

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante
Therapie, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
B.	Bewertungsverfahren.....	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	35
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	44

5.3	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	49
5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	58
D.	Anlagen	62
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	62
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 31. Mai 2023 hat Nivolumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Juni 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung des Melanoms mit

Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation

Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

– Pembrolizumab (Monotherapie)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Nivolumab der Wirkstoff Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Für Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion sind keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Für Jugendliche ab 12 Jahren liegt in der Indikation adjuvante Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Zu den Behandlungsoptionen für die adjuvante Behandlung konkret bei Jugendlichen ab 12 Jahren ist die Evidenz in Bezug auf das Tumorstadium III (mit Lymphknotenbeteiligung) nach vollständiger Resektion limitiert. In Bezug auf das Tumorstadium IV bei komplett resezierten Fernmetastasen ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien gehen keine Empfehlungen für die adjuvante Behandlung explizit bei Jugendlichen ab 12 Jahren hervor.

Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. Demnach gibt es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen. Diesbezüglich werden in der schriftlichen Äußerung verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF-V600-Mutationstatus genannt, die sich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene orientieren. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Wildtyp die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation sowohl die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als auch die gezielte Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib empfohlen.

Pembrolizumab ist zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Für Pembrolizumab als Monotherapie wurde in der Nutzenbewertung für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023).

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion ist für Jugendliche ab 12 Jahren lediglich das zu bewertende Arzneimittel (Nivolumab) zugelassen. Auch die in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlenen Wirkstoffe Pembrolizumab sowie Dabrafenib + Trametinib sind für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IV nicht zugelassen. Dabrafenib + Trametinib ist in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

Vor dem Hintergrund, dass sich die Therapieempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren laut schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaften an der Therapie von Erwachsenen orientiert, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die entsprechende Evidenz zu Erwachsenen abgestellt.

Aus den Leitlinien geht für die adjuvante Behandlung bei Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III und IV insgesamt eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern hervor. Für Erwachsene mit einer BRAF-V600E/K-Mutation im Tumorstadium III geht zudem eine starke Empfehlung für die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib hervor. Bei einer BRAF-V600E/K-Mutation stellen sowohl die Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern als auch mit Dabrafenib + Trametinib gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar – eine Präferenz lässt sich aus den Leitlinien nicht ableiten. Dies entspricht auch der Äußerung der Fachgesellschaften.

In Bezug auf die zur Verfügung stehenden Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab, jeweils als Monotherapie, scheidet Nivolumab als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus.

In Bezug auf das Tumorstadium IV und einer BRAF V600E/K-Mutation lässt sich aus den Leitlinien keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für eine Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib ableiten. So bezieht sich unter anderem die Empfehlung für Dabrafenib + Trametinib in der S3-Leitlinie konkret nur auf das Tumorstadium III.

Als nicht-medikamentöse Behandlung kann im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Zusammenfassend ist Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Dabrafenib + Trametinib ist in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Hinsichtlich einer ausnahmsweisen Bestimmung von Dabrafenib + Trametinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren wäre gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AMNutzenV eine Voraussetzung, dass eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Dabrafenib + Trametinib nach dem

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln (Pembrolizumab) regelhaft vorzuziehen wäre. Dies lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Evidenz zu Erwachsenen, nicht feststellen.

Pembrolizumab ist für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III bei Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Die Behandlung mit Pembrolizumab in Bezug auf das Tumorstadium IV stellt somit eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar, da im Tumorstadium IV neben dem zu bewertenden Arzneimittel keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Vom G-BA wird es als sachgerecht erachtet, Pembrolizumab einschließlich dieser zulassungsüberschreitenden Anwendung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV bei Jugendlichen ab 12 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Hierbei wird die Seltenheit der Erkrankung in der Altersklasse der Jugendlichen ab 12 Jahren und die Schwere der Erkrankung berücksichtigt. Ferner wird auf die Therapieempfehlungen und die vorhandene Evidenz für die Behandlung mit einem Anti-PD-1-Antikörper bei Erwachsenen zusammen mit der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie abgestellt, nach der kein eigener Standard für Kinder und Jugendliche bestehe und sich die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten an der Therapie der Erwachsenen orientiere.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie):

- Pembrolizumab

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie):

- Beobachtendes Abwarten

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG

vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die adjuvante Behandlung des Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Nivolumab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung von Nivolumab (Monotherapie) für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion legt der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Des Weiteren konnte keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante klinische Studie identifiziert werden und somit auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.

Zur Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier auf zwei Einzelfallberichte der zulassungsbegründenden, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CA209-915, legt diese aber aus Datenschutzgründen nicht vor.

Wenn für die Nutzenbewertung bei Jugendlichen keine geeigneten Daten vorliegen, sollte ein sogenannter Evidenztransfer, eine Datenübertragung von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren, geprüft werden. Der pharmazeutische Unternehmer stuft im

Dossier einen Evidenztransfer als nicht durchführbar ein, da keine klinischen Studien mit Jugendlichen im Anwendungsgebiet vorliegen und somit auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre.

Somit wurden für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Insgesamt kann für Jugendliche ab 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab:

„Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

Vorliegend wird Nivolumab ausschließlich zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bewertet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine adjuvante Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Auch ein Evidenztransfer von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht durchführbar eingestuft. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet. Auf dieser Grundlage gibt der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis vier Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen, weil die prognostizierte Fallzahl für die Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom als zu gering eingeschätzt wurde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Dosierung von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 200 mg alle 21 Tage.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen².

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Jugendliche < 50 kg KG				
	3 mg/kg KG = 141,3 mg	141,3 mg	1 x 40 mg + 1 x 120 mg	26	26 x 40 mg + 26 x 120 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26	52 x 120 mg
	oder				
	Jugendliche < 50 kg KG				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	13	39 x 100 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
Pembrolizumab	2 mg/kg = 94,2 mg	94,2 mg	1 x 100 mg	17	17 x 100 mg
	2 mg/kg = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,40 €	2,00 €	48,60 €	472,80 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 291,52 €	2,00 €	121,51 €	1 168,01 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	1 IFK	2974,82€	2,00 €	285,60€	2 687,22 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP

und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit

dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Nivolumab (Opdivo); Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: August 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 28. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2023 6. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Oktober 2022 zu dem Anwendungsgebiet „bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023
BAnz AT 13.02.2024 B7

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Mai 2023):

Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (Monotherapie)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-59) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

ca. 1 - 4 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Dezember 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nivolumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	45 552,39 € - 72 755,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	45 682,74 € - 91 365,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 - 26	1 300 € - 2 600 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17	1 700 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um ein in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.02.2024 B7

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicherteil?0&year=2024&edition=BAnz+AT+13.02.2024>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, Jugendliche ≥ 12 bis



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, Jugendliche ≥ 12 bis 18 Jahre, Monotherapie)

Steckbrief

- Wirkstoff: Nivolumab
- Handelsname: Opdivo
- Therapeutisches Gebiet: Melanom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.07.2023
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 02.10.2023
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
- Beschlussfassung: Ende Dezember 2023
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-957)

Modul 1U

(PDF 354,56 kB)

Modul 2U

(PDF 390,50 kB)

Modul 3U

(PDF 1,03 MB)

Modul 4U

(PDF 3,45 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,90 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/966/>

02.10.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, Jugendliche ≥ 12 bis Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie):

- Pembrolizumab

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie):

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 418,02 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 158,26 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.10.2023 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2023-07-01-D-957*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2023 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
[Verfahren vom 01.10.2023 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 13:49 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nivolumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.10.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	18.10.2023
BeiGene Germany GmbH	18.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Ehrhart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Nouvertné	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Sickmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Hr. Funk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Mark	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Balcke	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) im Anwendungsgebiet U zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-957) IQWiG-Berichte – Nr. 1641, Dossierbewertung, A23-59, Version 1.0, 27.09.2023
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab</u></p> <p>Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet umfasst die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren [1]. Im Rahmen der für die Nutzenbewertung durchgeführten Informationsbeschaffung konnte durch systematische Recherchen keine geeignete klinische Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert werden [2]. Zwei Einzelfallberichte im Anwendungsgebiet aus dem klinischen Programm zu Nivolumab wurden aus Datenschutzgründen nicht dargestellt (siehe Modul 4 U [2]), wenngleich dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz ist, da gemäß Spruchpraxis des G-BA Einzelfallberichte „nicht zur Nutzenbewertung herangezogen [werden], da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist“ [3].</p> <p>In der diesbezüglichen Dossierbewertung des IQWiG [4] wird konstatiert, dass für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vorlägen, weshalb sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergäbe und ein Zusatznutzen damit nicht belegt sei.</p> <p>Vor dem Hintergrund des von der EMA - trotz der eingeschränkten Evidenzlage - bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles von Nivolumab im vorliegend bewerteten Anwendungsgebiet sowie der Seltenheit der</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion legt der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Des Weiteren konnte keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante klinische Studie identifiziert werden und somit auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Zur Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier auf zwei Einzelfallberichte der zulassungsbegründenden, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CA209-915, legt diese aber aus Datenschutzgründen nicht vor.</p> <p>Wenn für die Nutzenbewertung bei Jugendlichen keine geeigneten Daten vorliegen, sollte ein sogenannter Evidenztransfer, eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung im relevanten Alterssegment und der damit verbundenen Limitationen der Durchführung klinischer Studien, erachtet es die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) im vorliegenden Fall nach wie vor als sachgerecht, einen bewertbaren Zusatznutzen anhand der EMA-Bewertung abzuleiten.</p> <p>Weiterhin möchte BMS darauf hinweisen, dass der therapeutische Bedarf in der Indikation Melanom, adjuvante Behandlung, bei Jugendlichen durch Nivolumab als Monotherapie besser als bisher gedeckt werden kann. So ist die Monotherapie mit Nivolumab die einzige für Jugendliche zugelassene medikamentöse Therapieoption, die sowohl im Tumorstadium III als auch im Tumorstadium IV als adjuvante Behandlung nach Komplettresektion unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus eingesetzt werden kann. Damit steht für das Stadium IV erstmalig ein zugelassener Immun-Checkpoint-Inhibitor mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil für die jugendliche Patientenpopulation zur Verfügung; die Dosierungsempfehlung wurde entsprechend dem jugendlichen Alter der Patienten angepasst. Die Relevanz der Zulassung von Nivolumab im Stadium IV zeigt sich auch dahingehend, dass vom G-BA, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, nur das „Beobachtende Abwarten“ als ZVT festgelegt wurde [4].</p> <p>Für die Betroffenen, auch und gerade in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren, stellt die Diagnose des Melanoms einen gravierenden Einschnitt dar. Es ist wünschenswert, dass auch die oben genannten Aspekte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>Datenübertragung von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren, geprüft werden. Der pharmazeutische Unternehmer stuft im Dossier einen Evidenztransfer als nicht durchführbar ein, da keine klinischen Studien mit Jugendlichen im Anwendungsgebiet vorliegen und somit auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre.</p> <p>Somit wurden für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Insgesamt kann für Jugendliche ab 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p> <p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AMNutzenv:</p> <p>zu 4. [...]</p> <p>Zu den Behandlungsoptionen für die adjuvante Behandlung konkret bei Jugendlichen ab 12 Jahren ist die Evidenz in Bezug auf das Tumorstadium III (mit Lymphknotenbeteiligung) nach vollständiger Resektion limitiert. In Bezug auf das Tumorstadium IV bei komplett resezierten Fernmetastasen ist kaum Evidenz vorhanden.</p>

Fazit

Insgesamt ergibt sich für Nivolumab aus Sicht von BMS für das vorliegende Anwendungsgebiet ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Aus den vorliegenden Leitlinien gehen keine Empfehlungen für die adjuvante Behandlung explizit bei Jugendlichen ab 12 Jahren hervor.

Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Demnach gibt es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen. Diesbezüglich werden in der schriftlichen Äußerung verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF-V600- Mutationstatus genannt, die sich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene orientieren. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Wildtyp die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation sowohl die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als auch die gezielte Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib empfohlen.

Pembrolizumab ist zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Für Pembrolizumab als Monotherapie wurde in der Nutzenbewertung für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023).

Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion ist für Jugendliche ab 12 Jahren lediglich das zu bewertende Arzneimittel (Nivolumab) zugelassen. Auch die in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Behandlung von

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlenen Wirkstoffe Pembrolizumab sowie Dabrafenib + Trametinib sind für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IV nicht zugelassen. Dabrafenib + Trametinib ist in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass sich die Therapieempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren laut schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaften an der Therapie von Erwachsenen orientiert, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die entsprechende Evidenz zu Erwachsenen abgestellt.</p> <p>Aus den Leitlinien geht für die adjuvante Behandlung bei Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III und IV insgesamt eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern hervor. Für Erwachsene mit einer BRAF-V600E/K-Mutation im Tumorstadium III geht zudem eine starke Empfehlung für die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib hervor. Bei einer BRAF-V600E/K-Mutation stellen sowohl die Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern als auch mit Dabrafenib + Trametinib gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar – eine Präferenz lässt sich aus den Leitlinien nicht ableiten. Dies entspricht auch der Äußerung der Fachgesellschaften.</p> <p>In Bezug auf die zur Verfügung stehenden Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab, jeweils als Monotherapie, scheidet Nivolumab als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus. In Bezug auf das Tumorstadium IV und einer BRAF V600E/K-Mutation lässt sich aus den Leitlinien keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für eine Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib ableiten. So bezieht sich unter</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>anderem die Empfehlung für Dabrafenib + Trametinib in der S3-Leitlinie konkret nur auf das Tumorstadium III.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kann im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>Zusammenfassend ist Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Dabrafenib + Trametinib ist in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Hinsichtlich einer ausnahmsweisen Bestimmung von Dabrafenib + Trametinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren wäre gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AMNutzenV eine Voraussetzung, dass eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Dabrafenib + Trametinib nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln (Pembrolizumab) regelhaft vorzuziehen wäre. Dies lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Evidenz zu Erwachsenen, nicht feststellen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pembrolizumab ist für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III bei Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Die Behandlung mit Pembrolizumab in Bezug auf das Tumorstadium IV stellt somit eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar, da im Tumorstadium IV neben dem zu bewertenden Arzneimittel keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Vom G-BA wird es als sachgerecht erachtet, Pembrolizumab einschließlich dieser zulassungsüberschreitenden Anwendung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV bei Jugendlichen ab 12 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Hierbei wird die Seltenheit der Erkrankung in der Altersklasse der Jugendlichen ab 12 Jahren und die Schwere der Erkrankung berücksichtigt. Ferner wird auf die Therapieempfehlungen und die vorhandene Evidenz für die Behandlung mit einem Anti-PD-1-Antikörper bei Erwachsenen zusammen mit der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie abgestellt, nach der kein eigener Standard für Kinder und Jugendliche bestehe und sich die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten an der Therapie der Erwachsenen orientiere.</p> <p>[...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 06.10.2023.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4 U. Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Stand: 28.06.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6747/2023_06_28_Modul4U_Nivolumab.pdf, aufgerufen am 06.10.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotische-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre). Vom 07. Januar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7212/2021-01-07_AM-RL-XII_Capalcizumab_D-566_TrG.pdf, aufgerufen am 06.10.2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab. (Melanom bei Jugendlichen, adjuvant). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-59. Version: 1.0. Stand: 27.09.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1641; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6748/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-957.pdf, aufgerufen am 06.10.2023.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) im folgenden Anwendungsgebiet veröffentlicht: „Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“</p> <p>Da eine Bewertung von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen bereits in einem früheren Verfahren stattgefunden hat, bezieht sich das aktuelle Verfahren sowie entsprechend der vorliegenden Stellungnahme nur auf Jugendliche ab 12 Jahren.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) identifiziert im Rahmen der Informationsbeschaffung weder eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch weitere Untersuchungen mit Nivolumab. Der pU weist darauf hin, dass die Zulassung auf zwei Einzelfallberichten aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CA209-915 beruht. Diese Einzelfallberichte können aus Datenschutzgründen im Dossier nicht dargestellt werden.</p> <p>Das IQWiG kommt daher in seiner Nutzenbewertung zu dem Ergebnis, dass keine geeigneten Daten vorgelegt wurden und dass ein Zusatznutzen damit nicht belegt ist.</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder mit Metastasierung nach vollständiger Resektion, adjuvante Behandlung</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion legt der pharmazeutische Unternehmer keine direkt vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Des Weiteren konnte keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante klinische Studie identifiziert werden und somit auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden. Zur Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier auf zwei Einzelfallberichte der zulassungsbegründenden, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie CA209-915, legt diese aber aus Datenschutzgründen nicht vor.</p> <p>Wenn für die Nutzenbewertung bei Jugendlichen keine geeigneten Daten vorliegen, sollte ein sogenannter Evidenztransfer, eine Datenübertragung</p>

	<p>von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren, geprüft werden. Der pharmazeutische Unternehmer stuft im Dossier einen Evidenztransfer als nicht durchführbar ein, da keine klinischen Studien mit Jugendlichen im Anwendungsgebiet vorliegen und somit auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre.</p> <p>Somit wurden für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Insgesamt kann für Jugendliche ab 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>
--	---

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position MSD Sharp & Dohme GmbH:</p> <p>Es gibt in Deutschland nach wie vor einen ungedeckten therapeutischen Bedarf insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Es handelt sich um eine sehr seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung.</p> <p>Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Kindern und Jugendlichen unterliegen das Studiendesign und die Patientenzahl einigen Limitationen. Um dieser besonderen Situation gerecht zu werden, hat die EMA auf Basis der verfügbaren Datenlage die Zulassung im oben beschriebenen Anwendungsgebiet erteilt.</p> <p>Auch wenn es schwierig ist, Studien bei Kindern und Jugendlichen durchzuführen, die den Anforderungen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung genügen, da zum Glück in Deutschland nicht so viele Kinder erkranken, ist es aus Sicht von MSD zu begrüßen, dass pharmazeutische Unternehmen wie BMS zu ihrer ethischen Verantwortung gegenüber diesen jungen Patienten stehen.</p> <p>Es wäre wünschenswert, wenn der G-BA in seiner Entscheidung der Nutzenbewertung die Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln künftig stärker berücksichtigen würde.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	18. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® IQWiG-Bericht – Nr. 1641 Projekt: A23-59 Version: 1.0 Stand: 27.09.2023 Veröffentlichung: 02.10.2023
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V (2023-07-01-D-957) als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Besondere Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Besondere Therapiesituation bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren</u></p> <p>Der therapeutische Bedarf für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren für die adjuvante Behandlung des Melanoms ist hoch. Aktuell gibt es in dieser Behandlungssituation keinen eigenen Therapiestandard, weshalb sich die Behandlung heranwachsender Patienten am Therapiestandard für erwachsene Patienten orientiert (1).</p> <p>Neben Pembrolizumab, das als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die adjuvante Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion (ohne Tumorstadium IV) in Deutschland zugelassen ist, steht nun auch Nivolumab innerhalb dieser Zulassung zur Verfügung.</p> <p>Daneben gibt es mit Nivolumab erstmalig für Patienten ab 12 Jahren</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>[...]</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AMNutzenV:</p> <p>zu 1.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben Nivolumab der Wirkstoff Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit bereits fernmetastasiertem Melanom (Stadium IV) eine zugelassene Therapieoption (2, 3).</p> <p>In Therapiesituationen, in denen bislang keine zugelassene Behandlungsmöglichkeit existiert, ist jede zugelassene Therapie von hoher Bedeutung für die Patientenversorgung. Daneben handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom um eine sehr selten auftretende Erkrankung (4). Im Sinne der Patientenversorgung und der besonderen Behandlungssituation der Jugendlichen und Kindern, bedarf es in solchen Konstellationen einer stärkeren Berücksichtigung der Besonderheiten der Studiendurchführung und Zulassung im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>	<p>Für Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion sind keine weiteren Arzneimittel zugelassen.</p> <p>[...]</p> <p>zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).</p> <p>Zu den Behandlungsoptionen für die adjuvante Behandlung konkret bei Jugendlichen ab 12 Jahren ist die Evidenz in Bezug auf das Tumorstadium III (mit Lymphknotenbeteiligung) nach vollständiger Resektion limitiert. In Bezug auf das Tumorstadium IV bei komplett resezierten Fernmetastasen ist kaum Evidenz vorhanden.</p> <p>Aus den vorliegenden Leitlinien gehen keine Empfehlungen für die adjuvante Behandlung explizit bei Jugendlichen ab 12 Jahren hervor. Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.</p> <p>Demnach gibt es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen. Diesbezüglich werden in der schriftlichen Äußerung verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF-V600- Mutationstatus genannt, die sich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene orientieren. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit BRAF-Wildtyp die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation sowohl die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als auch die gezielte Therapie mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib empfohlen.</p> <p>Pembrolizumab ist zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Für Pembrolizumab als Monotherapie wurde in der Nutzenbewertung für die adjuvante Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023).</p> <p>Für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV nach vollständiger Resektion ist für Jugendliche ab 12 Jahren lediglich das zu bewertende Arzneimittel (Nivolumab) zugelassen. Auch die in der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlenen Wirkstoffe Pembrolizumab sowie Dabrafenib + Trametinib sind für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IV nicht zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dabrafenib + Trametinib ist in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Vor dem Hintergrund, dass sich die Therapieempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren laut schriftlicher Äußerung der Fachgesellschaften an der Therapie von Erwachsenen orientiert, wird für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die entsprechende Evidenz zu Erwachsenen abgestellt.</p> <p>Aus den Leitlinien geht für die adjuvante Behandlung bei Erwachsenen mit Melanom im Tumorstadium III und IV insgesamt eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern hervor. Für Erwachsene mit einer BRAF-V600E/K-Mutation im Tumorstadium III geht zudem eine starke Empfehlung für die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib hervor. Bei einer BRAF-V600E/K-Mutation stellen sowohl die Behandlung mit Anti-PD-1-Antikörpern als auch mit Dabrafenib + Trametinib gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar – eine Präferenz lässt sich aus den Leitlinien nicht ableiten. Dies entspricht auch der Äußerung der Fachgesellschaften.</p> <p>In Bezug auf die zur Verfügung stehenden Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab, jeweils als Monotherapie, scheidet Nivolumab als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus. In Bezug auf das Tumorstadium IV und einer BRAF V600E/K-Mutation lässt sich aus den Leitlinien keine eindeutige bzw. einhellige Empfehlung für eine Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib ableiten. So bezieht sich unter anderem die Empfehlung für Dabrafenib + Trametinib in der S3-Leitlinie konkret nur auf das Tumorstadium III.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kann im Stadium III prinzipiell eine adjuvante Radiotherapie in Betracht gezogen werden. Diese dient der Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle. Die adjuvante Radiotherapie kommt patientenindividuell in Abhängigkeit des Rezidivrisikos und unter Abwägung möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen zum Einsatz. Es liegen keine Daten vor, die einen positiven Einfluss der adjuvanten Radiotherapie auf das Gesamtüberleben belegen. Eine regelhafte Anwendung lässt sich nicht ableiten, weshalb die adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>Zusammenfassend ist Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Dabrafenib + Trametinib ist in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III bei Erwachsenen zugelassen, jedoch nicht bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Hinsichtlich einer ausnahmsweisen Bestimmung von Dabrafenib + Trametinib als zweckmäßige Vergleichstherapie in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren wäre gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AMNutzenV eine Voraussetzung, dass eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Dabrafenib + Trametinib nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln (Pembrolizumab) regelhaft vorzuziehen wäre. Dies lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Evidenz zu Erwachsenen, nicht feststellen.</p> <p>Pembrolizumab ist für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB, IIC oder III bei Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Die Behandlung mit Pembrolizumab in Bezug auf das Tumorstadium IV</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellt somit eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar, da im Tumorstadium IV neben dem zu bewertenden Arzneimittel keine anderen zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Vom G-BA wird es als sachgerecht erachtet, Pembrolizumab einschließlich dieser zulassungsüberschreitenden Anwendung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IV bei Jugendlichen ab 12 Jahren als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV. Hierbei wird die Seltenheit der Erkrankung in der Altersklasse der Jugendlichen ab 12 Jahren und die Schwere der Erkrankung berücksichtigt. Ferner wird auf die Therapieempfehlungen und die vorhandene Evidenz für die Behandlung mit einem Anti-PD-1-Antikörper bei Erwachsenen zusammen mit der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie abgestellt, nach der kein eigener Standard für Kinder und Jugendliche bestehe und sich die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten an der Therapie der Erwachsenen orientiere.</p> <p>[...]</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2023-B-114-z Nivolumab (Stand: Juni 2023). 2023.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2023). 2020.
3. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2023). 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie). 2023.

5.4 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen: (A) mit Lymphknotenbeteiligung (Tumorstadium III) nach vollständiger Resektion und (B) mit Metastasierung (Tumorstadium IV) nach vollständiger Resektion. Für beide Teilfragestellungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht hingegen mit dem Verweis auf den therapeutischen Bedarf, die Seltenheit der Erkrankung in diesem Alter sowie den Limitationen bei der Durchführung klinischer Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Nivolumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2023
von 13:49 Uhr bis 14:04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Ehrhart

Herr Dr. Sickmann

Herr Nouvertné

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Mark

Herr Funk

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (Beigene)**:

Frau Müller

Herr Balcke

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:49 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung; aber es hat vorher ein bisschen länger gedauert.

Wir sind jetzt beim Dossier 957: Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, Melanom, adjuvant, Jugendliche ab 12 Jahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September 2023, zu der zum einen Bristol-Myers Squibb als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat; zum anderen haben BeiGene Germany GmbH und MSD Sharp & Dohme als weitere pharmazeutische Unternehmen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller dazu Stellung genommen.

Ich muss zunächst wieder wie üblich die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für BMS sind Frau Ehrhart, Herr Dr. Sickmann und Herr Nouvertné anwesend. Für MSD ist Herr Funk anwesend – bei Frau Dr. Mark setzen wir ein Fragezeichen – ; von BeiGene ist Herr Balcke anwesend – bei Frau Müller setzen wir ebenfalls ein Fragezeichen –, und vom vfa ist Herr Dr. Rasch anwesend. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit zur Einführung. – Bitte schön, Herr Nouvertné, Sie haben das Wort.

Herr Nouvertné (BMS): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Wir nutzen gern die Gelegenheit, unsere Perspektive darzustellen. Zusammen mit mir sind Frau Marie-Paule Ehrhart, Bereich Biometrie, und Herr Dr. Thomas Sickmann, Bereich Medizin, heute hier. Mein Name ist Detlef Nouvertné. Ich bin der Projektleiter für diese Nutzenbewertung bei BMS.

Bei unserer heutigen Diskussion geht es um die Indikationserweiterung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Bei diesen Patientinnen und Patienten wurde das Tumorgewebe im Sinne eines kurativen Ansatzes vollständig entfernt. Der medizinische Bedarf ist dennoch hoch, denn es können Rezidive auftreten und den initialen kurativen Ansatz gefährden. Ziel der adjuvanten Therapie ist es, das Auftreten von Rezidiven zu verhindern.

In der hier relevanten Altersstufe handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. In den bisherigen Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Anzahl der Patienten und Patientinnen mit ein bis vier Personen in diesem Anwendungsgebiet kommt die Seltenheit der Erkrankung zum Ausdruck. Das seltene Auftreten stellt eine Herausforderung für die Durchführung klinischer Studien, die auch die Anforderungen der Nutzenbewertung erfüllen können, dar.

Die EMA hat auch unter Berücksichtigung der limitierten klinischen Daten in dieser Altersgruppe ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt. Mit der Zulassung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren steht Nivolumab nun auch außerhalb des Off-Label Use in dieser Population zur Verfügung.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns nun darauf, mit Ihnen diese oder weitere Aspekte zu diskutieren, und gehen gerne auf Ihre Fragen ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Nouvertné. Wir haben die gleiche Fragestellung gleich auch noch einmal. Wir haben hier die Population der ab 12-Jährigen. Uns liegen keine direkt vergleichenden Daten für diese kleine Population vor. Deshalb von mir noch einmal die Frage – damit müssen wir uns auseinandersetzen – nach der Möglichkeit

einer Übertragung der Ergebnisse von der Erwachsenenpopulation auf die Jugendlichen ab 12 Jahren, das heißt nach dem Evidenztransfer: Inwieweit haben Sie sich damit auseinandergesetzt? Inwieweit haben Sie versucht, hier vergleichbare Dinge möglicherweise miteinander zu vergleichen und dann eben die Evidenz zu transferieren? Damit steht und fällt ja insgesamt die Bewertung hier. – Herr Sickmann, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, Herr Hecken, das ist in der Tat die zentrale Frage. Der entscheidende Punkt ist hier tatsächlich die außerordentliche Seltenheit dieser Erkrankung in der jugendlichen Population im Altersbereich zwischen 12 und weniger als 18 Jahren; wir haben gerade gehört, ein bis vier Patienten im Jahr. Das heißt, wir sind hier in einem Bereich, wie er auch durchaus für Orphan Drugs vorliegt. Es war daher trotz unserer systematischen Recherche nicht möglich, eine Literatur zu identifizieren, spezifische Studien, RCTs im Anwendungsgebiet in dieser Alterskohorte versus zVT, aber auch ganz generell. Das ist plausibel, wenn wir uns an die Situation damals bei Ipilimumab erinnern. Auch dort hat man ja den Versuch unternommen, eine Studie aufzusetzen, die vier Jahre weltweit multizentrisch rekrutiert hat. Zum Schluss hatte man vier Patienten, die tatsächlich der Anwendungsdosierung entsprachen, und acht Patienten, die man noch zusätzlich für Safety-Aspekte berücksichtigen konnte.

Tatsächlich ist es einfach so, dass es jetzt für dieses Verfahren, aber auch ganz generell de facto unmöglich sein wird, mit den Standards, die wir aus dem Erwachsenenbereich gewohnt sind, hier für diese jugendliche Population diejenigen RCTs zu generieren, die wir für unsere Beurteilung gewohnt sind.

Aus diesem Grund haben wir weiter gesucht, und wir konnten lediglich zwei Einzelfälle aus der CheckMate 915 identifizieren, aus dem Vergleichsarm mit Nivolumab. Das sind aber, wie gesagt, stark limitierte Einzelfälle. Wir haben hier keine Evidenzbasis, wie sie auch nach den Grundsätzen dieses Verfahrens für einen formalen Evidenztransfer erwartet werden, den wir aus diesen Gründen daher auch für nicht durchführbar erachtet haben.

Gleichwohl, so möchte ich abschließend sagen, sind wir aber der Meinung, dass durchaus eine gewisse medizinische Evidenz vorliegt, die einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab in der adjuvanten Therapie von Jugendlichen zwischen 12 und unter 18 Jahren begründet. Dabei stützen wir uns zum Ersten, wie gesagt, auf die Seltenheit des malignen Melanoms im relevanten Alterssegment und zum Zweiten auf das von der Europäischen Arzneimittelagentur trotz dieser Limitierungen bestätigte positive Nutzen-Risiko-Profil von Nivolumab.

Und Folgendes ist der dritte Punkt: Möglich ist dies, weil sich maligne Melanome von adoleszenten und adulten Patienten hinsichtlich der Ätiologie und des Krankheitsverlaufs weitgehend gleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat Fragen, Anmerkungen, Bemerkungen? – Niemand. Da gibt es auch nicht viel zu diskutieren. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nur noch eine ganz kleine Nachfrage zu dem, was der pU eben ausgeführt hat. Klinische Stellungnehmer sind leider heute nicht dabei, aber Sie haben immerhin einen wichtigen Punkt ausgeführt, dass sich maligne Melanome bei Jugendlichen und Erwachsenen weitgehend gleichen, also klinisch keine Unterschiede zu erwarten seien.

Jetzt wäre aber, da Sie ja keine Daten haben, noch ein weiterer Punkt die Safety. Dazu meine Frage: Wie sieht das aus? Üblicherweise sind 12-Jährige von pharmakokinetischen Parametern her weitgehend mit Erwachsenen zu vergleichen. Es gibt ein paar ganz wenige Ausnahmen, bestimmte Leberenzyme, die noch nicht voll entwickelt sind. Haben Sie sich damit beschäftigt, inwiefern das bei Nivolumab irgendwie relevant sein könnte oder inwiefern Sie da erwarten würden, dass auch von der Safety her aufgrund der pharmakokinetischen Parameter eine Vergleichbarkeit besteht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ja, das ist eine wichtige Frage. Es gibt erste Daten, die man beispielsweise aus der CheckMate 209-070 gewonnen hat. Das war eine einarmige Phase-I/II-Kohortenstudie, eine Multi-Basket-Studie. Dort war ein Patient unter Nivolumab im metastasierten Setting eingeschlossen. Es sind solche Studien, die man herangezogen hat, auch von der EMA-Seite, um die Safety abzuschätzen. Hier haben sich offenbar keine Signale ergeben.

Der zweite Punkt, den ich hier anführen könnte, ist unsere Fachinformation. In unserer Fachinformation verläuft die Dosierung entlang einer Gewichtsgrenze, nicht einer Altersgrenze. 50 Jahre [sic!] beträgt sie. Darüber kann eine Fixedosis verwendet werden, darunter tatsächlich eine körperrgewichtsbasierte Dosierung. Das ist aus der Historizität der Dosierungsentwicklung ableitbar.

Aber all dies zeigt, dass man auf der Grundlage dessen, was man weiß, nicht erwartet, dass es hier altersspezifische Besonderheiten gibt, wie Sie gesagt haben. Im Bereich der Adoleszenten und natürlich, je näher man sich den adulten Patienten annähert, werden die Unterschiede immer geringer, auch was das Immunsystem angeht, wo man dann eben bei diesen Patienten eine weitgehende Reifung erwarten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Sickmann. Sie hatten „50 Jahre“ gesagt, aber hatten 50 Kilo gemeint,

(Herr Dr. Sickmann [BSM]: Oh, Entschuldigung!)

also unter 50 Kilo. Sie hatten vorher gesagt, Alter spiele keine Rolle. Dann haben Sie gesagt, 50 Jahre, darunter gewichtsadaptiert und darüber dann Fixed Dose. Das merke ich nur an, damit wir das richtig im Protokoll haben. Also, Vater schläft noch nicht. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ganz herzlichen Dank; das hat mir schon mal sehr geholfen. Sie haben darauf abgehoben, dass die EMA eben hier aus der metastasierten Situation sozusagen einen Transfer gemacht hat, was ja bezüglich der Safety, denke ich, auch plausibel ist, und haben auf die Basket-Studie abgehoben. Jetzt ist meine Frage: Sie haben das aber nicht dargestellt, oder täusche ich mich jetzt, diesen Patienten oder diese Patientin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Dieser Patient wurde von uns in diesem Verfahren im metastasierten Setting nicht dargestellt. Dieser Einzelfall ist an die EMA gegangen. Wir haben das hier in diesem Verfahren nicht gemacht, und zwar aus Datenschutzgründen.

Frau Dr. Müller: Also, Sie haben praktisch Bedenken gehabt – Entschuldigung, wenn ich gleich nachfrage –, dass, da es nur ein Patient ist, diese Person natürlich identifiziert werden könnte, und verweisen deshalb ersatzweise darauf, was plausibel ist. Bei nur einem Patienten, wenn es so wenige gibt, ist es wahrscheinlich nicht ganz implausibel. Aber Sie verweisen darauf, dass die EMA keine Safety-Signale gesehen hat?

(Herr Dr. Sickmann [BSM] nickt)

– Genau. Das ist schon mal was. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann weitere Fragen! – Keine mehr. Herr Nouvertné, wollen Sie zusammenfassen, oder sollen wir sofort in die nächste übergehen? Allerdings müssen wir aus formalen Gründen ohnehin unterbrechen. Bitte, Sie haben das Wort.

Herr Nouvertné (BMS): Ich denke, aufgrund der besonderen Situation in dieser Indikation – es wurde jetzt schon mehrfach gesagt; es sind sehr wenige Patienten – gibt es nur entsprechend wenige Daten. So ist die Situation nun mal in dieser Indikation. – Vielen Dank für die Diskussion. Dann freuen wir uns jetzt auf die weitere Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. Bitte gehen Sie heraus und dann sofort wieder hinein. Wir sind nunmehr wieder in der Zeit und machen jetzt mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom weiter.

Schluss der Anhörung: 14:04 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-114-z Nivolumab

Stand: Juni 2023

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

Nivolumab

[adjuvante Behandlung des Melanoms, Jugendliche ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ (Erwachsene und Jugendliche)

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

Radiotherapie

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
– Nivolumab: Beschluss vom 16. September 2021
– Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019
– Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019 und 16. Juni 2022
– Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019
– Nivolumab: Beschluss vom 21. Februar 2019

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<p><u>Anwendungsgebiet Positive Opinion vom 26. April 2023:</u> Opdivo as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults and adolescents 12 years of age and older with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.</p> <p>Opdivo ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.</p>
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar	<p><u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.</p>
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<p><u>Adjuvante Behandlung des Melanoms</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.</p>
Trametinib L01XE2 Mekinist	<p><u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-204 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 15. September 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	23
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	64
Referenzen.....	67
Anhang.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events / Unerwünschtes Ereignis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best-Supportive-Care
CHEM	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall
CrI	Glaubwürdigkeitsintervall
DFS	Krankheitsfreies Überleben
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DMFS	Metastasenfreies Überleben
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	US Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LN	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
MM	Malignant Melanoma
NED	Kein nachweisbarer Tumor
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	Nivolumab
NMA	Netzwerk-Metaanalyse

NR	Not reported
OBS	Observation
OS	Gesamtüberleben
PBO	Placebo
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PEM	Pembrolizumab
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RFS	Rezidivfreies Überleben
RT	Radiotherapie
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SITC	Society for Immunotherapy of Cancer
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMR	Society for Melanoma Research
SR	Systematischer Review
SRS	Stereotactic Radiosurgery
TGA	Therapeutic Goods Administration
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 04.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 08.02.2022 und 12.08.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2165 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR für das vorliegende AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Toor K et al., 2021 [11].

Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis

Zielsetzung

[...] to assess the efficacy and safety of nivolumab versus other treatment options in patients with resected melanoma by using both constant and time-varying treatment-effect assumptions.

Methodik

Population:

adults (aged 18 years and older) with non-metastatic stage III/IV melanoma

Intervention/Komparator:

pharmacological interventions for the adjuvant treatment

Endpunkte:

- recurrence-free survival (RFS)
- disease-free survival (DFS)
- distant metastasis-free survival (DMFS)
- all-cause grade 3/4 adverse events (AE)
- overall discontinuations
- discontinuations due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

A comprehensive systematic literature search of MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted. The original searches were executed on October 12, 2017 with predefined search strategies and was updated on May 8, 2018. Additionally, manual searches of four conference proceedings were conducted: International Society for Quality of Life Research 2017, Society for Melanoma Research 2017, Society for Immunotherapy of Cancer 2017, and American Academy of Cancer Research 2015 to 2018.

Laut Appendix A wurde am 1. Mai 2019 eine weitere systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- An SLR conducted through May 2019 identified 11 new studies in addition to the 41 studies identified in an earlier SLR, generating an evidence base of 52 studies. These studies represent 26 RCTs.
- A feasibility assessment excluded seven trials [...].
- Overall, 19 trials were included in the NMA.

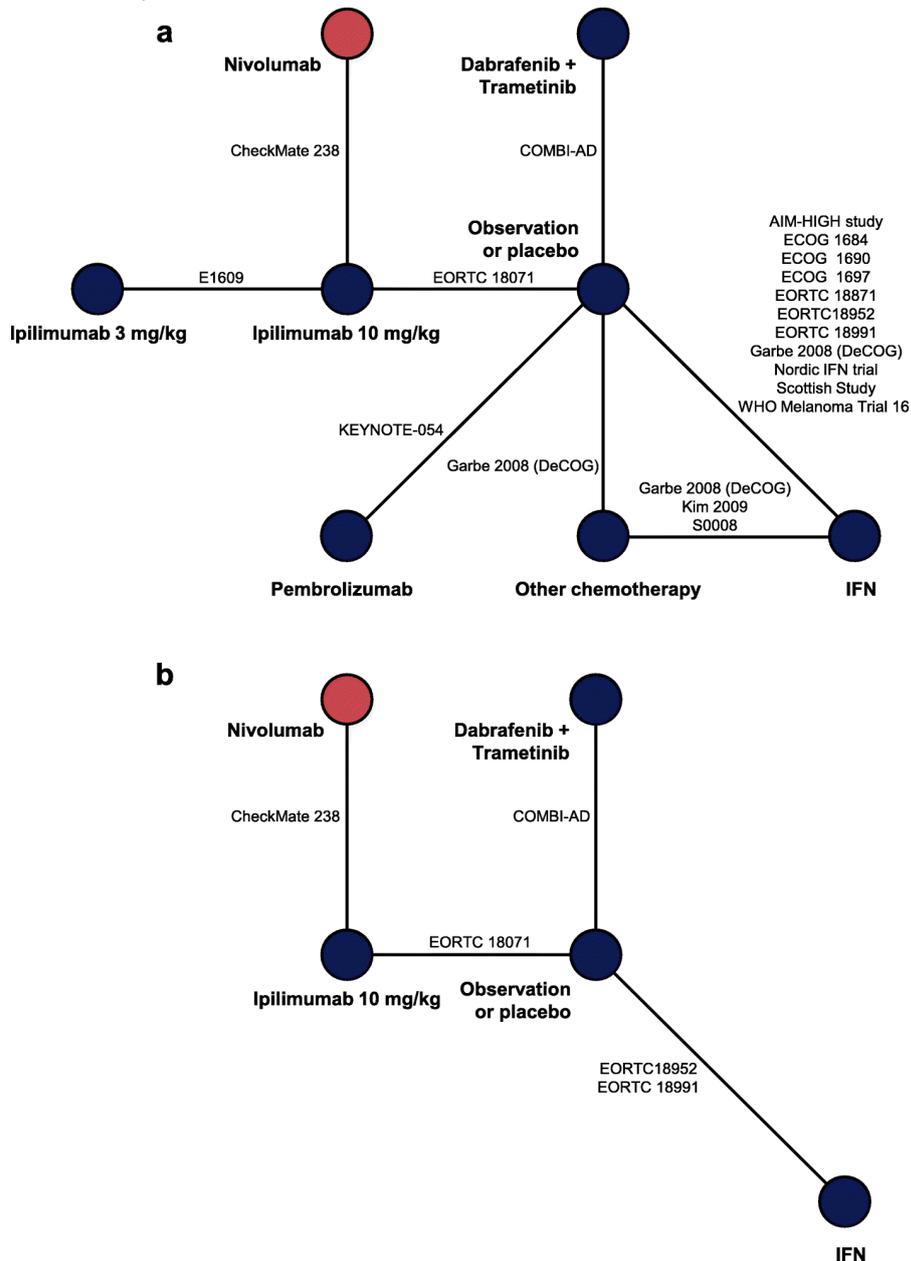


Abbildung 1: Network diagrams of randomized controlled trials for base-case efficacy outcomes in patients with stage II-IV melanoma for (a) RFS/DFS and (b) DMFS

Charakteristika der Population: ⇨ siehe Anhang Tabelle 1

Qualität der Studien: ⇨ siehe Anhang Tabelle 2

Studienergebnisse:

Efficacy

RFS/DFS

Based on HRs for RFS/DFS, the risk of recurrence was similar between nivolumab and dabrafenib plus trametinib (HR 1.06, 95% CrI 0.77-1.45), and between nivolumab and pembrolizumab (HR 0.92, 95% CrI 0.67-1.29) when the HR was constant over time. Risk of recurrence was lower with nivolumab than with ipilimumab 3 mg/kg, ipilimumab 10 mg/kg, or IFN.

Tabelle 1: Constant HR estimates^a from a fixed-effects NMA or RFS/DFS in patients with resected stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.93 (1.50–2.48)	2.04 (1.68–2.48)	1.79 (1.45–2.20)	1.32 (1.11–1.55)	1.32 (1.00–1.73)	1.17 (0.97–1.41)	1.13 (1.06–1.21)
0.52 (0.40–0.67)	Nivolumab	1.06 (0.77–1.45)	0.92 (0.67–1.29)	0.68 (0.56–0.82)	0.68 (0.51–0.90)	0.61 (0.44–0.83)	0.59 (0.45–0.76)
0.49 (0.40–0.59)	0.95 (0.69–1.30)	Dabrafenib + trametinib	0.88 (0.66–1.17)	0.64 (0.50–0.83)	0.64 (0.46–0.91)	0.58 (0.44–0.75)	0.55 (0.45–0.68)
0.56 (0.45–0.69)	1.08 (0.78–1.49)	1.14 (0.86–1.52)	Pembrolizumab	0.74 (0.56–0.95)	0.73 (0.52–1.03)	0.66 (0.49–0.87)	0.63 (0.51–0.79)
0.76 (0.65–0.90)	1.47 (1.22–1.78)	1.55 (1.20–2.01)	1.36 (1.05–1.77)	Ipilimumab 10 mg/kg	1.00 (0.81–1.24)	0.89 (0.70–1.15)	0.86 (0.72–1.03)
0.76 (0.58–1.00)	1.47 (1.11–1.95)	1.55 (1.10–2.19)	1.36 (0.97–1.92)	1.00 (0.81–1.24)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.89 (0.64–1.25)	0.86 (0.65–1.15)
0.85 (0.71–1.03)	1.65 (1.20–2.25)	1.74 (1.33–2.30)	1.53 (1.15–2.03)	1.12 (0.87–1.44)	1.12 (0.80–1.57)	Other chemotherapy	0.97 (0.81–1.16)
0.88 (0.83–0.94)	1.70 (1.32–2.21)	1.80 (1.47–2.21)	1.58 (1.27–1.96)	1.16 (0.97–1.38)	1.16 (0.87–1.54)	1.04 (0.86–1.24)	IFN pooled

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

As the assumption of proportional hazards did not hold, a subsequent analysis was conducted in which HR varied over time. In this analysis, the risk of recurrence with nivolumab was similar to that with dabrafenib plus trametinib at 12 months (HR 1.02, 95% CrI 0.71-1.47), but was lower at later time points (HR at 24 months 0.46, 95% CrI 0.27-0.78; HR at 36 months 0.28, 95% CrI 0.14-0.59).

Tabelle 2: Time-varying HR estimates^a from a fixed-effects NMA of RFS/DFS ($p_1 = 0$, $p_2 = -1$, scale, shape x_1) in patients with resected stage II-IV melanoma

Treatment	Time points			
	12 months	24 months	36 months	48 months
NIVO vs. OBS/PBO	0.58 (0.43–0.77)	0.51 (0.33–0.80)	0.46 (0.26–0.86)	0.43 (0.21–0.91)
NIVO vs. DAB+TRAM	1.02 (0.71–1.47)	0.46 (0.27–0.78)	0.28 (0.14–0.59)	0.20 (0.08–0.49)
NIVO vs. PEM	1.19 (0.81–1.76)	1.06 (0.56–2.05)	0.96 (0.40–2.29)	0.88 (0.30–2.51)
NIVO vs. IPI (10 mg/kg)	0.69 (0.55–0.86)	0.66 (0.46–0.96)	0.65 (0.40–1.07)	0.64 (0.35–1.17)
NIVO vs. IPI (3 mg/kg)	0.75 (0.54–1.04)	0.93 (0.58–1.48)	1.06 (0.57–2.01)	1.16 (0.54–2.55)
NIVO vs. CHEM	0.63 (0.44–0.89)	0.53 (0.32–0.86)	0.47 (0.24–0.91)	0.42 (0.19–0.95)
NIVO vs. IFN	0.64 (0.48–0.86)	0.55 (0.36–0.88)	0.49 (0.27–0.93)	0.46 (0.22–0.97)

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

DMFS

Pembrolizumab was not included in the DMFS analysis due to a lack of publicly available data.

Based on HRs for DMFS, the risk of developing distant metastases was lower with nivolumab than with ipilimumab 10 mg/kg or IFN but was similar to that of dabrafenib plus trametinib.

Tabelle 3: Constant HR estimates^a from a fixed-effects NMA or DMFS in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.69 (1.25–2.25)	1.89 (1.50–2.39)	1.32 (1.10–1.57)	1.09 (0.98–1.22)
0.59 (0.44–0.80)	Nivolumab	1.12 (0.77–1.62)	0.78 (0.62–0.99)	0.64 (0.47–0.88)
0.53 (0.42–0.67)	0.89 (0.62–1.29)	Dabrafenib + trametinib	0.70 (0.53–0.93)	0.58 (0.44–0.75)
0.76 (0.64–0.91)	1.28 (1.01–1.62)	1.44 (1.08–1.90)	Ipilimumab 10 mg/kg	0.83 (0.68–1.02)
0.92 (0.82–1.02)	1.55 (1.13–2.11)	1.73 (1.34–2.26)	1.21 (0.98–1.48)	IFN pooled

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

In the analysis with time-varying HR, the risk of developing distant metastases was lower for nivolumab compared with observation/placebo at 12 months (HR 0.67, 95% CrI 0.48–0.93), but was not different at later time points or compared with other treatments.

Tabelle 4: Time-varying HR estimates^a from a fixed-effects NMA for DMFS ($p_1 = 0$, $p_2 = -0,5$, scale, shape x1) in patients with stage II-IV melanoma

Treatment	Time points			
	12 months	24 months	36 months	48 months
NIVO vs. OBS/PBO	0.67 (0.48–0.93)	0.77 (0.50–1.20)	0.83 (0.46–1.49)	0.87 (0.42–1.76)
NIVO vs. DAB+TRAM	1.06 (0.68–1.63)	0.65 (0.37–1.14)	0.51 (0.24–1.07)	0.44 (0.17–1.08)
NIVO vs. IPI (10 mg/kg)	0.80 (0.61–1.06)	0.88 (0.60–1.28)	0.93 (0.55–1.56)	0.96 (0.50–1.84)
NIVO vs. IFN	0.73 (0.51–1.05)	0.80 (0.51–1.27)	0.84 (0.47–1.53)	0.86 (0.42–1.78)

^a The value in each cell represents the hazard ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Subgroup analyses

Results for RFS/DFS and DMFS were consistent between subgroup analyses that included patients with stage III/IV disease and overall analyses that included patients with stage II-IV disease.

Safety

Based on odds ratios estimated in the safety analyses, nivolumab was associated with lower rates of grade 3/4 AEs than the other active interventions and lower rates of discontinuations due to AEs than the other active interventions, with the exception of pembrolizumab.

Tabelle 5: Odds ratio estimates^a from a fixed-effects network meta-analysis of grade 3/4 adverse events in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.08 (0.73, 1.60)	0.23 (0.16, 0.32)	0.30 (0.23, 0.39)	0.50 (0.34, 0.72)	0.05 (0.03, 0.08)	0.09 (0.07, 0.11)	0.49 (0.37, 0.66)
0.92 (0.63, 1.37)	Nivolumab	0.21 (0.13, 0.36)	0.28 (0.21, 0.36)	0.46 (0.32, 0.66)	0.05 (0.03, 0.08)	0.08 (0.05, 0.13)	0.45 (0.28, 0.74)
4.32 (3.12, 6.06)	4.68 (2.79, 7.86)	Dabrafenib + trametinib	1.30 (0.84, 1.99)	2.15 (1.31, 3.54)	0.21 (0.12, 0.37)	0.40 (0.27, 0.59)	2.13 (1.37, 3.30)
3.34 (2.55, 4.41)	3.62 (2.74, 4.79)	0.77 (0.50, 1.18)	Ipilimumab 10 mg/kg	1.66 (1.29, 2.13)	0.16 (0.10, 0.27)	0.31 (0.22, 0.43)	1.64 (1.10, 2.46)
2.01 (1.40, 2.92)	2.18 (1.50, 3.17)	0.47 (0.28, 0.76)	0.60 (0.47, 0.77)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.10 (0.06, 0.17)	0.18 (0.12, 0.28)	0.99 (0.62, 1.59)
20.46 (13.30, 31.55)	22.15 (12.44, 39.52)	4.73 (2.72, 8.13)	6.12 (3.69, 10.18)	10.16 (5.74, 17.93)	Other chemotherapy	1.88 (1.28, 2.75)	10.05 (5.97, 17.04)
10.91 (8.90, 13.40)	11.81 (7.61, 18.32)	2.52 (1.70, 3.69)	3.26 (2.33, 4.57)	5.41 (3.56, 8.23)	0.53 (0.36, 0.78)	IFN	5.36 (3.75, 7.66)
2.03 (1.52, 2.73)	2.20 (1.34, 3.59)	0.47 (0.30, 0.73)	0.61 (0.41, 0.91)	1.01 (0.63, 1.62)	0.10 (0.06, 0.17)	0.19 (0.13, 0.27)	Pembrolizumab

^a The value in each cell represents the odds ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Tabelle 6: Odds ratio estimates^a from a fixed-effects network meta-analysis of discontinuations due to adverse events in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	0.28 (0.15, 0.51)	0.08 (0.04, 0.14)	0.04 (0.02, 0.07)	0.09 (0.05, 0.15)	0.07 (0.04, 0.10)	0.04 (0.03, 0.06)	0.14 (0.07, 0.25)
3.52 (1.95, 6.48)	Nivolumab	0.28 (0.11, 0.65)	0.14 (0.10, 0.21)	0.31 (0.20, 0.49)	0.23 (0.11, 0.49)	0.15 (0.08, 0.30)	0.48 (0.19, 1.15)
12.65 (7.16, 24.76)	3.62 (1.53, 8.82)	Dabrafenib + trametinib	0.52 (0.24, 1.18)	1.12 (0.50, 2.67)	0.83 (0.39, 1.83)	0.55 (0.29, 1.12)	1.72 (0.70, 4.26)
24.49 (15.38, 40.49)	6.96 (4.86, 10.08)	1.93 (0.85, 4.15)	Ipilimumab 10 mg/kg	2.17 (1.68, 2.80)	1.60 (0.85, 3.09)	1.06 (0.62, 1.86)	3.31 (1.45, 7.41)
11.25 (6.65, 19.84)	3.21 (2.06, 4.97)	0.89 (0.37, 2.00)	0.46 (0.36, 0.59)	Ipilimumab 3 mg/kg	0.74 (0.37, 1.49)	0.49 (0.27, 0.90)	1.52 (0.65, 3.55)
15.38 (9.78, 23.67)	4.36 (2.04, 9.08)	1.20 (0.55, 2.54)	0.63 (0.32, 1.18)	1.36 (0.67, 2.70)	Other chemotherapy	0.66 (0.45, 0.96)	2.08 (0.89, 4.50)
23.25 (17.61, 29.80)	6.57 (3.36, 12.56)	1.83 (0.89, 3.47)	0.94 (0.54, 1.61)	2.05 (1.11, 3.69)	1.51 (1.04, 2.21)	IFN pooled	3.15 (1.45, 6.20)
7.37 (3.95, 14.93)	2.10 (0.87, 5.15)	0.58 (0.23, 1.44)	0.30 (0.14, 0.69)	0.66 (0.28, 1.55)	0.48 (0.22, 1.12)	0.32 (0.16, 0.69)	Pembrolizumab

^a The value in each cell represents the odds ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Overall discontinuation rates with nivolumab were lower than those with ipilimumab 10 mg/kg or IFN and similar to those with the other treatment options.

Tabelle 7: Odds ratio estimates^a from a fixed-effects network meta-analysis of discontinuation in patients with stage II-IV melanoma

Observation or placebo	1.46 (0.82, 2.56)	0.35 (0.21, 0.56)	1.79 (0.92, 3.58)	0.32 (0.20, 0.53)	0.97 (0.76, 1.25)
0.68 (0.39, 1.22)	Nivolumab	0.24 (0.18, 0.31)	1.23 (0.52, 3.01)	0.22 (0.11, 0.48)	0.67 (0.36, 1.25)
2.89 (1.78, 4.84)	4.23 (3.20, 5.61)	Ipilimumab 10 mg/kg	5.20 (2.29, 12.20)	0.93 (0.47, 1.92)	2.81 (1.64, 4.97)
0.56 (0.28, 1.09)	0.81 (0.33, 1.94)	0.19 (0.08, 0.44)	Other chemotherapy	0.18 (0.11, 0.29)	0.54 (0.26, 1.11)
3.11 (1.88, 5.08)	4.54 (2.08, 9.52)	1.07 (0.52, 2.11)	5.56 (3.51, 9.02)	IFN pooled	3.02 (1.73, 5.22)
1.03 (0.80, 1.32)	1.50 (0.80, 2.77)	0.36 (0.20, 0.61)	1.84 (0.90, 3.82)	0.33 (0.19, 0.58)	Pembrolizumab

^a The value in each cell represents the odds ratio (95% credible interval) for the comparison of the treatment indicated in that row versus the treatment indicated in that column; bolded values are statistically significant at the 0.05 significance level

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, nivolumab is an adjuvant treatment option with a promising risk-benefit profile indicated for the treatment of patients with resected melanoma. [...] The efficacy assessment reported here may support patient preferences and clinician choices for short-term versus long-term effectiveness. The current analysis is consistent with the established safety profile of nivolumab. Due to the potential occurrence of immune-

mediated AEs, additional analyses may be warranted, such as long-term follow-up of safety data.

Kommentare zum Review

[...] a lack of available data and network connectivity precluded a subgroup analysis based on BRAF status, as only three trials reported this information.

Referenzen

1. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2(2):CD011123.
2. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011;16(1):5-24.
3. Molife R, Hancock BW. Adjuvant therapy of malignant melanoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(1):81-102.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cutaneous Melanoma. Version 2.2020, 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
5. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17(4):367-402.
6. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v126-32.
7. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36(35):34441-3449.
8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Prognostic and predictive value of AJCC-8 staging in the phase III EORTC1325/KEYNOTE-054 trial of pembrolizumab vs placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer* 2019;116:148-157.
9. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 2019;119:1-10.
10. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
11. US Food and Drug Administration. Yervoy (ipilimumab). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125377s094lbl.pdf.
12. US Food and Drug Administration. Opdivo (nivolumab). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125554s058lbl.pdf.
13. US Food and Drug Administration. Keytruda (pembrolizumab). 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125514s034lbl.pdf.
14. FDA approves dabrafenib plus trametinib for adjuvant treatment of melanoma with BRAF V600E or V600K mutations. US Food and Drug Administration website. 2018. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-approves-dabrafenib-plus-trametinib-adjuvant-treatment-melanomabraf-v600e-or-v600k-mutations>.
15. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835.
16. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Mak* 2013;33(5): 641-656.
17. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. *BMC Med* 2013;11:159.
18. Sharma R, Koruth R, Kanters S, Druyts E, Tarhini A. Comparative efficacy and safety of dabrafenib in combination with trametinib versus competing adjuvant therapies for high-risk melanoma. *J Comp Eff Res* 2019;8(16):1349-1363.

19. Lorenzi M, Arndorfer S, Aguiar-Ibañez R, Scherrer E, Xiaoqing F, Krepler C. An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma. *J Drug Assess* 2019;8(1):135-145.
20. Jansen JP. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:61.
21. Ouwens MJNM, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. *Res Synth Methods* 2010;1(3-4):258-271.

Christofyllakis K et al., 2020 [1].

Adjuvant therapy of high-risk (stages IIC-IV) malignant melanoma in the post interferon-alpha era: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Adjuvant Therapy of High-Risk (Stages IIC-IV) Malignant Melanoma in the Post Interferon-Alpha Era: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Methodik

Population:

- high-risk MM (stages IIC-IV) with no evidence of disease (NED) after excision

Intervention:

- adjuvant treatment

Komparator:

- placebo or an FDA- or EMA approved agent

Endpunkte:

- recurrence-free survival (RFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library databases were searched without restriction in year of publication in June and 14th September 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool for assessing risk of bias (RoB2 tool)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five prospective randomized placebo-controlled trials
- Regimens included ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, nivolumab/ ipilimumab, vemurafenib, and dabrafenib/trametinib.

Charakteristika der Population: ⇨ siehe Anhang Tabelle 3

- In total, data from 3505 patients were evaluated.
- Staging was performed according to the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) in the COMBI-AD, EORTC-1325 and BRIM8 trials.

- The EORTC-18071 trial included only patients with stage III disease according to the 6th AJCC edition.
- The IMMUNED trial included only patients with stage IV with NED, whose distinction from stage III does not differ between the 7th and 8th editions.
- Taken together, all trials enrolled patients with completely resected stage IIC to IV cutaneous MM.

TABLE 1 | Overview of the characteristics of the included studies.

Trial	Comparison	Randomised patients (n)	Dose schedule	Duration of treatment	Median follow up	Primary endpoint HR, (95% CI)
EORC-18071	Ipilimumab versus placebo	951	10 mg/kg i.v. q3w for four doses, then every 3 months for 3 years	3 years	2.74 years	RFS, 0.76 (0.64–0.89)
COMBI-AD	Dabrafenib plus Trametinib versus placebo	870	Dabrafenib 150 mg 2× day + trametinib 2 mg 1× day	1 year	2.9 years	RFS, 0.49 (0.40–0.59)
BRIM8	Vemurafenib versus placebo	Cohort 1: 314	Vemurafenib tablets (960 mg 2× day for 52 weeks [13 × 28-day cycles]) as Cohort 1	52 weeks	33.5 months	DFS, 0.55 (0.38–0.80)
		Cohort 2: 184		52 weeks	30.8 months	DFS, 0.81 (0.55–1.19)
EORTC-1325	Pembrolizumab versus placebo	1019	200 mg i.v. q3w for a total of 18 doses	Approximately 1 year	15 months	RFS, 0.57 (0.43–0.74)
IMMUNED	Nivolumab versus placebo	167	3 mg/kg nivolumab q3w	Up to 1 year	28.4 months	RFS, 0.56 (0.33–0.94)
	Nivolumab plus Ipilimumab versus placebo		1 mg/kg i.v. nivolumab q3w plus 3 mg/kg i.v. ipilimumab q3w for four doses, followed by 3 mg/kg i.v. nivolumab q2w		28.4 months	RFS, 0.23 (0.12–0.45)*

* 97.5% CI.

Abbildung 1: Overview of characteristics of the included studies

Qualität der Studien:

- Overall, the trials were deemed to be at low risk for bias, except for “deviation of intended intervention” bias, for which it was unclear, whether participants with missing outcome data were excluded. In the COMBI-AD trial RFS was the prespecified outcome measurement however its estimation at 3 years was not prespecified.

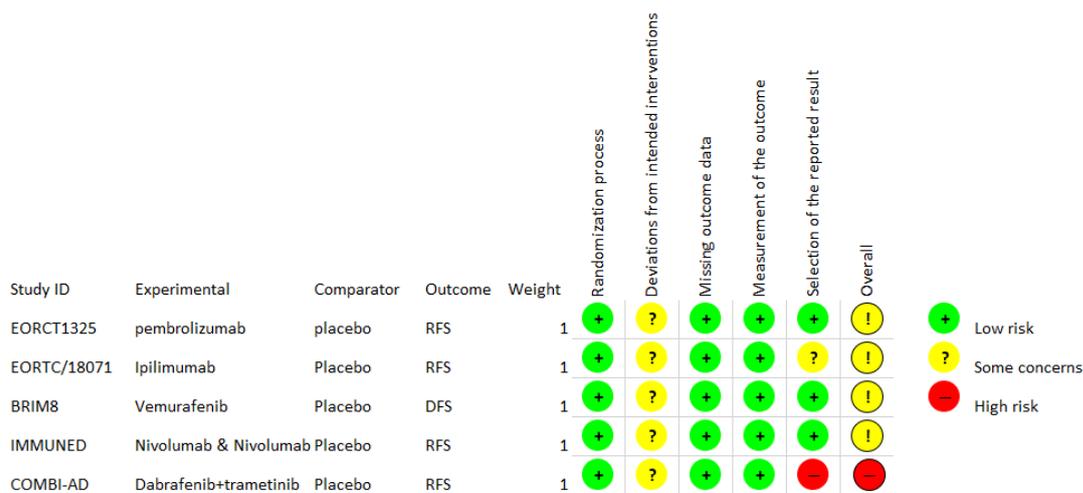


Abbildung 2: Risk of bias graph. Author’s judgements about each risk of bias category presented as percentages across all included trials

Studienergebnisse:

- Allgemein:

- Adjuvant treatment resulted consistently in longer RFS compared to placebo (HR 0.57; 95% CI= 0.45–0.7).
- Patients in stage IV treated with nivolumab/ipilimumab derived the highest benefit (HR 0.23; 97.5% CI= 0.12–0.45).
- Pembrolizumab and nivolumab demonstrated similar efficacy, (HR 0.57; 95% CI= 0.43–0.74 and HR 0.56; 95% CI= 0.33–0.94 respectively).
- Patients with stage III BRAFmut MM treated with dabrafenib/trametinib had a 51% lower risk of relapse (HR 0.49; 95% CI= 0.40–0.59).
- Adjuvant therapy with ipilimumab was less effective (HR 0.76; 95% CI= 0.64–0.89).
- BRIM8 did not reach its primary endpoint in cohort 2 (stage IIIC MM, HR 0.81; 95%CI= 0.55–1.19). In cohort 1 however, treatment with vemurafenib resulted in longer RFS (stages IIC– IIIA, HR 0.55; 95% CI= 0.38–0.80).

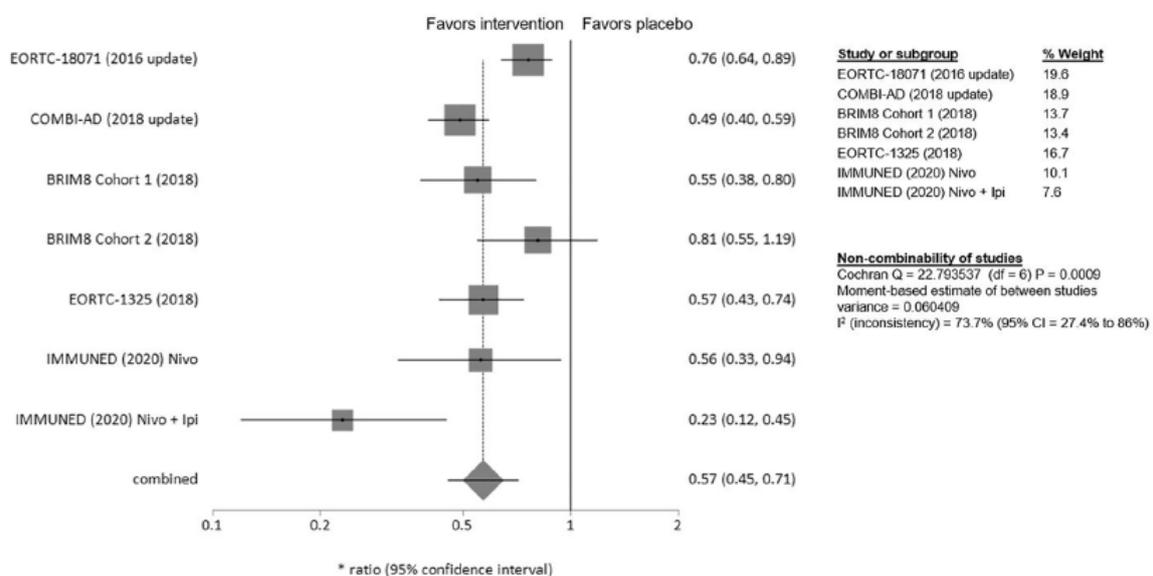


Abbildung 3: Forest plot for primary outcome analysis on relapse free survival

- Subgroup analysis of Stage
 - In stage IIIA, while none of the examined substances alone reach statistical significance in the corresponding trials, our metaanalysis demonstrates a clear RFS-benefit for treatment versus placebo in stage IIIA, which in fact is numerically equivalent to that shown for stages IIIB/C.
 - Dabrafenib/trametinib were associated with a consistent improvement in RFS, apart from stage IIIA where the upper confidence interval is marginally crossed (HR 0.58; 95% CI= 0.32–1.06).
 - In contrast, ipilimumab had limited efficacy in patients with stage IIIA/B whereas a clear benefit with treatment was seen only in stage IIIC with >4 LN (HR 0.48; 95%CI= 0.28–0.81).
 - Consistently, pembrolizumab also demonstrated a non-statistically significant benefit in stage IIIA (HR 0.38; 95%CI= 0.11–1.31) while higher stages (IIIB/C) clearly profit from adjuvant pembrolizumab treatment.
 - The BRIM8 trial was the only to include patients with stage IIC. Here, median RFS was not reached in the vemurafenib arm.
- Adverse Events ⇒ siehe Anhang Tabelle 4

- The highest rate of grades 3-4 adverse events (AE) was observed with the nivolumab/ipilimumab combination (82%) with a treatment discontinuation rate of up to 62%.
- Ipilimumab monotherapy and vemurafenib were also associated with high grade 3-4 AE rates (54% and 59%, respectively) and discontinuation rates of 52% and 20%, respectively. Five deaths were attributed to ipilimumab monotherapy.
- 26% of patients treated with dabrafenib/trametinib went off study due to AE. One fatal serious AE (pneumonia) was reported in the combination-therapy group.
- In the EORTC-1325 trial, 13.8% of the patients discontinued pembrolizumab due to AE, which were equal to or higher than grade 3 in 31.6% of cases.
- Similar AE rates were observed with nivolumab monotherapy, with grades 3-4 toxicity up to 41% and 13% treatment discontinuation rate

Anmerkung/Fazit der Autoren

Adjuvant therapy should not be withheld on account of advanced age or stage IIIA alone. The presence of a BRAF mutation is prognostically favorable in terms of RFS. BRAF/MEK inhibitors should be preferred in the adjuvant treatment of BRAF-mutant non-ulcerated melanoma.

Referenzen

- Coens C, Bottomley A, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2018; 29(Supplement 8):viii456.
- Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-530.
- Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-1823.
- Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):510-520.
- Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1558-1568.

Lorenzi M et al., 2019 [5].

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

Fragestellung

[...] to compare the relative efficacy, specifically RFS, [...] of pembrolizumab to additional competing interventions for the adjuvant treatment of high-risk stage III melanoma patients [...].

Methodik

Population:

stage III melanoma patients

Intervention:

- Pembrolizumab, Interferon (IFN)- α 2a

- IFN- α 2b
- Pegylated IFN- α 2b
- Nivolumab
- Ipilimumab
- Dabrafenib in combination with trametinib
- Temozolomide in combination with cisplatin
- Vemurafenib

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

A systematic literature review (SLR) was performed using OVID MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. The final date for the literature searches was February 8, 2018.

In addition, 2016 and 2017 conference proceedings from the European Society of Medical Oncology (ESMO), The Society of Melanoma Research (SMR), Society of Immunotherapy of Cancer (SITC), American Association for Cancer Research (AACR), and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) were searched. A hand search of the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry was also performed.

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- [...] 23 included publications corresponded to 12 unique trials.
- Included studies formed a connected network of evidence composed of eight trials.

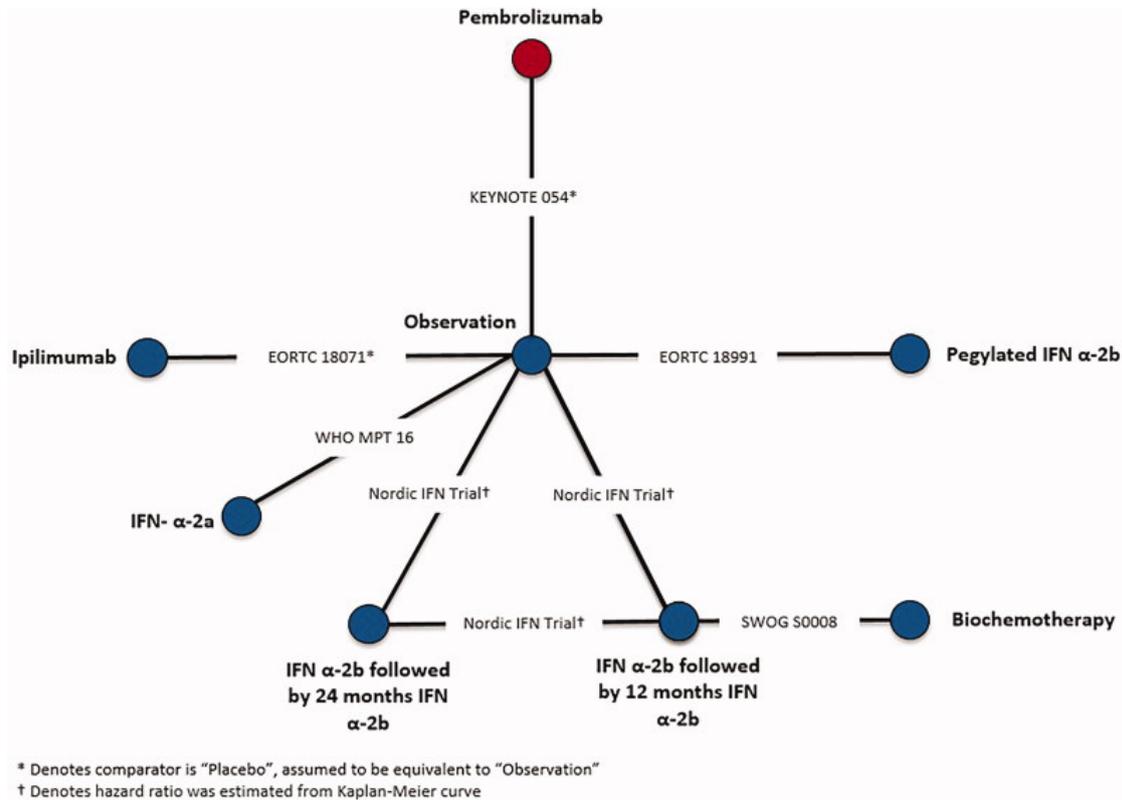


Abbildung 1: Network of evidence for recurrence-free survival, stage III

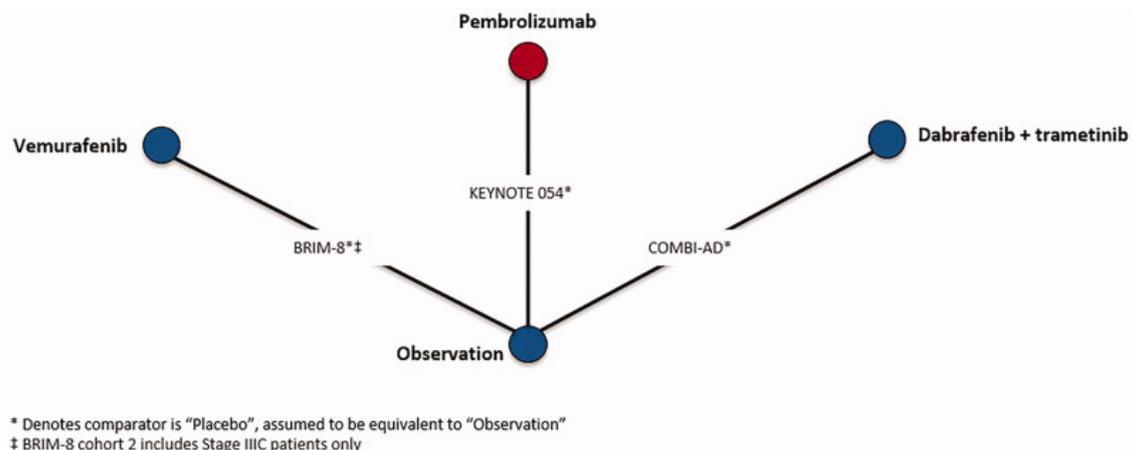


Abbildung 2: Network of evidence for recurrence-free survival, BRAF+ subgroup

Charakteristika der Population: ⇒ siehe Anhang Tabelle 5

Qualität der Studien: ⇒ siehe Anhang Tabelle 6

Studienergebnisse:

- For RFS in stage III melanoma patients, the HR for pembrolizumab vs observation decreased significantly over time. The superiority of pembrolizumab vs observation became statistically meaningful by 3 months.
- The HRs for biochemotherapy and IFN- α 2b (12 months) vs observation increased significantly over time [...].

- After 9 months of follow-up, pembrolizumab vs observation was statistically differentiated from all regimens in the network except biochemotherapy and ipilimumab as evidenced by no longer overlapping 95% CrIs.
- Although pembrolizumab was not statistically differentiated from ipilimumab, due to overlapping 95% CrIs throughout all follow-up, and point estimate HRs for both pembrolizumab and ipilimumab are statistically significant after 15 months, pembrolizumab had much lower HR point estimates compared with ipilimumab vs observation.
- Furthermore, all IFN-containing regimens are no longer statistically significantly better than observation after 12 months as shown by their associated 95% CrIs [...].

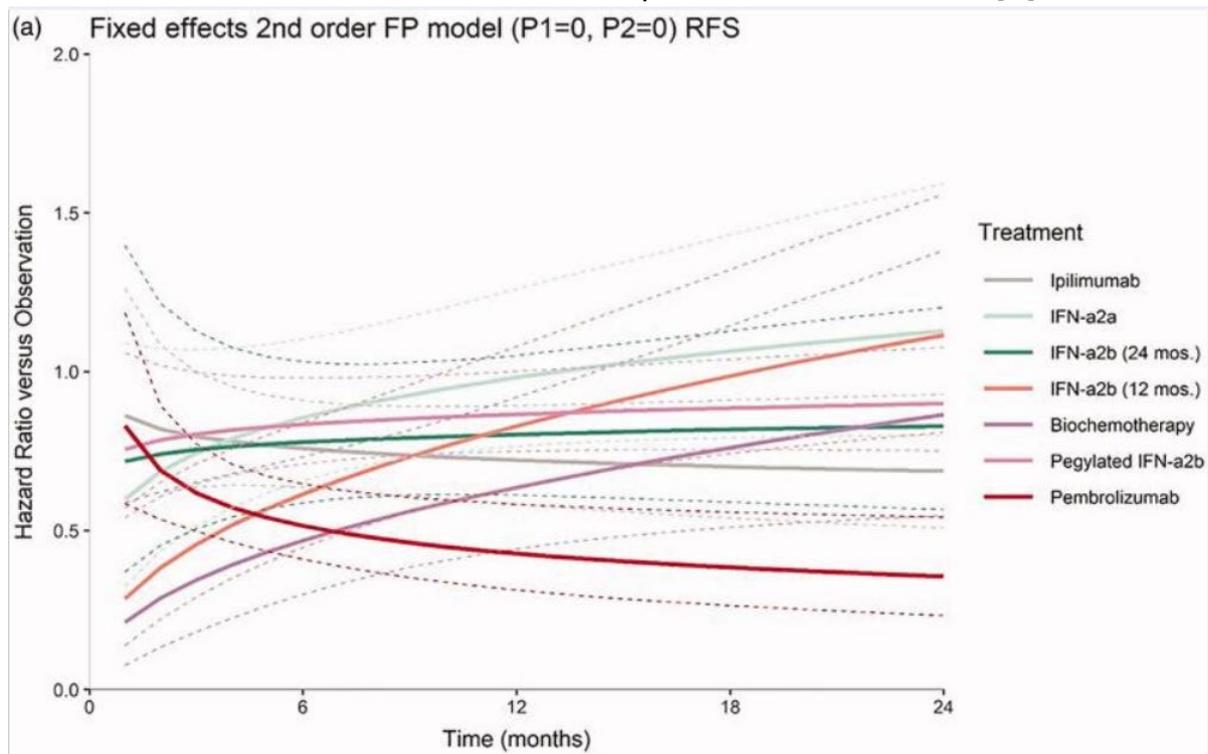


Abbildung 3: Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in Stage III melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting second order fractional polynomial model, ($p_1 = 0$, $p_2 = 0$)

Tabelle 1: Time-varying hazard ratios of recurrence-free survival at select follow-up times for competing interventions vs observation, Stage III

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

*Statistically significant results.

- In BRAF+ patients, HR point estimates for pembrolizumab were statistically superior to observation for the follow-up months [...].
- [...] HRs for pembrolizumab vs observation did not statistically vary over time in BRAF+ patients. Therefore, pembrolizumab vs observation does not violate the proportional hazards assumption.
- [...] the increase in HRs of both BRAF-inhibitors vs observation over time was statistically important [...]. Because the HRs of both BRAF inhibitors increased significantly across all follow-up time, there was a statistical advantage for pembrolizumab vs the BRAF inhibitors after 15 months, as determined by no longer overlapping 95% CrIs between pembrolizumab and BRAF inhibitors vs observation.
- Additionally, [...] pembrolizumab offers improved RFS compared to both BRAF inhibitors. Specifically, HRs at time-points after 12 months show that pembrolizumab offers statistically significantly better RFS than observation, whereas both BRAF-inhibitors do not.
- By 24 months, both BRAF inhibitors are statistically inferior to observation [...].

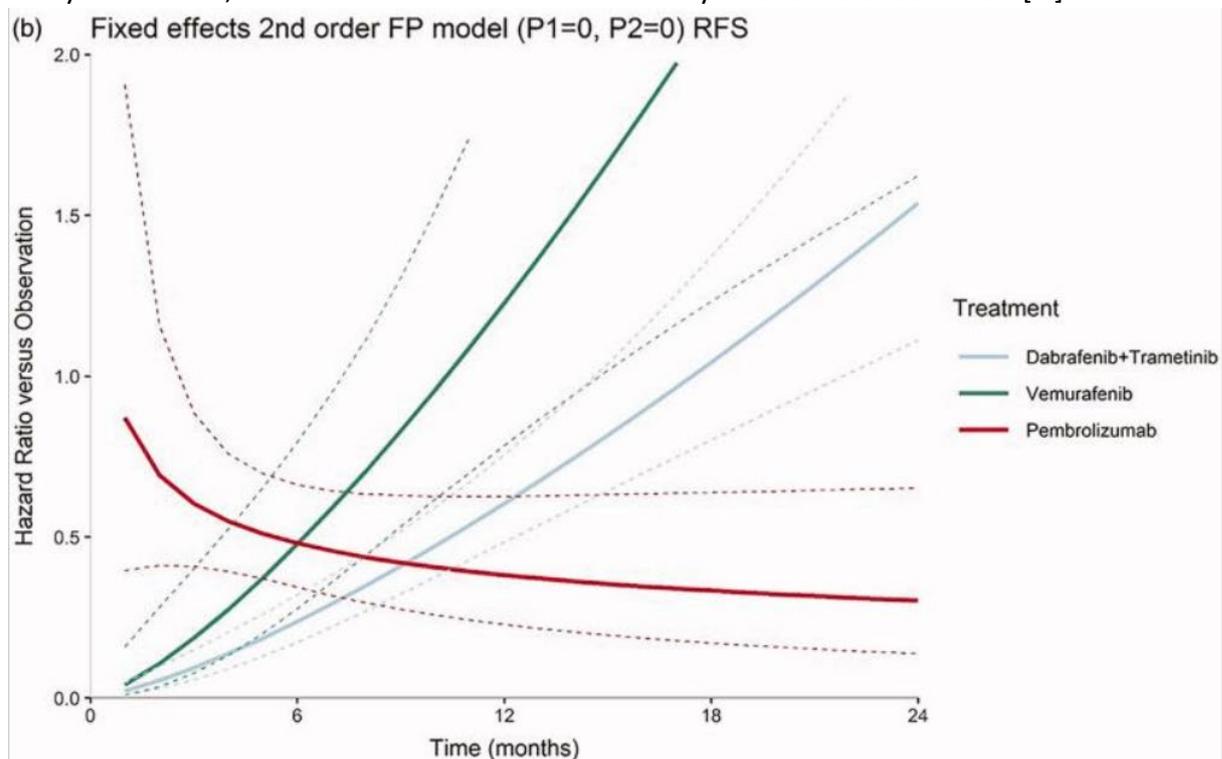


Abbildung 4: Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in BRAF+ melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting 2nd order fractional polynomial model ($p_1 = 0, p_2 = 0$)

Tabelle 2: Time-varying hazard ratios of recurrence-free survival at select follow-up times for competing interventions vs observation, BRAF+ subgroup analysis

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

*Statistically significant results.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Standard treatment for patients with primary melanoma with or without regional metastases to lymph nodes is surgery followed by adjuvant therapy, but lack of direct evidence comparing standard of care treatment options with newer treatment options, such as immunotherapy, prevents adequate assessment of relative treatment efficacy in patients with higher-risk of recurrent melanoma.

This analysis shows RFS benefit provided by pembrolizumab monotherapy over standard of care agents for the adjuvant treatment of stage III melanoma, overall, and for BRAF+, with the benefit over competing interventions increasing over time.

Kommentare zum Review

Four trials were removed after the feasibility assessment, to ensure a homogeneous evidence base: Caraceni 1998, CheckMate 238, Lian 2013, and EORTC 18952.

Referenzen

9. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):522-530.
10. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-1835.
11. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-1801.
13. Lewis KD, Maio M, Mandalà Nelson BJ, Goodman GR, Schadendorf D. BRIM8: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib adjuvant therapy in patients with surgically resected, cutaneous BRAF-mutant melanoma at high risk for recurrence (NCT01667419). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.tps9118.
14. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(4):510-520.
24. Caraceni A, Gangeri L, Martini C, Belli F, Brunelli C, Baldini M, et al. Neurotoxicity of interferon-alpha in melanoma therapy: results from a randomized controlled trial. *Cancer* 1998;83(3):482-489.
25. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. LBA8_PR Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CheckMate 238). *Ann Oncol* 2017;28:v605-v649.

26. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-1823.
27. Hauschild A, Santinami M, Long GV, et al. LBA6_PRCOMBI-AD: Adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) for resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Ann Oncol* 2017;28:V631.
28. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):393-403.
29. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-1855.
30. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Ipilimumab (IPI) vs placebo (PBO) after complete resection of stage III melanoma: final overall survival results from the EORTC 18071 randomized, double-blind, phase 3 trial. *Ann Oncol* 2016;27:LBA2_PR.
31. Eggermont AMM, Suciú S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9492):1189-1196.
32. Eggermont AMM, Suciú S, Rutkowski P, Kruit WH, Punt CJ, Dummer R, et al. Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer* 2016;55:111-121.
33. Eggermont AMM, Suciú S, Santinami M, Testori A, Kruit WHJ, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372(9633):117-126.
34. Fusi A, Collette S, Busse A, Suciú S, Rietz A, Santinami M, et al. Circulating melanoma cells and distant metastasis-free survival in stage III melanoma patients with or without adjuvant interferon treatment (EORTC 18991 side study). *Eur J Cancer* 2009;45(18):3189-3197.
35. Bottomley A, Coens C, Suciú S, Santinami M, Kruit W, Testori A, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma: a phase III randomized controlled trial of health-related quality of life and symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2916-2923.
36. Eggermont AMM, Suciú S, Testori A, Santinami M, Kruit WHJ, Marsden J, et al. Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3810-3818.
37. Herndon TM, Demko SZ, Jiang X, He K, Gootenberg JE, Cohen MH, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval: peginterferon-alfa-2b for the adjuvant treatment of patients with melanoma. *Oncologist* 2012;17(10):1323-1328.
38. Lian B, Si L, Cui C, Chi Z, Sheng X, Mao L, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19(16):4488-4498.
39. Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg L, Hernberg M, Nilsson B, et al. Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):144-152.
40. Vihinen P, Tervahartiala T, Sorsa T, Hansson J, Bastholt L, Aamdal S, et al. Benefit of adjuvant interferon alfa-2b (IFN- α) therapy in melanoma patients with high serum MMP-8 levels. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(2):173-180.
41. Flaherty LE, Othus M, Atkins MB, Tuthill RJ, Thompson JA, Vetto JT, et al. Southwest Oncology Group S0008: a phase III trial of high-dose interferon alfa-2b versus cisplatin, vinblastine, and dacarbazine, plus interleukin-2 and interferon in patients with high-risk melanoma – an intergroup study of cancer and leukemia Group B, Children’s Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3771-3778.
42. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866-9.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [partially updated 2022] [7].

National Collaborating Centre for Cancer commissioned by NICE

Melanoma: assessment and management

Zielsetzung

This guideline does not include recommendations covering every detail of the assessment and management of melanoma. Instead this guideline has tried to focus on those areas of clinical practice (i) that are known to be controversial or uncertain; (ii) where there is identifiable practice variation; (iii) where there is a lack of high quality evidence; or (iv) where NICE guidelines are likely to have most impact.

For every clinical question in this guideline the population always included children and young people as specified in the scope [...]. For clarity, children are defined as ‘from birth to 15 years’ and young people ‘aged 16-24 years’. Where recommendations in this guideline refer to ‘people’ this will include children, young adults and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

NICE’s original guidance on melanoma: assessment and management was published in 2015 and updated in 2022. This document preserves evidence reviews and committee discussions for areas of the guideline that were not updated in 2022.

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren – teilweise dargelegt: eindeutige Informationen zur spezifischen Anwendung und Art der Konsensusprozesse in der LL konnten nicht vollständig identifiziert werden;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – nicht identifiziert: während Evidenzgrundlagen beschrieben sind, werden die direkten Bezüge zu den spezifischen Empfehlungen sowie die jeweiligen LoE nicht deutlich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität teilweise gesichert: regelmäßiges Überprüfungsverfahren nicht identifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The following databases were included in the literature search:
 - The Cochrane Library
 - Medline and Premedline 1946 onwards
 - Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
 - Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded
 - (SCI-EXPANDED) 1899 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1956 onwards]

Subject specific databases used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) 1937 onwards
- Psycinfo 1806 onwards

For the purposes of updating this guideline, September 2014 should be considered the starting point for searching for new evidence.

- [F] Evidence reviews for systemic and localized anticancer treatment for people with stage IV and unresectable stage III melanoma (2022) [Evidence reviews underpinning recommendations 1.7.1 to 1.7.2 and 1.8.6 to 1.8.16]: Searches were run on the 2 and December 2020 and updated on 13 th July 2021 in Medline, Medline in Process, Medline epub, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CRD/CENTRAL) and DARE (Wiley platform). Siehe auch: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence/f-systemic-and-localised-anticancer-treatment-for-people-with-stage-iv-and-unresectable-stage-iii-melanoma-pdf-11141087299>

LoE

- *Hinweis: Da keine empfehlungsspezifischen LoE-Angaben identifiziert werden konnten, wird die LoE-Gradierung vorliegend nicht aufgeführt.*

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

Es muss berücksichtigt werden, dass Empfehlungen im Rahmen der LL u. a. unter Bezugnahme auf gesundheitsökonomische Aspekte des Versorgungskontextes UK entstanden sein können.

Relevante Hintergrundinformationen zur LL sind unter folgenden Internetadressen zu finden:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence>

Empfehlungen

1.6 Managing stage III melanoma

Completion lymph node dissection for stage III melanoma

- 1.6.1 Do not routinely offer completion lymph node dissection to people with stage III melanoma and micrometastatic nodal disease detected by SLNB unless:
- there are factors that might make recurrent nodal disease difficult to manage, and
 - after discussion with the person and the specialist skin cancer multidisciplinary team.

Examples of factors that might make recurrent nodal disease difficult to manage include melanoma of the head and neck, people for whom stage III adjuvant therapies are contraindicated, or when regular follow-up is not possible. [2022]

Therapeutic lymph node dissection for stage III melanoma

- 1.6.2 Offer therapeutic lymph node dissection to people with palpable stage IIIB to IIID melanoma, or cytologically or histologically confirmed nodal disease detected by imaging. [2015]

Adjuvant treatments for resected stage III melanoma

Adjuvant systemic anticancer treatments

For guidance on specific treatments, see NICE's technology appraisal guidance on dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma, pembrolizumab for adjuvant treatment of completely resected stage 3 melanoma and nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta766> and <https://www.nice.org.uk/guidance/ta684>

Adjuvant radiotherapy

- 1.6.3 Do not offer adjuvant radiotherapy to people with stage IIIA melanoma. [2015]
- 1.6.4 Do not offer adjuvant radiotherapy to people with resected stage IIIB to IIID melanoma unless a reduction in the risk of local recurrence is estimated to outweigh the risk of significant adverse effects. [2015]

Non-curative treatment for superficial skin metastases in stage III melanoma

- 1.6.5 Consider topical imiquimod to palliate superficial melanoma skin metastases. [2015]

Genomic biomarker-based treatment for stage III melanoma

The point at which to use genomic biomarker-based therapy in solid tumour treatment pathways is uncertain. See NICE's topic page on genomic biomarker-based cancer treatments for guidance on specific treatments: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/genomic-biomarker-based-cancer-treatments>

1.7 Treating in-transit metastases in stages III and IV melanoma

- 1.7.1 Discuss management of in-transit metastases, including surgery or treatment in a regional specialist centre, with the specialist skin cancer multidisciplinary team. [2022]
- 1.7.2 Offer surgery as the first option and if surgery is not feasible, or if the person has recurrent in-transit metastases, consider one of the following options based on their suitability for the person:
- systemic anticancer therapy (see recommendations 1.8.6 to 1.8.15 on systemic anticancer treatments for untreated stage IV and unresectable stage III melanoma)
 - talimogene laherparepvec, in line with NICE's technology appraisal guidance on talimogene laherparepvec: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta410>
 - isolated limb infusion or perfusion
 - radiotherapy

- electrochemotherapy, in line with NICE's interventional procedures guidance on electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg446>
- a topical agent such as imiquimod. [2022]

In July 2022, most of the therapies recommended in this guideline were not licensed for use in the UK in children and young people under 18. [...] Refer to the summary of product characteristics for the individual treatments because there are differences in their licensed populations.

1.8 Managing stage IV and unresectable stage III melanoma

Management of oligometastatic stage IV melanoma

- 1.8.1 Refer the care of people who appear to have oligometastatic melanoma to the specialist skin cancer multidisciplinary team for recommendations about staging and management. [2015]
- 1.8.2 Consider surgery or other ablative treatments to prevent or control symptoms of oligometastatic stage IV melanoma in consultation with other site specific multidisciplinary teams. [2015, amended 2022]

Brain metastases

- 1.8.3 For guidance on diagnosing, monitoring and managing brain metastases in people aged 16 or over see NICE's guideline on brain tumours (primary) and brain metastases in over 16s. [2022]
- 1.8.4 Discuss the care of people with melanoma and brain metastases with the specialist skin cancer multidisciplinary team. [2015]
- 1.8.5 Refer people with melanoma and brain metastases that might be suitable for surgery or stereotactic radiotherapy to the neuro-oncology multidisciplinary team for a recommendation about treatment. [2015, amended 2022]

Systemic anticancer treatments for untreated stage IV and unresectable stage III melanoma

In July 2022, most of the therapies in recommendations 1.8.7 to 1.8.12 and 1.8.14 and 1.8.15 were unlicensed for use in the UK in children and young people under 18. [...] Refer to the summary of product characteristics for the individual treatments because there are differences in their licensed populations

- 1.8.6 When choosing systemic anticancer treatment for untreated stage IV or unresectable stage III melanoma, base treatment decisions on the following factors:
 - comorbidities and performance status
 - risk of treatment toxicity
 - whether potential treatment toxicity will be tolerated
 - presence of symptomatic brain metastases
 - tumour biology (for example, high disease burden, rapid progression, lactate dehydrogenase level).

Treatment decisions should be made after a full assessment of the risks and benefits by the treating oncologist and discussion with the person, in line with NICE's guideline on shared decision making. [2022]

- 1.8.7 Offer treatment with immunotherapy to people with untreated stage IV or unresectable stage III melanoma, as set out in recommendations 1.8.8 to 1.8.9. If immunotherapy is contraindicated or unsuitable, based on the factors in recommendation 1.8.6, follow recommendations 1.8.10 to 1.8.12 for alternative treatments based on BRAF type. [2022]

For other guidance on treatments for advanced melanoma, see NICE's technology appraisal guidance on the NICE topic page for skin cancer: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/skin-cancer/products?ProductType=Guidance&Status=Published&GuidanceProgramme=TA>

Immunotherapies

- 1.8.8 Offer nivolumab plus ipilimumab to people with untreated stage IV or unresectable stage III melanoma if suitable for them based on the factors in recommendation 1.8.6. [2022]

See NICE's technology appraisal guidance on nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>

- 1.8.9 If nivolumab plus ipilimumab is unsuitable or unacceptable (for example, because of potential toxicity), offer pembrolizumab or nivolumab monotherapy. [2022]

See NICE's technology appraisal guidance on pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab and nivolumab for treating advanced (unresectable or metastatic) melanoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366> and <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384>

Targeted therapies for BRAF V600 mutation-positive melanoma

- 1.8.10 Offer encorafenib plus binimetinib, or dabrafenib plus trametinib, to people with untreated BRAF-mutant stage IV or unresectable stage III melanoma if:

- nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab are contraindicated or
- it is predicted there is not enough time for an adequate immune response (for example, because of high disease burden or rapid progression). [2022]

See NICE's technology appraisal guidance on encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma and trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562> and <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396>

- 1.8.11 If encorafenib plus binimetinib, and dabrafenib plus trametinib, are both unsuitable or unacceptable to the person:

- offer dabrafenib or vemurafenib to people for whom binimetinib and trametinib are contraindicated or
- if targeted treatment is contraindicated, consider treatment with chemotherapy (dacarbazine) or best supportive care. [2022]

See NICE's technology appraisal guidance on dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma and vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-

positive malignant melanoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321> and <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269>

For other guidance on targeted therapies see NICE's technology appraisal guidance on the NICE topic page for skin cancer: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/cancer/skin-cancer/products?ProductType=Guidance&Status=Published>

Alternatives to immunotherapies for BRAF wild-type melanoma

1.8.12 For people with untreated BRAF-wild type stage IV or unresectable stage III melanoma for whom nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab are contraindicated, consider:

- treatment with chemotherapy (dacarbazine) or
- best supportive care. [2022]

Systemic anticancer treatments for previously treated stage IV or unresectable stage III melanoma

For guidance on immunotherapies, see NICE's technology appraisal guidance on ipilimumab, nivolumab, nivolumab with ipilimumab and pembrolizumab. For guidance on targeted therapies for BRAF V600 mutation-positive melanoma, see NICE's technology appraisal guidance on encorafenib with binimetinib and trametinib with dabrafenib: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta384>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta366>, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562> and <https://www.nice.org.uk/guidance/ta396>

1.8.13 When making treatment decisions for previously treated melanoma, take into account the factors listed in recommendation 1.8.6. [2022]

1.8.14 For people with previously treated melanoma in whom immunotherapies and targeted therapies are contraindicated, unsuitable or unacceptable, consider:

- treatment with chemotherapy (dacarbazine) or
- best supportive care. [2022]

1.8.15 Do not routinely offer further cytotoxic chemotherapy to people with stage IV or unresectable stage III melanoma who have had previous treatment with dacarbazine except in the context of a clinical trial. [2022]

Referral to specialist palliative care services

1.8.16 Refer people with incurable melanoma to specialist palliative care services for symptom management. See NICE's guideline on end of life care for adults: service delivery. [2022]

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng142>

Genomic biomarker-based treatment

The point at which to use genomic biomarker-based therapy in solid tumour treatment pathways is uncertain. See NICE's topic page on genomic biomarker-based cancer treatments for guidance on specific treatments.

Seth R et al., 2020 [10].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide guidance to clinicians regarding the use of systemic therapy for melanoma:

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

All clinical questions also addressed the subquestion: Are there subpopulations of patients (eg, clinical features, biomarker status, specific type of melanoma) who benefit more or less from those options?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren - dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - vorliegend;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität – weitestgehend gesichert: Gültigkeit der LL und zeitliche Planung der Überprüfung nicht identifiziert.

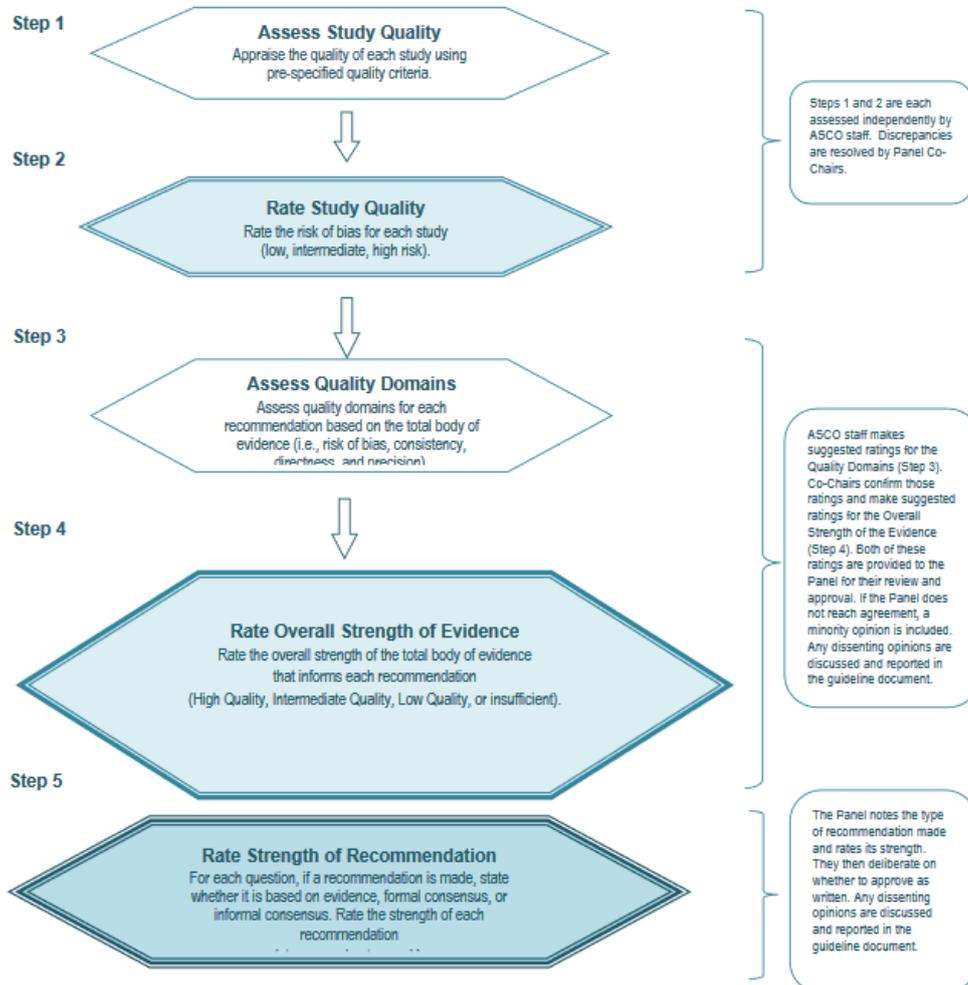
Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched, and articles were selected for inclusion based on the following criteria:
 - Population: patients with any form of melanoma
 - Interventions and comparisons: trials of systemic therapy versus other systemic therapy or observation/ placebo
 - Fully published reports of phase III RCTs, rigorously conducted systematic reviews, or meta-analyses published in 2011 or later
- Further resources: a recent Cochrane group systematic review published by Pasquali et al (the Cochrane review) that included trials of systemic therapy for metastatic cutaneous melanoma published in 2016 or earlier.
- A systematic review conducted by ASCO staff of phase III randomized clinical trials (RCTs) of adjuvant/neoadjuvant systemic therapy for cutaneous melanoma, systemic therapy for metastatic melanoma published after 2016, and systemic therapy for noncutaneous melanoma.

LoE/GoR

- Cochrane risk of bias tool
- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Figure 1
Assessment of Study Quality, Strength of Evidence, and Strength of Recommendations



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

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

Sonstige Hinweise

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

Empfehlungen

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

Recommendation 2.1

- Adjuvant pembrolizumab, nivolumab, or combination dabrafenib and trametinib therapy should not be offered to patients with resected stage II melanoma outside of enrollment in a clinical trial (Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Moderate).
 - Literature review and analysis. No positive trials (notably, BRIM8 included patients with stage IIC BRAF-mutant melanoma) were identified that inform treatment in stage II disease.
 - Clinical interpretation. In the absence of data, therapy with these agents cannot be recommended. Participation in a suitable clinical trial is favored.

- Recommendation 2.2

- For patients with resected stage IIIA/B/C/D disease that is BRAF wild type, the following options should be offered (in no particular order): nivolumab x 52 weeks OR pembrolizumab x 52 weeks. Ipilimumab and high-dose interferon are not recommended for routine use in adjuvant therapy. See Table 2 for recommended dosing and scheduling details (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).
- Clinical interpretation: While the Suciú et al. (13) metaanalysis did demonstrate significant benefits in terms of RFS and OS for IFN compared with observation, these benefits were limited when compared with more recently available agents, and the Expert Panel believes that the benefits are outweighed by the known toxicity of IFN (Data Supplement Table 5). The results of trials of different forms of IFN (eg, high dose) were not interpretable and did not lead to any new recommendation. Therefore, the Expert Panel determined that IFN could not be recommended. The EORTC 18071 study found ipilimumab to be superior to placebo in terms of RFS and OS. However, Checkmate 238 found nivolumab superior to ipilimumab with regard to RFS and with lower toxicity. Given these data, adjuvant ipilimumab can no longer be recommended as the preferred form of adjuvant immunotherapy. Nivolumab is recommended on the basis of the Checkmate 238 trial results. EORTC 1325/Keynote 054 found that pembrolizumab was superior to placebo in RFS. In addition, the Expert Panel believes that the RFS benefit and toxicity found in that trial are comparable to those found with nivolumab in the Checkmate 238 trial. Given this assessment, because there is no head-to-head comparison of nivolumab versus pembrolizumab, pembrolizumab is a valid treatment option. In both adjuvant trials of pembrolizumab/nivolumab, all enrolled patients had a complete lymphadenectomy; further discussion of this topic can be found in the Other Considerations section for Clinical Question 2. The Expert Panel does not believe this affects the strength of the recommendation for these agents, nor does the change in the staging system to the eighth edition AJCC affect any of the adjuvant recommendations.
- Recommendation 2.3
 - For patients with resected stage IIIA/B/C/D BRAF-mutant (V600E/K*) disease, the following therapy options should be offered (in no particular order): nivolumab x 52 weeks OR pembrolizumab x 52 weeks OR dabrafenib plus trametinib x 52 weeks. See Table 2 for reasonable dosing and scheduling details (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).
 - Clinical interpretation: The agents described in Recommendation 2.2 are valid treatment options for BRAF V600E/K-mutant melanoma, but the results of the COMBI-AD trial indicate that dabrafenib plus trametinib is also a valid option for those patients and provide preliminary evidence of an OS benefit. In the absence of head-to-head comparisons of the efficacy of these agents in this population, either (anti-PD1 or dabrafenib plus trametinib) of these treatment options can be considered, although severe (grade 3) treatment-related toxicity was reportedly higher with dabrafenib and trametinib (41%) as compared with nivolumab (14.4%) or pembrolizumab (14.7%). Additionally, the treatment discontinuation rate was higher in COMBI-AD (26%) than in Checkmate 238 (8%) or Keynote 054 (10%).
- Recommendation 2.4
 - No recommendation can be made for or against dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III/IV melanoma with BRAF mutations other than V600E/K (Type: No recommendation; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Not applicable).

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

Referenzen aus Leitlinien

13. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P, et al: Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst 110:87-96, 2018

Cancer Council Australia. Melanoma Guidelines Working Party, 2020 [6].

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - weitestgehend vorliegend: Patientenbeteiligung nicht identifiziert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - vorliegend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - teilweise vorliegend: Konsensusprozesse erwähnt, aber nicht näher beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - weitestgehend vorliegend: Empfehlungen sind eindeutig und Evidenztabelle sind dargestellt, eine direkte Verknüpfung von Evidenz und spezifischen Empfehlungen liegt nicht vor;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität - weitestgehend gesichert: Gültigkeit der LL und zeitliche Planung der Überprüfung nicht identifiziert, laufende Überprüfung beschrieben.

Hinweis: Unsicherheiten ergeben sich auf Grund von Angaben zu kapitelspezifischen Modifizierungszeiten, wobei die jeweiligen Modifizierungshintergründe nicht identifiziert werden konnten.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Level	Intervention	Diagnosis	Prognosis	Aetiology	Screening
I	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies	A systematic review of level II studies
II	A randomised controlled trial	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among consecutive patients with a defined clinical presentation	A prospective cohort study	A prospective cohort study	A randomised controlled trial
III-1	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)	A study of test accuracy with: an independent, blinded comparison with a valid reference standard, among non-consecutive patients with a defined clinical presentation	All or none	All or none	A pseudo-randomised controlled trial (i.e. alternate allocation or some other method)
III-2	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study Interrupted time series with a control group	A comparison with reference standard that does not meet the criteria required for Level II and III-1 evidence	Analysis of prognostic factors amongst untreated control patients in a randomised controlled trial	A retrospective cohort study	A comparative study with concurrent controls: Non-randomised, experimental trial Cohort study Case-control study
III-3	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study Interrupted time series without a parallel control group	Diagnostic case-control study	A retrospective cohort study	A case-control study	A comparative study without concurrent controls: Historical control study Two or more single arm study
IV	Case series with either post-test or pre-test/post-test outcomes	Study of diagnostic yield (no reference standard)	Case series, or cohort study of patients at different stages of disease	A cross-sectional study	Case series

GoR

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

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

Sonstige Hinweise

- Leitlinie ist ausschließlich als online Version verfügbar, letztes Update der Abschnitte zur systemischen, adjuvanten Therapie im August 2018:
<https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>

Empfehlungen

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

Last modified 6 August 2018

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

Evidence-based recommendation?	Grade
All patients with resected stage III melanoma should discuss the benefits, potential toxicities and out-of-pocket costs of adjuvant systemic therapy with an experienced melanoma medical oncologist who is part of a multidisciplinary melanoma team, including the role of clinical trials.	C
Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with BRAF V600E/K resected stage III melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with combination dabrafenib/trametinib. Note: Adjuvant dabrafenib/trametinib is not TGA approved or PBS listed	B
Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with resected stage IIIB/C or IV melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with nivolumab. Note: Adjuvant nivolumab is not PBS funded.	B

Evidence-based recommendation?	Grade
Patients with resected stage III melanoma may be considered for 12 months adjuvant treatment with pembrolizumab. Note: Adjuvant pembrolizumab is not TGA approved or PBS funded.	B
Evidence-based recommendation?	Grade
Patients for whom adjuvant nivolumab, pembrolizumab or dabrafenib/trametinib is not appropriate or is not available, routine follow-up may be appropriate. Patients may consider treatment with IFN- α after discussion with a medical oncologist regarding the associated toxicity and potential benefit.	B
Evidence-based recommendation?	Grade
Ipilimumab is not recommended because it has inferior efficacy and greater toxicity than nivolumab.	B
Evidence-based recommendation?	Grade
Outside of a clinical trial adjuvant systemic therapy is not recommended for patients with resected stage II melanoma.	C
Practice point?	
Patients should be treated in a medical oncology facility with a melanoma multidisciplinary team and experience in using immunotherapy and BRAF/MEK inhibitors.	
Practice point?	
At present neither dabrafenib/trametinib or pembrolizumab are TGA approved for adjuvant therapy and neither dabrafenib/trametinib, nivolumab or pembrolizumab are PBS funded. As such, enrolment in a clinical trial should be discussed.	
Practice point?	
There are no data comparing combination dabrafenib/trametinib and nivolumab/pembrolizumab in patients whose tumours are BRAF V600 mutant, as such individual patient discussions are required for patients whose tumours are BRAF mutant.	
Practice point?	
For those with stage III melanoma not able to receive dabrafenib/trametinib, nivolumab or pembrolizumab (or a clinical trial), interferon may be considered, but given the minimal overall survival benefit and significant toxicity, routine follow-up is usually preferred. See How should patients at each stage of melanoma be followed after initial definitive treatment?	

Referenzen

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

Does systemic drug therapy improve progression-free, overall survival in unresectable stage III and stage IV melanoma?

Last modified 13 March 2019

Für ein Flowchart zu Systemic drug therapy siehe hier:

https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/3/33/Melanoma_systemic_drug_therapy_flowchart.pdf

- Immunotherapy for melanoma

Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:

https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Immunotherapy_for_melanoma

- Targeted therapies for melanoma

Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:

[https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Targeted therapies NRAS BRAF mutant melanoma](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Targeted_therapies_NRAS_BRAF_mutant_melanoma)

- Chemotherapy for melanoma

Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:

[https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Chemotherapy for melanoma](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Chemotherapy_for_melanoma)

Summary of recommendations and practice points: Immunotherapy for melanoma

Last modified 29 January 2020

Hinweis: Die vorliegenden Empfehlungen beziehen sich nicht direkt auf die adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion und werden daher im Folgenden nicht dargestellt. Diese können unter folgendem Link eingesehen werden:

[https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Immunotherapy for melanoma recommendations](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Immunotherapy_for_melanoma_recommendations)

For patients with distant metastases (other than brain metastases), when is radiotherapy indicated?

Last modified 20 May 2019

Evidence summary	Level	References
Stereotactic radiosurgery (SRS) to melanoma brain metastases achieves a high rate of local control.	III-2	[6], [7], [8], [10], [11]

Evidence-based recommendation?	Grade
Stereotactic radiosurgery (SRS) should be considered for patients with single or a small number of brain metastases to maximise local control.	C

Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with multiple brain metastases, whole brain radiation therapy may provide some palliative benefits.	C

Practice point?
All melanoma patients with distant metastases should be reviewed at a multidisciplinary team meeting to ensure optimal drug, surgery and RT treatment combination.

Practice point?
Patients with single or a small number of brain metastases should be given the opportunity to discuss adjuvant radiotherapy to the surgical cavity and/or the whole brain.

Practice point?
Patients with painful bone metastasis should be considered for short course of RT for pain relief.

Practice point?
RT should be considered in patients with problematic skin, soft tissue or nodal metastasis that have not responded to systemic therapy.

Referenzen

5. Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol* 2014 Jul 12;9:155 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25016309>.
7. Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, Heron DE, Kirkwood J, Burton SA, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. *J Cancer Res Ther* 2012 Apr;8(2):215-21 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842364>.

8. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, Lam FC, Chen CC, Wong ET, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int* 2015;6(Suppl 12):S355-65 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392919>.
10. Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, et al. Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res* 2014 Sep;34(9):5079-82 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202094>.
11. Bates JE, Youn P, Usuki KY, Walter KA, Huggins CF, Okunieff P, et al. Brain metastasis from melanoma: the prognostic value of varying sites of extracranial disease. *J Neurooncol* 2015 Nov;125(2):411-8 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354772>.

Is adjuvant radiotherapy of value following resection of involved lymph nodes?

Last modified 23 May 2018

Evidence summary	Level	References
Adjuvant RT following therapeutic lymph node dissection decreased the risk of locoregional recurrence but did not improve survival compared with surgery alone.	II	[1]
Adjuvant RT following therapeutic lymph node dissection increased late toxicity, especially soft tissue fibrosis in the treated lymph node basin and leg oedema after groin irradiation.	II	[2]

Evidence-based recommendation?	Grade
Adjuvant RT following regional lymph node dissection may be considered following histopathological identification of high risk features if potentially effective systemic therapy is not available.	B

Practice point?
Patients at high risk of locoregional recurrence are also at high risk of distant metastases. The decision to recommend adjuvant RT should be made in a multidisciplinary forum where all options for further local and systemic therapy are addressed. In particular, the role of local treatments including adjuvant RT is changing rapidly as effective systemic therapies become available.

Practice point?
Adjuvant RT may be considered also for (i) positive margins (ii) after therapeutic dissection where further surgical clearance is not feasible (eg parotid) and (iii) further recurrence after surgery.

Referenzen

1. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012 Jun;13(6):589-97 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575589>.
2. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up

of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015 Jul 20 Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206146>.

How should melanoma in children be managed?

Practice point²

All facets of melanoma treatment and follow-up in adults may be integrated into the treatment and follow-up of children. Parents may be assured that survival in children is at least equivalent and probably better than it is in adults with the same stage of disease.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020 [3,4].

Deutsche Krebsgesellschaft

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Langfassung, Version 3.3

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Die LL wurde zwischen 2009 und 2012 entwickelt sowie 2015/2016 (Version 2) und 2016-2018 (Version 3) aktualisiert. Die letzte inhaltliche Änderung erfolgte mit Version 3.2 im Januar 2019 und umfasste mehrere Updates zum Kapitel zur adjuvanten Therapie. Version 3.3 (vorliegend) umfasst ausschließlich redaktionelle Korrekturen ggü. Version 3.2.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren - dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - vorliegend;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität teilweise gesichert: Gültigkeit für 5 Jahre; letzte vollumfängliche Literaturrecherche unklar, jedoch: „2016-2018 [Version 3] wurden 78 Fragestellungen von 11 Arbeitsgruppen mittels aktualisierter Literaturrecherchen überarbeitet“ und 2019 (Version 3.2) „wurden 9 Fragestellungen von einer Arbeitsgruppe mittels aktualisierter Literaturrecherchen überarbeitet.“

Recherche/Suchzeitraum:

- Das Kapitel 6.4: Adjuvante medikamentöse Therapie wurde neu strukturiert. Dazu wurden neue Schlüsselfragen definiert, die nicht mehr die einzelnen Substanzen expliziert thematisierten, sondern klinische Indikationssituationen (adjuvante Therapie im Stadium II, im Stadium III und im Stadium IV(NED)). Zudem wurde eine Schlüsselfrage zur Lebensqualität in der adjuvanten Therapie aufgenommen. Die Schlüsselfragen wurden bei Präsenztreffen der Mandatsträger im Januar 2018 konsentiert. Basierend

auf diesen Schlüsselfragen wurde die Suchstrategie für diese Indikationssituation definiert und die Literatursuche durchgeführt.

LoE/GoR

- Evidenzbasierte Empfehlungen: Angabe von Evidenzlevel (Qualitätsstufe der Evidenz) sowie Empfehlungsgrad (Einbeziehung der klinischen Bewertung) und Konsensstärke. Grundlage: Adaptation der Quell-Leitlinien oder De-novo-Recherche
- Konsensbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von EK (Expertenkonsens) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein ausgewiesener Empfehlungsgrad (A/B/O).

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)
1c	Alle oder keiner
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“

Tabelle 1: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

6.3 Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.3. Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: <ul style="list-style-type: none"> • 3 befallene Lymphknoten, • Kapseldurchbruch, • Lymphknotenmetastase > 3 cm, • Lymphogenes Rezidiv 	
Level of Evidence 1b	De-Novo-Recherche: [370-383]	
	Konsensstärke: 76%	

6.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Falls die Indikation zur Bestrahlung des Lymphabflussgebietes gestellt wird, soll die Strahlentherapie mit 50–60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5 × 1,8–2,5 Gy/Woche) erfolgen.	
Level of Evidence 2b	De-novo-Recherche: [370-378]	
	Konsensstärke: 100%	

6.28.	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2018
Level of Evidence 1b	Ein positiver Einfluss einer postoperativen adjuvanten Radiotherapie des regionalen Lymphabflussgebietes auf die Überlebenszeit ist bisher nicht belegt worden.	
	De-novo-Recherche: [370-383]	
	Konsensstärke: 100%	

6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

6.29.	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2019
EK	In der adjuvanten Therapie ist der relevante Endpunkt für eine Nutzenbewertung das Gesamtüberleben.	
	Konsensstärke: 85,7 %	

6.4.1. Adjuvante Therapie im Stadium II

6.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten im Stadium IIA kann eine niedrig dosierte adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [387, 388]	
	Konsensstärke: 93,8 %	

6.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im Tumorstadium IIB/C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [389-395]	
	Konsensstärke: 93,8 %	

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

6.33.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko können ausschließlich nachbeobachtet werden, sofern zuvor die adjuvanten Therapiemöglichkeiten diskutiert wurden.	
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [389-394, 396]	
	Konsensstärke: 89,5 %	

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

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [407, 408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	
6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [409]	
	Konsensstärke: 100,0 %	
6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad A	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (NED) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

Hintergrundinformationen:

6.4.2.1. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Insgesamt wurden zwei randomisierte Studien für die adjuvante Therapie im Stadium III mittels anti-PD-1-Inhibitoren ausgewertet [407, 408]. Eine Studie inkludierte auch Patienten im Stadium IV nach kompletter Metastasektomie [408].

In der ersten Studie (Checkmate 238) wurde Nivolumab versus den CTLA-4 Inhibitor Ipilimumab evaluiert [408]. Hier wurden Patienten mit malignem Melanom im resezierten Stadium IIIB, IIIC, oder IV eingeschlossen (AJCC 2009). Patienten wurden mit Nivolumab mit 3mg pro Kilogramm Körpergewicht alle 2 Wochen über 1 Jahr oder mit Ipilimumab mit 10mg pro Kilogramm Körpergewicht 4-mal alle 3 Wochen und danach alle 12 Wochen für insgesamt 1 Jahr, oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen oder einem Rezidiv, behandelt.

In der zweiten Studie (KEYNOTE-054) wurde Pembrolizumab mit einer Placebothherapie verglichen [407]. Hier wurden Patienten im Stadium IIIA bis IIIC eingeschlossen, die im Stadium N1a einen Mindestdurchmesser im betroffenen Lymphknoten von >1mm haben mussten. Patienten im Stadium IIIB und IIIC hatten keine in-transit Metastasen (AJCC 2009). Patienten wurden mit Pembrolizumab 200mg alle 3 Wochen oder mit entsprechendem Placebo für die Dauer eines Jahres, oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Nebenwirkungen oder eines Rezidivs behandelt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug für die Checkmate 238 Studie 19,5 Monate und für die KEYNOTE-054 Studie 15 Monate. Für beide Studien konnten noch keine Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens gezeigt werden.

Ergebnisse für das fernmetastasierungsfreie Überleben konnten bisher nur für Nivolumab versus Ipilimumab analysiert werden: Die Nivolumab behandelten Patienten zeigten ein besseres fernmetastasierungsfreies Überleben als Ipilimumab behandelte Patienten (93 Ereignisse bei 369 Patienten (25,2 %) und in 115 Ereignisse bei 366 Patienten (31,4 %). Die HR für das fernmetastasierungsfreie Überleben oder Tod betrug 0,73 (95 % CI, 0,55 bis 0,95). Das mediane fernmetastasierungsfreie Überleben wurde für beide Gruppen noch nicht erreicht.

Die adjuvante Ipilimumabtherapie konnte bereits gegenüber Placebo behandelten Patienten einen deutlichen Vorteil zeigen [396, 410]: Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5,3 Jahren zeigten die mit Ipilimumab behandelten Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil (HR 0,72; 95% Konfidenz Intervall [CI], 0,58-0,88; P = 0,001) und ein verbessertes fernmetastasierungsfreies Intervall (HR 0,76; 95,8 % CI, 0,64-0,92; P=0,002). Die Ergebnisse für die Checkmate 238 Studie von Nivolumab versus Ipilimumab sind in diesem Kontext zu werten.

Für das rezidivfreie Überleben (RFS) zeigen sowohl die Studie mit Nivolumab versus Ipilimumab als auch die Studie mit Pembrolizumab versus Placebo signifikante Unterschiede für anti-PD-1 behandelte Patienten: In der Checkmate 238 Studie wiesen die mit Nivolumab behandelten Patienten ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben gegenüber der mit Ipilimumab behandelten Gruppe auf (HR 0,65; 97,56% CI, 0,51 bis 0,83; P<0,001). In der Nivolumab Gruppe hatten 154 von 453 Patienten (34,0 %) gegenüber 206 von 453 Patienten (45,5 %) in der Ipilimumab behandelten Gruppe ein Rezidiv. Die 12-monatige RFS-Rate betrug 70,5 % (95 % Konfidenz Intervall [CI], 66,1 bis 74,5) in der Nivolumab Gruppe und 60,8 % (95% CI, 56,0 bis 65,2) in der Ipilimumab Gruppe. Nach 18 Monaten waren die RFS-Raten 66,4 % (95 % CI, 61,8 bis 70,6) and 52,7 % (95 % CI, 47,8 bis 57,4).

Das RFS bezüglich der PD-L1-Expression zeigte ebenfalls Vorteile für die mit Nivolumab behandelten Patienten. Patienten mit einer PD-L1-Expression unter 5 % zeigten eine 12-monatige RFS Rate von 64,3 % (95% CI, 58,3 bis 69,7) in der Nivolumab Gruppe und 53,7 % (95% CI, 47,6 bis 59,4) in Ipilimumab behandelten Gruppe. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression über 5 % war die 12-monatige RFS Rate 81,9 % (95% CI, 74,7 bis 87,2) bei Nivolumab behandelten Patienten gegenüber 73,8 % (95% CI, 65,9 bis 80,1) bei den Ipilimumab behandelten Patienten.

In der bereits zitierten adjuvanten Studie mit Ipilimumab gegenüber Placebo behandelten Patienten, konnte für die Ipilimumab behandelten Patienten bereits ebenfalls ein Vorteil für das RFS nachgewiesen werden [410]. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5,3 Jahren hatte die Ipilimumab-Gruppe ein statistisch signifikant verbessertes progressionsfreies Intervall (HR 0,76; CI, 0,64-0,89; P<0,001). Die Ergebnisse für die Checkmate-238-Studie von Nivolumab versus Ipilimumab sind in diesem Kontext zu werten.

In der KEYNOTE-054-Studie war das RFS für die Pembrolizumab-Gruppe signifikant länger als bei Placebo behandelten Patienten (HR 0,57; 98,4% CI, 0,43 bis 0,74; P<0,001) [407]. Das RFS nach 12 Monaten betrug 75,4 % (95% CI, 71,3 bis 78,9) für die Pembrolizumab Gruppe und 61,0 % (95 % CI, 56,5 bis 65,1) in der Placebogruppe. Nach 18 Monaten war die RFS-Rate ebenfalls statistisch signifikant besser für die Pembrolizumab Gruppe 71,4 % (95% CI, 66,8 bis 75,4) versus 53,2 % (95% CI, 47,9 bis 58,2) in der Placebogruppe. In einer Subgruppe von 853 Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren betrug das 12-monatige RFS 77,1 % (95% CI, 72,7 bis 80,9) für die Pembrolizumab Gruppe und 62,6 % (95% CI, 57,7 to 67,0) in der Placebogruppe. Ein signifikanter Unterschied für die Effizienz der PD-L1-positiven und PD-L1-negativen Tumoren innerhalb der mit Pembrolizumab behandelten Patienten ergab sich nicht.

In der Checkmate-238-Studie wurden in 14,4 % der Patienten über eine Toxizität Grad 3 oder 4 berichtet. In 9,7 % aller Fälle wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.

In der KEYNOTE-054-Studie wurden in 14,7% der Patienten über eine Toxizität Grad 3-5 berichtet, darunter einen therapieassoziierten Todesfall.

Beide randomisierten Studien mit den anti-PD-1 Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab haben einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben gegenüber Ipilimumab bzw. Placebo zeigen können. Die Risikoreduktion belief sich auf 35 % für Nivolumab vs. Ipilimumab bzw. 43 % für Pembrolizumab vs. Placebo. In der mit Nivolumab versus Ipilimumab durchgeführten randomisierten Studie konnte ebenfalls eine signifikante Verbesserung des fernmetastasierungsfreien Überlebens gezeigt werden (HR 0,73 95% CI, 0,55-0,95). Der Anteil der BRAF mutierten Patienten betrug jeweils ca. 40 % in den Studien. Ein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit für BRAF mutierte oder BRAF wildtyp Patienten konnte in den Subgruppenanalysen nicht gezeigt werden.

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

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

6.4.2.2. Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren

Zur adjuvanten Therapie mit BRAF und MEK Inhibitoren liegen zwei prospektiv randomisierte Studien mit einem Placebo-Kontrollarm vor [409, 411]. In einer Studie wurde die kombinierte Gabe der BRAF- und MEK-Inhibitoren Dabrafenib und Trametinib [409], und in einer zweiten Studie die adjuvante Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib allein untersucht [411].

Adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie [409] erhielten Patienten in den Stadien IIIA (Mindestdurchmesser im betroffenen Lymphknoten > 1mm) - IIIC (AJCC 2009) mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation für insgesamt 12 Monate Dabrafenib 150mg 2x/täglich und Trametinib 2mg 1x/täglich, oder eine vergleichbare Placebo-Behandlung. Patienten mit in-transit Metastasen wurden eingeschlossen (12% im Verum Arm, 8 % im Placebo Arm). 870 Patienten wurden eingeschlossen, davon erhielten 438 Dabrafenib + Trametinib und 432 Patienten Placebo. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das fernmetastasierungsfree Überleben und die Verträglichkeit. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren betrug die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben für den Behandlungsarm 58 % und für den Placeboarm 39 % (HR für Rezidiv oder Tod 0,47; 95%CI 0.39-0.58; P<0.001). Die 3-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Gesamtüberleben betrug für den Behandlungsarm 86 % und für den Placebo-Arm 77 % (HR 0.57; 95% CI, 0.42-0.79; P=0.0006). Die häufigsten Nebenwirkungen der Kombinationstherapie waren Pyrexie (alle Grade, 63 %; Grad 3 oder 4, 5 %), Fatigue (alle Grade, 47 %; Grad 3 oder 4, 4 %), und Nausea (alle Grade, 40 %; Grad 3 oder 4, <1 %). Im Studienarm mit Kombinationstherapie erlitten 26 % der Patienten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie führten, während dieses für 3 % der Patienten im Placebo-Arm zutraf. Trotz dieser offensichtlich hohen Abbruchrate spricht der Benefit mit einer Risikoreduktion von 53 % für das rezidivfreie Überleben bzw. 43 % für den Melanom-bedingten Tod für die Anwendung der Therapie. Die 1-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens betrug 88 % mit Therapie und 56% in der Placebogruppe; die geschätzte 3-Jahres-Rate des rezidivfreien Überlebens betrug 58 % in der Kombinationstherapie-Gruppe und 39 % in der Placebogruppe. Die Differenz entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 19 %. Die 3-Jahres Gesamtüberlebensrate betrug 86 % in der Kombinationstherapiegruppe und 77 % in der Placebogruppe. Die Differenz entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 9 %.

Adjuvante Therapie mit Vemurafenib

In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie erhielten Patienten im Stadium IIC+IIIA+IIIB (Kohorte 1) oder IIIC (Kohorte 2) mit einer BRAF V600 Mutation für insgesamt 52 Wochen Vemurafenib 960mg 2x/täglich, oder eine vergleichbare Placebo-Behandlung [411]. 498 Patienten wurden eingeschlossen, davon gehörten 184 Patienten zu Kohorte 2 (93 Vemurafenib und 91 Placebo) und 314 Patienten zur Kohorte 1 (157 Vemurafenib und 157 Placebo). Der primäre Endpunkt war rezidivfreies Überleben, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Fernmetastasierungsfree Überleben, Verträglichkeit, Lebensqualität und Pharmakokinetik. Der statistische Auswertungsplan sah ein hierarchisches Konzept vor, nach dem zuerst Kohorte 2 ausgewertet werden sollte, und Kohorte 1 nur bei einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Kohorte 2. Zum Zeitpunkt der Auswertung im April 2017 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für Kohorte 2 34 Monate und für Kohorte 1 31 Monate. In der Kohorte 2 betrug das mediane rezidivfreie Überleben für den Vemurafenib-Arm 23 Monate und für den Placebo-Arm 15 Monate (HR = 0,80, 95% CI 0,54–1,18; p=0,026). In der Kohorte 1 war das mediane rezidivfreie Überleben für den Vemurafenib-Arm noch nicht erreicht und für den Placebo-Arm 37 Monate (HR = 0,54 [95% CI 0,37–0,78]; p=0,0010); dieses Ergebnis wurde allerdings nicht als signifikant bewertet, da der zuvor festgelegte Endpunkt in Kohorte 2 nicht erreicht worden war. Damit wurde diese Studie insgesamt als negative Studie gewertet, und es wurde kein Antrag auf die Zulassung von Vemurafenib für die adjuvante Therapie des Melanoms eingereicht.

Referenzen:

407. Eggermont, A.M.M., et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med, 2018. 378(19): p. 1789-1801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>

408. Weber, J., et al., Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(19): p. 1824-1835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>
409. Long, G.V., et al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(19): p. 1813-1823. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891408>
410. Carreno, B.M., et al., Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*, 2015. 348(6236): p. 803-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837513>
411. Maio, M., et al., Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(4): p. 510-520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477665>

6.4.5. Lebensqualität unter einer adjuvanten Therapie

6.38.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Level of Evidence 1b	Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Studien zur adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha publiziert worden. Dabei berichteten die meisten Studien über eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Therapie. Nach Beendigung der Therapie erreicht die Lebensqualität i.d.R. wieder den Ausgangswert. Für Ipilimumab zeigte sich trotz vieler Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber Placebo.	
	De-novo-Recherche: [421-432]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

Referenzen

370. Agrawal S, Kane 3rd JM, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-5844.
371. Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, Mortier L, Penel N, Vanseymortier L, et al. Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiation Oncology* 2011;6:12.
372. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978;42(5): 2206-2210.
373. Gojkovič-Horvat A, Jančar B, Blas M, Zumer B, Karner K, Hočevan M, et al. Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):310-316.
374. Hamming-Vrieze O, Balm AJM, Heemsbergen WD, Hooft van Huysduynen T, Rasch CRN. Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(8):795-800.
375. Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, Shannon KF, Clark JR, Gao K, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3022-3027.
376. O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Stevens GN, Bass PC, Tew P, Gebiski VJ, et al. Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck* 1997;19(7): 589-594.
377. Shen P, Wanek LA, Morton DL. Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000;7(8):554-559.
378. Strojjan P, Jančar, B, Čemažar M, Perme MP, Hočevan M. Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1039-1045.
379. Barbour S, Smithers BM, Allan C, Bayley G, Thomas J, Foote M, et al. Patterns of recurrence in patients with stage IIIB/C cutaneous melanoma of the head and neck following surgery with and without adjuvant radiation therapy: is isolated regional recurrence salvageable? *Ann Surg Oncol* 2015;22(12):4052-4059.
380. Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, Gillespie TW, Jhaveri J, Chowdhary M, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016;26(6):595-603.

381. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1049-1060.
382. Mendenhall WM, Shaw C, Amdur RJ, Kirwan J, Morris CG, Werning JW. Surgery and adjuvant radiotherapy cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol* 2013;34(4):320-322.
383. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, Thomas J, Meakin J, Smithers BM, et al. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(4):702-708.
387. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*, 1998. 351(9120): p. 1905-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>
388. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1425-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>
389. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212434>
390. Lens, M.B. and M. Dawes, Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1818-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919239>
391. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(7): p. 493-501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179267>
392. Pirard, D., et al., Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*, 2004. 208(1): p. 43-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730236>
393. Verma, S., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1431-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511841>
394. Wheatley, K., et al., Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*, 2003. 29(4): p. 241-252.
395. Ives, N.J., et al., Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 82: p. 171-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>
396. Eggermont, A.M., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1845-1855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>
407. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-1801.
408. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835.
409. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813-1823.
421. Lens M, Testori A, Ferucci PF. Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-66.
422. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):393-403.
423. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2666-2673.
424. Dixon S, Walters SJ, Turner L, Hancock BW. Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br J Cancer* 2006;94(4):492-498.

425. Egger ME, Kimbrough CW, Stromberg AJ, Quillo AR, Martin 2nd RCG, Scoggins CR, et al. Melanoma patient-reported quality of life outcomes following sentinel lymph node biopsy, completion lymphadenectomy, and adjuvant interferon: results from the Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3):1019-1025.
426. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017;85: 122-132.
427. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, Haluska FG, Atkins MA, Ruckdeschel JC, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1311-1318.
428. Mueller T, Voigt W. Fermented wheat germ extract – nutritional supplement or anticancer drug? *Nutr J* 2011;10:89.
429. Rataj D, Jankowiak B, Krajewska-Kulaak E, Van Damme-Ostapowicz K, Nowecki ZI, Rutkowski P, et al. Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs* 2005;28(3):172-178.
430. Reuter K, Albrecht K, Seelig H, Meiss F, Mauch C, Kreuzberg N, et al. Health-related quality of life, fatigue, and depression under low-dose IFN- α therapy in melanoma patients. *J Immunother* 2014;37(9):461-467.
431. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 2004;13(8):526-536.
432. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, et al. Health-related quality of life before and during adjuvant interferon- α treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J Immunother* 2011;34(4):403-408.

6.5 Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

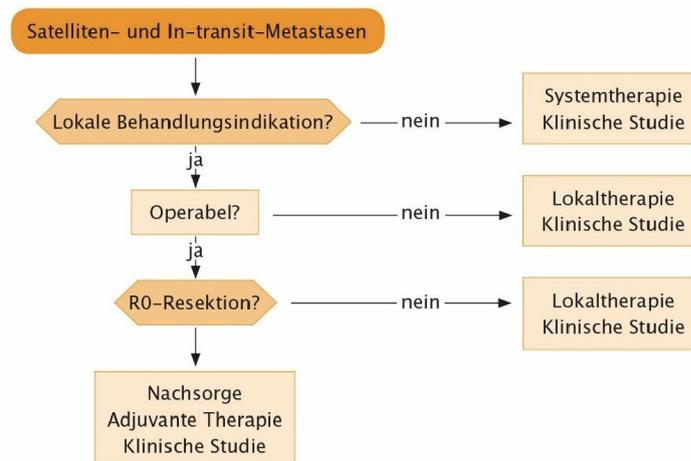


Abbildung 2: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

6.8 Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

6.41.	Konsensbasierte Empfehlung	2016
EK	Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen sollten wenn möglich im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.	
	Konsensstärke: 100%	

6.42.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit nicht-operablen Satelliten- und In-transit-Metastasen können verschiedene lokale Verfahren angewandt werden, wobei die höchsten Ansprechraten für die intratumorale Injektion von Interleukin 2 und die intratumorale Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin beschrieben sind. ⁵ Talimogene Laherparepvec (T-VEC) kann als weitere Therapieoption bei lokoregionalen Metastasen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b (T-VEC) 2a (Sonstige)	De-novo-Recherche: [444-456]	
	Konsensstärke: 100%	

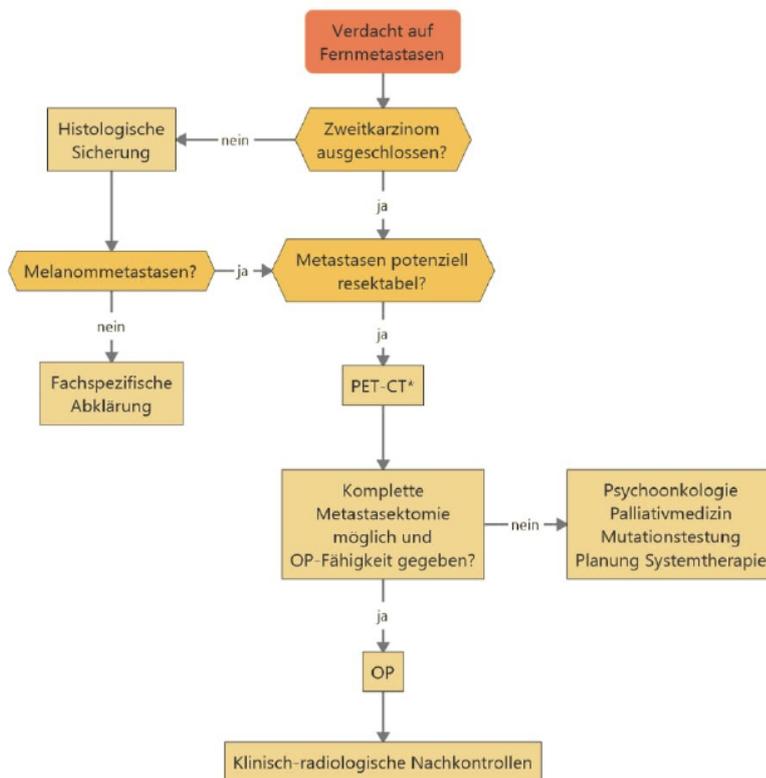
Referenzen:

444. Olofsson Bagge, R., J. Mattsson, and L. Hafstrom, Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities--long-term follow-up of a randomised trial. *Int J Hyperthermia*, 2014. 30(5): p. 295-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144818>
445. El-Safadi, S., et al., Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet*, 2014. 289(5): p. 935-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370958>
446. Durymanov, M.O., et al., Subcellular trafficking and transfection efficacy of polyethylenimine-polyethylene glycol polyplex nanoparticles with a ligand to melanocortin receptor-1. *J Control Release*, 2012. 163(2): p. 211-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964392>
447. Byrne, C.M., et al., Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy). *Melanoma Research*, 2005. 15(1): p. 45-51. <Go to ISI>://WOS:000227602200007
448. Damian, D.L., et al., Topical diphencyprone immunotherapy for cutaneous metastatic melanoma. *Australas J Dermatol*, 2009. 50(4): p. 266-71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916970>
449. Dehesa, L.A., et al., [Experience in the treatment of cutaneous in-transit melanoma metastases and satellitosis with intralesional interleukin-2]. *Actas Dermosifiliogr*, 2009. 100(7): p. 571-85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19715642>
450. Gaudy, C., et al., Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma. *J Cutan Med Surg*, 2006. 10(3): p. 115-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241586>
451. Green, D.S., et al., Phase I/II study of topical imiquimod and intralesional interleukin-2 in the treatment of accessible metastases in malignant melanoma. *Br J Dermatol*, 2007. 156(2): p. 337-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17223875>
452. Radny, P., et al., Phase II trial of intralesional therapy with interleukin-2 in soft-tissue melanoma metastases. *Br J Cancer*, 2003. 89(9): p. 1620-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583759>
453. Rols, M.P., et al., Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma. *Melanoma Res*, 2000. 10(5): p. 468-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095408>
454. Sersa, G., et al., Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res*, 2000. 6(3): p. 863-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10741708>

455. Weide, B., 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): p. 4139-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564107>
456. Grunhagen, D.J., H.M. Kroon, and C. Verhoef, Perfusion and infusion for melanoma in-transit metastases in the era of effective systemic therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015. 33(25): p. e528-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993219>

7. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

7.1 Algorithmus initiales Stadium IV



* alternativ andere Ganzkörperdiagnostik mittels Schnittbildgebung, falls PET/CT nicht verfügbar

Abbildung 3: Algorithmus zu Diagnostik und OP-Indikation bei V. a. Fernmetastasen.

7.6 Medikamentöse Therapie im Stadium IV

7.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

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

7.6.2 Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF- und MEK-Inhibitor)

7.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad A	Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden. Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [515-517]	
	Konsensstärke: 100%	

Hinweis: Hintergrundinformationen können der LL entnommen werden.

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

7.6 Medikamentöse Therapie im Stadium IV

In einer Phase-III-Studie wurden 423 therapienaive Patienten mit BRAF-V600E-/ V600K-mutiertem metastasierten Melanomen mit Dabrafenib plus Trametinib oder mit Dabrafenib plus Placebo behandelt [515]. Die Kombinationstherapie war der Monotherapie überlegen mit einer Ansprechrate von 69% vs. 53%, einem medianen progressionsfreien Überleben von 11 Monaten vs. 8,8 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 25,1 Monaten vs. 18,7 Monaten. Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen (NCI-CTCAE) traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf (32% vs. 31%), mit Ausnahme der Pyrexie, die sich vorrangig unter Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib im Vergleich zu Dabrafenib plus Placebo zeigte (52% vs. 25%). Unter der Kombination Dabrafenib plus Trametinib traten im Vergleich zu Dabrafenib plus Placebo seltener Hyperkeratosen, Plattenepithelkarzinome, neue Primärmelanome und andere Malignome auf.

Im Rahmen einer weiteren Phase-III-Studie [516] erhielten 704 therapienaive Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom entweder Dabrafenib (150mg 2x täglich oral) plus Trametinib (2 mg 1x täglich oral) oder Vemurafenib (960mg 2x täglich oral). Dabei erzielte die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate (64% vs. 51%), des medianen progressionsfreien Überlebens (11,4 Monate vs. 7,3 Monate) und der Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten (72% vs. 65%). Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Behandlungsarmen mit 13% und 12% ähnlich. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zum Therapieabbruch führten waren Pyrexie (3%) und verminderte Auswurfraction (3%) unter Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib bzw. Arthralgie (2%) unter Therapie mit Vemurafenib. Unter der Kombination des BRAF- und MEK-Inhibitors im Vergleich zur BRAF-Inhibitor-Monotherapie traten seltener Keratoakanthome beziehungsweise Plattenepithelkarzinome auf (1% vs. 18%).

Ebenfalls in einer Phase-III-Studie [517] erhielten 495 Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom ohne Vortherapie eine Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib oder Vemurafenib plus Placebo. Hierbei zeigte sich die Kombinationstherapie ebenfalls der Monotherapie überlegen – mit einer Ansprechrate von 68% vs. 45% und einem medianen progressionsfreien Überleben von 9,9 Monaten vs. 6,20 Monaten. Die 9-Monats-Überlebensrate betrug 81% für die Kombinationstherapie vs. 73% für die Monotherapie. Die Kombinationstherapie war mit einer nicht signifikant höheren Inzidenz von Grad 3-4 Nebenwirkungen (NCI-CTCAE) assoziiert, wobei es keinen signifikanten Unterschied in der Rate der Therapieabbrüche gab. Unter Vemurafenib plus Cobimetinib traten im Vergleich zu Vemurafenib alleine folgende Nebenwirkungen häufiger auf: Diarrhoe (56% vs. 28%), Übelkeit (40% vs. 24%), Erhöhung der Kreatinkinase (31% vs. 3%), Photosensitivität (28% vs. 15%), Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (22% vs. 12%), Erbrechen (21% vs. 13%), Retinopathie (12% vs. <1%) und verminderte Ejektionsfraktionsrate (8% vs. 3%). Seltener zeigten sich unter der Kombinationstherapie Arthralgien (32% vs. 40%), Alopezie (15% vs. 30%), Hyperkeratosen (10% vs. 29%), Papillome der Haut (4% vs. 11%), Plattenepithelkarzinome (3% vs. 11%) und Keratoakanthome (1% vs. 10%).

Ein Update dieser Studie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,2 Monaten ergab ein medianes progressionsfreies Überleben von 12,3 Monaten für die Kombinationstherapie mit Vemurafenib

und Cobimetinib vs. 7,2 Monaten für die Monotherapie mit Vemurafenib [517]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,3 Monate für die Kombinationstherapie vs. 17,4 Monate für die Monotherapie. Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Eine Metaanalyse von 16 randomisierten Studien mit BRAF- oder/und MEK-Inhibitoren bestätigt die Überlegenheit der Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor [518]. Die Kombination BRAF-Inhibitor plus MEK-Inhibitor verlängert das Gesamtüberleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren (HR: 0,67, 95%CI: 0,56-0,81, P < 0,0001) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,29, 95%CI: 0,22-0,37, P < 0,0001) sowie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren (HR: 0,58, 95%CI: 0,51-0,67, P < 0,0001) oder MEK-Inhibitoren (HR: 0,48, 95%CI: 0,36-0,65, P < 0,0001). Ebenso war die Ansprechrate der Kombinationstherapie mit einem BRAF-Inhibitor und einem MEK-Inhibitor gegenüber einer Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor (OR: 2,00, 95%CI: 1,66-2,44, P < 0,0001) oder einem MEK-Inhibitor (OR: 20,66, 95%CI: 12,22-35,47, P < 0,0001) überlegen.

Referenzen

515. Larkin, J., et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(1): p. 23-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>
516. Anforth, R.M., et al., Eruptive naevi in a patient treated with LGX818 for BRAF mutant metastatic melanoma. *Melanoma Res*, 2015. 25(1): p. 91-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25380183>
517. Long, G.V., et al., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 2014. 371(20): p. 1877-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265492>

7.6.3. Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)

7.20.	Konsensbasiertes Statement	2016
EK	Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation ist ein c-KIT-Kinaseinhibitor ⁹ eine Option für eine zielgerichtete Therapie nach erfolgloser Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.	
	Konsensstärke: 92%	

Hintergrundinformationen: (siehe LL)

7.6.4 Immuntherapie im Stadium IV

7.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD-1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen. Zudem sind PD-1-Antikörper in der Monotherapie Ipilimumab im Gesamtüberleben überlegen.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [523-527]	
	Konsensstärke: 96%	

Hinweis: Hintergrundinformationen können der LL entnommen werden.

7.6.5 Monochemotherapie

7.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2016
Empfehlungsgrad 0	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Monochemotherapie mit Dacarbazin als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [519, 520, 524, 526, 533, 536, 537, 539-554]	
	Konsensstärke: 96%	

7.6.6 Polychemotherapie

7.24.	Evidenzbasiertes Statement	2016
Empfehlungsgrad 0	Falls überlegene Therapieschemata (BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD-1-Antikörper) nicht in Frage kommen, kann eine Polychemotherapie als eine etablierte Systemtherapie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten als bei der Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [519, 520, 524, 526, 533, 536, 537, 539-554]	
	Konsensstärke: 92%	

7.6.8 Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium

7.26.	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence 1b	Daten zur Lebensqualität sind aus den Phase III Zulassungsstudien zur Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib / Dabrafenib) sowie den Kombinationsstudien aus BRAF/MEK-Inhibitoren (Dabrafenib+Trametinib, Vemurafenib+Cobimetinib) publiziert worden. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität der Kombinationstherapien gegenüber der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren. Für PD1-Antikörper zeigt sich im Vergleich zu einer zytotoxischen Therapie anfangs eine vergleichbare, sich im Verlauf der Therapie unterscheidende Lebensqualität zugunsten jener Patienten, die mit PD-1 Antikörper behandelt wurden.	
	De-novo-Recherche: [397, 421, 424, 429, 431, 432, 539, 551, 568-582]	
	Konsensstärke: 90%	

7.6.9. Nebenwirkungsmanagement

7.27.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Sowohl unter zielgerichteter Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren sowie unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren können andere Organsysteme von Nebenwirkungen betroffen sein. Insbesondere bei seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Behandlung erfolgen.	
	Konsensstärke: 88%	

7.6.9.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

7.28.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Bei schwerer autoimmuner Kolitis durch Immun-Checkpoint-Blocker soll eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten unter Abbruch/Pausierung der onkologischen Therapie erfolgen.	
	Konsensstärke: 90 %	

7.6.9.2. Hepatische Nebenwirkungen

7.29.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Bei hepatischen Nebenwirkungen unter zielgerichteter Therapie sollen die Therapeutika pausiert werden, bis es zu einem Rückgang der Toxizität auf CTCAE Grad 1 kommt. Bei einer Therapie durch Checkpoint-Inhibitoren induzierten Autoimmunhepatitiden mit höherem Schweregrad (CTCAE Grad 2-4) soll zusätzlich eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten eingeleitet werden.	
	Konsensstärke: 91 %	

7.6.9.3. Pulmonale Nebenwirkungen

7.30.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Bei Pneumonitis soll Schweregrad-abhängig eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und ggf. weiteren immunsuppressiven Medikamenten unter Abbruch/Pausierung der onkologischen Therapie erfolgen.	
	Konsensstärke: 95 %	

7.6.9.4. Endokrinologische Nebenwirkungen

7.31.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Schweregrad-abhängig soll eine Hormonersatztherapie bei Endokrinopathien erfolgen. Eine symptomatische oder immunsuppressive Therapie unter Pausieren (bis CTCAE Grad 1) oder Abbruch der onkologischen Therapie kann zusätzlich durchgeführt werden.	
	Konsensstärke: 83 %	

7.6.9.5. Kutane Nebenwirkungen

7.32.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Die Therapie kutaner Nebenwirkungen soll symptombezogen erfolgen.	
	Konsensstärke: 95 %	

7.6.9.6. Okuläre Nebenwirkungen

7.33.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Bei Auftreten von okulären Symptomen soll die jeweilige Therapie unterbrochen, ein Ophthalmologe hinzugezogen und im Konsens das weitere therapeutische Procedere festgelegt werden.	
	Konsensstärke: 96 %	

7.6.9.7. Kardiale Nebenwirkungen

7.34.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
EK	Bei klinisch relevanten kardialen Nebenwirkungen unter zielgerichteten Therapien soll die Therapie pausiert oder abgebrochen werden.	
	Bei autoimmunen Nebenwirkungen durch Immun-Checkpoint-Blocker soll neben einer symptomorientierten Therapie eine immunsuppressive Therapie mit Kortikosteroiden und der Abbruch/Pausierung der Immuntherapie erfolgen.	
	Konsensstärke: 92 %	

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [Scoping Review 2019] [8,9]. Cutaneous melanoma: a national clinical guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - vorliegend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - dargelegt;
- Informale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren - dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - vorliegend;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität teilweise gesichert: Gültigkeit der Leitlinie wurde auf 3 Jahre festgelegt. Das Scoping Review im Jahr 2019, welches noch kein Update jedoch Hinweise zu den bisherigen Empfehlungen zur Folge hatte, könnte in einem Update der Empfehlungen resultieren (siehe Hinweise zu den jeweiligen Empfehlungen).

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche (Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library) im Zeitraum 2004-2016 sowie ein Scoping Review im Jahr 2019.

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GOR

RECOMMENDATIONS	
<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>	
R	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
R	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>

Empfehlungen

Hinweis aus dem Scoping Review 2019: In conclusion, the 3-year scoping review has highlighted a number of topics (biopsy of suspicious lesions, a new staging classification for melanoma, management of non-palpable lymph nodes, imaging techniques and staging, immunotherapy, BRAF and MEK inhibitors, and systemic therapy with ipilimumab) for which there is new evidence that could potentially change existing recommendations within the guideline or add new recommendations. This new evidence requires consideration with a view to updating SIGN 146.

Empfehlungen, die auf Grund des Scoping Reviews 2019 geändert werden könnten, sind im Folgenden mit entsprechenden Hinweisen versehen.

7. Adjuvant treatment of stage II and III melanoma

7.1 ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR RESECTED STAGE III MELANOMA

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

1⁺⁺
3

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

7.2 IMMUNOTHERAPY

7.2.1 INTERFERON

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

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

1⁺⁺

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

A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.

Hinweis: Im Scoping Review aus dem Jahr 2019 wird ausgeführt „[...] SIGN could consider adding Pembrolizumab for the treatment of completely resected Stage III melanoma in adults.“, „SIGN could consider adding Pembrolizumab for the treatment of completely resected melanoma in adults with lymph node involvement.“ und “SIGN could consider adding nivolumab for the treatment of completely resected melanoma in adults with lymph node involvement or metastatic disease.“.

7.3 IMMUNOSUPPRESSION

Numerous studies have investigated the relationship between immunosuppression and melanoma incidence. A poor-quality systematic review of population studies found that compared to the general population, there is a 2.4-fold (95% CI, 2.0 to 2.9) increased incidence of melanoma after transplantation.¹⁵² A meta-analysis also found that inflammatory bowel disease was associated with a 37% increased risk of melanomas compared to the general population.¹⁵³ In addition, cohort studies have shown that patients with HIV have an increased risk of melanoma (standardized rate ratio of 2.6 (95% CI, 1.9 to 3.6),¹⁵⁴ patients with a history of non-Hodgkin lymphoma (NHL) have a risk of subsequent melanoma that is increased 1.8 to 2.4 times,¹⁵⁵ and patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) have an increased risk of 2.3 to 3.1 times that of controls.¹⁵⁶

1-
2⁺⁺
2⁺

Although iatrogenic immunosuppression has been associated with increased risk of malignancy there is little data that is specific to melanoma. A population-based cohort study found that patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor (TNF) inhibitors had an increased risk of melanoma compared with patients with rheumatoid arthritis not treated with TNF inhibitors (HR 1.5, 95% confidence interval 1.0 to 2.2).¹⁵⁷ A case-control study found that the use of TNF-alpha antagonists was independently associated with an increased melanoma risk in patients with inflammatory bowel disease (OR 1.9, 95% CI, 1.1 to 3.3)¹⁵⁸ however, in a second cohort, the adjusted odds ratio was non-significant (OR 1.3, 95% CI, 0.6 to 2.7).¹⁵⁹ 2-

Several studies have investigated the relationship between immunosuppression and melanoma prognosis. A retrospective review of immunosuppressed transplant patients found that those with thick melanoma (>3 mm) had a significantly poorer melanoma cause-specific survival rate.¹⁶⁰ A second retrospective review found that the outcome for post-transplant patients with melanoma was significantly worse for those with tumours of Breslow thickness >2 mm.¹⁶¹ A further retrospective review found that patients taking immunosuppressants at the time of diagnosis of melanoma had a higher mortality than controls (42% v 23%, p=0.01) suggesting that immunosuppressive therapy may be associated with a more aggressive disease course.¹⁶² There is limited data on the prognosis for patients who were diagnosed with melanoma before having a transplant.¹⁵² 3
2++

A case-series has described the spontaneous regression of advanced melanoma in patients on long-term azothioprine for autoimmune disease on withdrawal of the immunosuppression.¹⁶³ 3

- ✓ All patients with melanoma and a history of immunosuppression should have an MDT approach to care and minimising the immunosuppressive therapy should be considered where possible.

9. Management of advanced (unresectable stage IIIC or IV) melanoma

- ✓ All patients with advanced melanoma should be tested for mutations in BRAF and have their management discussed at a specialist MDT in order to determine the optimal management strategy taking into account patient fitness, co-morbidity, disease burden and overall aim of treatment.
All patients with advanced melanoma should be offered the opportunity to participate in clinical trials.

9.2 SURGERY

Metastasectomy may be an option for patients with distant skin, node and visceral metastases. In subcutaneous metastases prevention of ulceration of superficial lesions is best prevented by resection when the lesions are at a size where skin closure is possible. Surgery of single or localised metastases has been shown to be associated with improved survival.¹⁹⁰ The proportion of patients suitable for metastasectomy ranges from 10% to 25%.¹⁹¹⁻¹⁹³ Five-year survival of 14-33% was described in one retrospective review for those with distant subcutaneous and lung metastases respectively. This study showed prognostic significance for Breslow thickness, number of metastases and prior disease-free interval.¹⁹¹

- ✓ Metastasectomy should be considered in patients with stage IV disease

9.3 SYSTEMIC THERAPY

9.3.1 BRAF AND MEK INHIBITORS

Development of BRAF inhibitors (vemurafenib and dabrafenib) as single agents or in combination with a MEK inhibitor (cobimetanib and trametinib) represents a major advance for patients with advanced melanoma.

Two open label RCTs demonstrated that BRAF inhibitors (vemurafenib and dabrafenib) improved response and progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy alone in patients with unresectable stage IIIc or stage IV *BRAF* mutation-positive melanoma with a response rate of 48% and 50% versus 5% and 6%; PFS 5.3 and 5.1 months versus 1.6 and 2.7 months respectively.^{194,195} Response is further improved with the combination of a BRAF inhibitor (vemurafenib or dabrafenib) and a MEK inhibitor (cobimetanib or trametinib), with an improved response rate and PFS compared to a BRAF inhibitors alone (response rate 64–68% versus 45–51% for BRAF inhibitors alone and PFS 9.3 to 11.4 months versus 6.2 to 8.8 months).¹⁹⁶⁻¹⁹⁸

1-

1+

The toxicity profile for BRAF inhibitors compared to combination BRAF and MEK inhibitors is diverse: grade 3-4 toxicity rates range from 28–63% for BRAF inhibitor alone and 35–65% for combination therapy.¹⁹⁴⁻¹⁹⁸

Vemurafenib and dabrafenib are accepted for use by the SMC as monotherapy for the treatment of patients with *BRAF* V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma as first-line therapy (see section 12.4). Trametinib in combination with dabrafenib is approved for use in the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a *BRAF* V600 mutation.

R | Trametinib in combination with dabrafenib is recommended for patients with unresectable stage IIIc or stage IV melanoma with a *BRAF* V600 mutation.

Hinweis: Im Scoping Review aus dem Jahr 2019 wird ausgeführt „SIGN could consider adding this combination (trametinib in combination with dabrafenib) for the treatment of resected stage III *BRAF* V600 mutation-positive melanoma.“

9.3.2 IMMUNOTHERAPIES

Development of novel immunotherapies (ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab) as single agents or in combination represents a major advance for patients with advanced melanoma.

Several RCTs have demonstrated that novel immunotherapies are effective in improving outcomes in patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma.

A trial comparing ipilimumab to glycoprotein100 (gp100) for second-line therapy found that ipilimumab was associated with improved overall survival (OS) of 10.1 months versus 6.4 months (HR 0.66; $p=0.003$).¹⁹⁹

Compared to chemotherapy for first-line treatment, nivolumab had a PFS of 5.1 versus 2.2 months, HR 0.43, 95% CI 0.34 to 0.56; one-year OS was 72.9% versus 42.1%, HR 0.42, $p<0.001$.²⁰⁰

Ipilimumab has also been compared to nivolumab and pembrolizumab in RCTs.

Pembrolizumab (two-weekly or three-weekly) was associated with an improved six-month PFS of 47.3% (two-weekly) or 46.4% (three-weekly) compared to 26.5% for ipilimumab, HR 0.58; $p,0.001$; one-year OS was 74.1%, 68.4% or 58.2% respectively HR 0.63; $p=0.0005$ for two-weekly pembrolizumab, HR 0.69; $p=0.0036$ for three-weekly pembrolizumab; the response rate was 33.7% versus 32.9% versus 11.9% ($p<0.001$ for both comparisons).²⁰¹

The combination of nivolumab and ipilimumab improved outcomes compared to ipilimumab or nivolumab alone (PFS 11.5 months (combination) versus 2.9 months (ipilimumab) versus 6.9 months (nivolumab), HR 0.42; $p<0.001$). This study also confirmed that the outcomes for nivolumab were significantly improved compared to ipilimumab; PFS 6.9 months versus 2.9 months, HR 0.57 ($p<0.00001$).¹⁹¹

All of the novel immunotherapy agents are associated with a significant risk of autoimmune toxicity including colitis. Grade 3–4 toxicity rates are generally lower with single agent nivolumab (11.7%) and pembrolizumab (10.1–13.3%), higher with ipilimumab (10–19.9%) and highest with the combination of nivolumab and ipilimumab (55%).¹⁹⁹⁻²⁰³

While there is evidence of efficacy for novel immunotherapies, optimal choice, sequence and combination of therapies are still to be determined. Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab monotherapy and ipilimumab/nivolumab combination therapy have been considered and accepted for use by the SMC (with restrictions) (see section 12.4).

R | Ipilimumab, pembrolizumab and nivolumab monotherapy or ipilimumab/nivolumab combination therapy are recommended for patients with unresectable stage IIIC and IV melanoma.

Hinweis: Im Scoping Review aus dem Jahr 2019 wird ausgeführt „SIGN do not mention dose in the text or recommendation and may wish to consider adding this information to recommendations“.

Referenzen

140. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.
141. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
142. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2776-83.
143. Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1710-3.
144. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
145. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet* 1998;351(9120):1905-10.

146. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425-9.
147. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
148. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
149. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):385-405.
150. Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9285):866-9.
151. Hancock BW, Harris S, Wheatley K, Gore M. Adjuvant interferon-alpha in malignant melanoma: Current status. *Cancer Treat Rev* 2000;26(2):81-9.
152. Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan A-W. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Res* 2014;3:10.
153. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):210-8.
154. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
155. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87(10):991-1003.
156. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(4):339-56.
157. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016;352:i262.
158. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-9 e1.
159. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311(23):2406-13.
160. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol* 2011;147(7):790-6.
161. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008;8(9):1891-900.
162. Frankenthaler A, Sullivan RJ, Wang W, Renzi S, Seery V, Lee MY, et al. Impact of concomitant immunosuppression on the presentation and prognosis of patients with melanoma. *Melanoma Res* 2010;20(6):496-500.
163. Dillon P, Thomas N, Sharpless N, Collichio F. Regression of advanced melanoma upon withdrawal of immunosuppression: case series and literature review. *Med Oncol* 2010;27(4):1127-32.
191. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3782-93.
194. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
195. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.
196. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.

197. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.
198. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
199. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
200. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
201. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;25(372):2521-32.
202. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015:1270-1.
203. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.

3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Ferrari A. et al., 2021 [2].

Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations

Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Therapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren, wird die Quelle jedoch ergänzend dargestellt.

5 Radiotherapy

Melanoma is generally considered a radioresistant disease. In the adjuvant setting, radiotherapy might have a role after CLND in case of macrometastases (3+ nodes or extracapsular spread or recurrent metastases) (level I - grade C).⁴⁹

Radiotherapy may have a palliative role for the local control of metastases and symptom relief in metastatic patients (for the treatment of brain metastases, for instance) (level III - grade A).⁵⁰

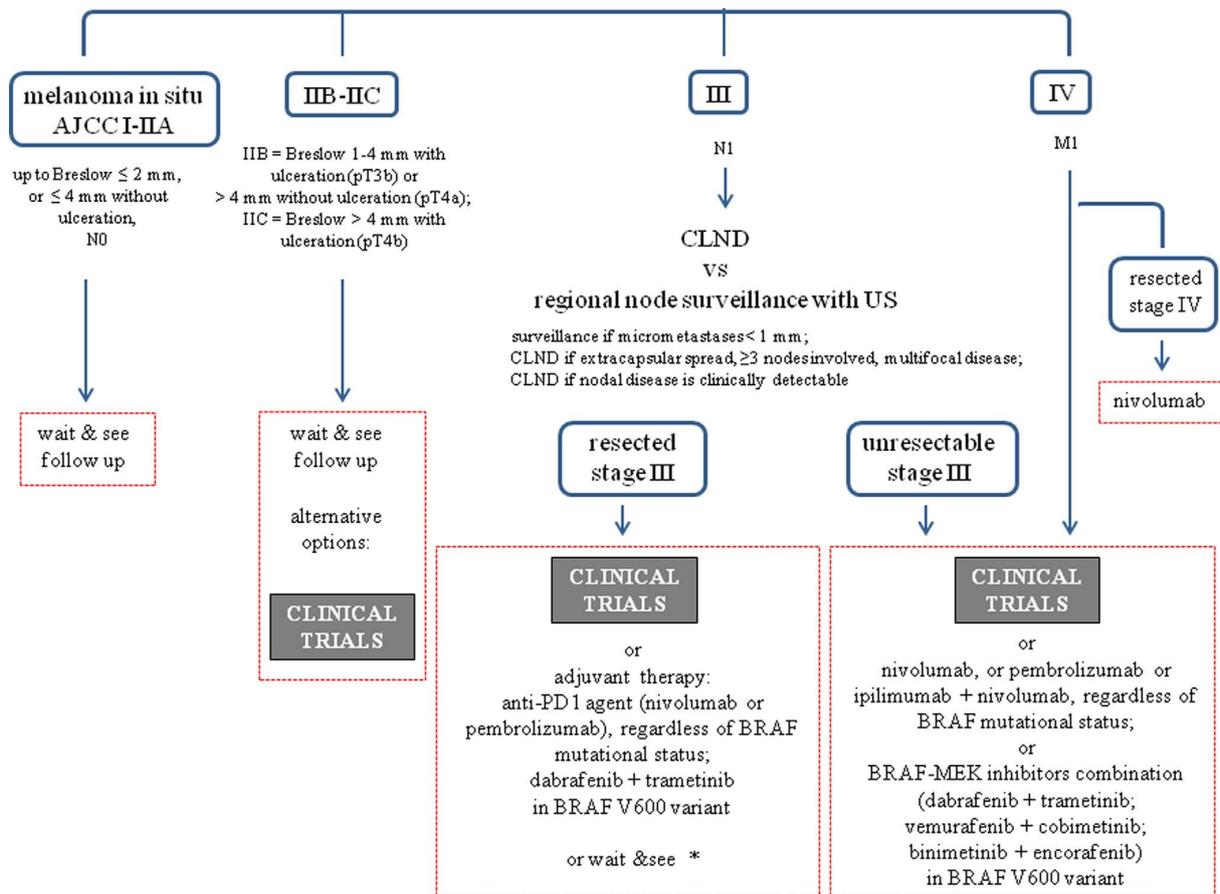
8 Adjuvant therapy in resected stage II-III melanoma

Different studies recently completed on adult patients led to the approval of adjuvant treatments of single anti-PD1 agents (nivolumab, pembrolizumab), regardless of BRAF status,^{59,60} and of dabrafenib combined with trametinib for BRAF-mutant melanoma⁵⁶ in stage III (level I in the adult setting - grade A). For stage IIB–C disease, various studies are ongoing (on immunotherapy or BRAF/MEK inhibitor combinations). No data are available as yet on adjuvant treatment in pediatric melanoma. This will be the subject of further investigations in the near future. For pediatric patients, apart from inclusion in specific clinical trials (if available), alternative options are the wait and see approach or adjuvant treatment with IFN-alpha (3 × 3 Mio, low dose). Though it has been tested also in the pediatric setting,⁷⁵ IFN has proved of limited benefit in adults⁷⁶ and is therefore gradually being abandoned.

Referenzen

49. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-nodefield radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1049-1060.

50. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e486-e497.
56. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1139-1148.
59. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835.
60. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-1801.
75. Navid F, Herzog CE, Sandoval J, et al. Feasibility of pegylated interferon in children and young adults with resected high-risk melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(7):1207-1213.
76. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD008955. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008955.pub2>



1 Possible Treatment flow chart for children and adolescent with cutaneous melanoma

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2022)
am 12.08.2022

#	Suchfrage
1	[mh Melanoma]
2	melanom*:ti,ab,kw
3	(skin* OR cutaneous):ti AND (neoplas* OR tum*r* OR sarcoma* OR cancer* OR malignant):ti
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Aug 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 12.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	melanoma/TH[mh]
2	melanom*[tiab]
3	("skin*" [Ti] OR "cutaneous" [Ti]) AND ("tumor" [Ti] OR "tumors" [Ti] OR "tumour*" [Ti] OR "carcinoma*" [Ti] OR "neoplas*" [Ti] OR "sarcoma*" [Ti] OR "cancer*" [Ti] OR "malignant" [Ti])
4	#2 OR #3
5	((#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	((#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome

#	Suchfrage
	measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw] AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
8	((#7) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.08.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	melanoma[mh]
2	melanom*[tiab]
3	("skin*[Ti] OR "cutaneous"[Ti]) AND ("tumor"[Ti] OR "tumors"[Ti] OR "tumour*[Ti] OR "carcinoma*[Ti] OR "neoplas*[Ti] OR "sarcoma*[Ti] OR "cancer*[Ti] OR "malignant"[Ti])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((#5) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.08.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Christofyllakis K, Pfohler C, Bewarder M, Muller CSL, Thurner L, Rixecker T, et al.** Adjuvant therapy of high-risk (Stages IIC-IV) malignant melanoma in the post Interferon-Alpha era: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:637161.
2. **Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A, et al.** Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68 Suppl 4:e28992.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 3.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Leitlinienreport_3.2.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. 07.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
5. **Lorenzi M, Arndorfer S, Aguiar-Ibanez R, Scherrer E, Liu FX, Krepler C.** An indirect treatment comparison of the efficacy of pembrolizumab versus competing regimens for the adjuvant treatment of stage III melanoma. *J Drug Assess* 2019;8(1):135-145.
6. **Melanoma Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [online]. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. 27.07.2022. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 17.08.2022]. (NICE guideline; Band NG14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence>.
8. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: a national clinical guideline [online]. 09.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 17.08.2022]. (Band 146). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>.
9. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: literature published since SIGN 146 was published in 2017 [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1652/sign-146-scoping-report.pdf>.
10. **Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al.** Systemic therapy for melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3947-3970.
11. **Toor K, Middleton MR, Chan K, Amadi A, Moshyk A, Kotapati S.** Comparative efficacy and safety of adjuvant nivolumab versus other treatments in adults with resected melanoma: a systematic literature review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 2021;21(1):3.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Tabelle 1: Patient characteristics in randomized controlled trials included in network meta-analyses (Toor K et al., 2021 [11].)

Trial ID	Intervention	N	Median age, years (range)	Male, n (%)	Race, n (%)		
					Caucasian	Asian	Hispanic
ECOG 1697 ¹	IFN alfa-2b (high-dose)	581	52 (10-85)	336 (58)	547 (94)	0	4 (1)
	Observation	569	52 (19-81)	320 (56)	536 (94)	2 (< 1)	4 (1)
Scottish Study ²	IFN alfa-2b (low-dose)	47	NR	NR	NR	NR	NR
	Observation	49	NR	NR	NR	NR	NR
WHO Melanoma Programme Trial 16 ³	IFN alfa-2b (low-dose)	225	NR	131 (58)	NR	NR	NR
	Observation	219	NR	114 (52)	NR	NR	NR
EORTC 18071 ⁴	Ipilimumab	475	51 (20-84) ^a	296 (62)	470 (99)	1 (< 1)	NR
	Placebo	476	52 (18-78) ^a	293 (62)	476 (100)	0	NR
EORTC 18952 ⁵	IFN alfa-2b (high-dose/13 months)	553	49 (17-74)	312 (56)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (low-dose/15 months)	556	50 (16-75)	308 (55)	NR	NR	NR
	Observation	279	47 (20-75)	152 (54)	NR	NR	NR
EORTC 18991 ⁶	PEG IFN alfa-2b	627	50 (19-70)	366 (58)	NR	NR	NR
	Observation	629	50 (18-70)	367 (58)	NR	NR	NR
KEYNOTE-054 ^{7,8}	Pembrolizumab	514	54 (19-83)	324 (63)	NR	NR	NR
	Placebo	505	54 (19-83)	304 (60)	NR	NR	NR
S0008 ⁹	IFN alfa-2b (high-dose)	203	48 (12-73)	141 (69)	195 (96)	NR	NR
	Other chemotherapy	199	46 (10-74)	141 (71)	190 (95)	NR	NR
Garbe et al. (2008; DeCOG) ¹⁰	IFN alfa-2a (low-dose)	146	NR	92 (63)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2a + dacarbazine	148	NR	93 (63)	NR	NR	NR
	Observation	147	NR	85 (58)	NR	NR	NR
COMBI-AD ¹¹	Dabrafenib + trametinib	435	50 (18-89)	244 (56)	NR	NR	NR
	Placebo	432	51 (20-85)	239 (55)	NR	NR	NR
AIM HIGH Study ¹²	IFN alfa-2a (low-dose)	338	51 (16-79) ^a	191 (56)	NR	NR	NR
	Observation	336	52 (15-85) ^a	190 (57)	NR	NR	NR
Nordic IFN Trial ¹³	IFN alfa-2b (1 year)	285	53 (18-73)	177 (62)	-	-	-

	IFN alfa-2b (2 years)	286	51 (22-77)	183 (64)	-	-	-
	Observation	284	51 (18-76)	167 (59)	-	-	-
Kim et al. (2009) ¹⁴	Cisplatin, vinblastine, dacarbazine, IFN alfa-2b, interleukin-2	71	NR	44 (62)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (high-dose)	33	NR	17 (52)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (low-dose)	33	NR	19 (58)	NR	NR	NR
ECOG 1690 ¹⁵	IFN alfa-2b (low-dose)	215	NR	147 (68)	NR	NR	NR
	IFN alfa-2b (high-dose)	215	NR	128 (60)	NR	NR	NR
	Observation	212	NR	140 (66)	NR	NR	NR
ECOG 1684 ¹⁶	IFN alfa-2b (high-dose)	143	NR	90 (63)	NR	NR	NR
	Observation	137	NR	79 (58)	NR	NR	NR
EORTC 18871 ¹⁷	rIFN alfa-2b	240	52 (14-84)	127 (53)	NR	NR	NR
	Observation	244	52 (14-84)	138 (57)	NR	NR	NR
Stadler et al. (2006) ¹⁸	Dacarbazine + natural human IFN alfa	128	53 (25-86) ^a	73 (57)	NR	NR	NR
	Observation	124	54 (23-82) ^a	69 (56)	NR	NR	NR
E1609 ¹⁹	Ipilimumab (high-dose)	406	54 (19-80)	NR (63)	NR	NR	NR
	Ipilimumab (low-dose)	367	55 (19-80)	NR (67)	NR	NR	NR
CheckMate 238 ^{20,21}	Nivolumab	452	56 (19-83)	258 (57)	NR	NR	NR
	Ipilimumab	453	54 (18-86)	269 (59)	NR	NR	NR

^a mean age

Tabelle 2: Cochrane risk of bias assessment of randomized controlled trials included in the feasibility assessment (Toor K et al., 2021 [11].)

Trial ID	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other sources of bias
ECOG 1697 ¹	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
Scottish Study ²	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	High risk
WHO Melanoma Programme Trial 16 ³	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18071 ⁴	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
EORTC 18952 ⁵	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
EORTC 18991 ⁶	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE-054 ^{7,8}	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
S0008 ⁹	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Low risk
Garbe et al. (2008; DeCOG) ¹⁰	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
COMBI-AD ¹¹	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
AIM HIGH Study ¹²	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	High risk	Low risk	Low risk
Nordic IFN Trial ¹³	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Kim et al. (2009) ¹⁴	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
ECOG 1690 ¹⁵	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
ECOG 1684 ¹⁶	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18871 ¹⁷	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk
Stadler et al. (2006) ¹⁸	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Unclear risk	Unclear risk
E1609 ¹⁹	Unclear risk	Low risk	Low risk	High risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
CheckMate 238 ^{20,21}	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Tabelle 3: Demographics and characteristics of patients at baseline (Christofyllakis K et al., 2021 [1].)

Trial	Substance	Patients enrolled (n)	Gender		IIC	IIIA	Stage		IV	BRAF mutation (n)
			male	female			IIIB	IIIC		
IMMUNED	Nivolumab + Ipilimumab	56	31 (55 %)	25 (45 %)	-	-	-	-	56	27 (48 %)
	Nivolumab	59	31 (53 %)	28 (47 %)	-	-	-	-	59	27 (46 %)
	Placebo	52	33 (63 %)	19 (37 %)	-	-	-	-	52	21 (40 %)
EORC-18071	Ipilimumab	475	296 (62 %)	179 (38 %)	-	98 (21 %)	213 (38 %)	164 (41 %)	-	-
	Placebo	476	293 (62 %)	183 (38 %)	-	98 (21 %)	182 (38 %)	196 (41 %)	-	-
COMBI-AD	Dabrafenib + Trametinib	438	195 (45 %)	243 (55 %)	-	83 (19 %)	169 (39 %)	181 (41 %)	-	438 (100 %)
	Placebo	432	193 (45 %)	239 (55 %)	-	71 (16 %)	187 (43 %)	166 (38 %)	-	438 (100 %)
BRIM8	Vemurafenib	157	84 (54 %)	73 (46 %)	15 (10 %)	36 (23 %)	106 (68 %)	-	-	157 (100 %)
Cohort I	Placebo	157	88 (56 %)	69 (44 %)	12 (8 %)	39 (25 %)	106 (68 %)	-	-	157 (100 %)
BRIM8	Vemurafenib	93	52 (56 %)	41 (44 %)	-	-	-	93 (100 %)	-	93 (100 %)
Cohort II	Placebo	91	59 (65 %)	32 (35 %)	-	-	-	91 (100 %)	-	91 (100 %)
EORTC-1325	Pembrolizumab	514	324 (63 %)	190 (37 %)	-	80 (16 %)	237 (46 %)	197 (38 %)	-	245 (48 %)
	Placebo	505	304 (60 %)	201 (40 %)	-	80 (16 %)	230 (45 %)	195 (39 %)	-	262 (52 %)

Table 4: Adverse events characteristics (Christofyllakis K et al., 2021 [1].)

Trial	Substance	Evaluated patients (n)	Adverse events	Grade I-II	Grade III-IV	Patients discontinuing treatment	Deaths
IMMUNED	Nivolumab + Ipilimumab	55	55 (100 %)	-	45 (82 %)	34 (62 %)	1 (not drug related)
	Nivolumab Placebo	56	54 (96 %)	-	23 (41 %)	7 (13 %)	2 (not drug related)
EORC-18071	Ipilimumab	471	465 (98 %)	205 (44 %)	254 (54 %)	245 (52 %)	6 (1 %) (5 drug-related)
	Placebo	474	432 (91 %)	307 (65 %)	124 (26 %)	20 (4 %)	6 (1 %) (0 drug-related)
COMBI-AD	Dabrafenib + Trametinib	435	422 (97 %)	-	180 (41 %)	114 (26 %)	1 (drug related)
	Placebo	432	380 (88 %)	-	61 (14 %)	12 (3 %)	0
BRIM8	Vemurafenib	247	245 (99 %)	104 (42 %)	141 (59 %)	49 (20 %)	1 (not drug related)
	Placebo	247	219 (89 %)	182 (74 %)	37 (15 %)	5 (2 %)	0
EORTC-1325	Pembrolizumab	509	475 (93 %)	-	161 (32 %)	70 (14 %)	3 (1 treatment related (myositis))
	Placebo	502	453 (90 %)	-	93 (19 %)	11 (2 %)	0

Tabelle 5: List of publications and key trial characteristics, arranged by trial (Lorenzi M et al., 2019 [5].)

Trial ID	Phase	Multi-center	Age (years)	Disease stage	Performance Score	Principal publication	Subsequent publications
BRIM-8*	III	Yes	≥ 18	IIC-III C	ECOG 0-1	Maio et al. ¹⁴	Lewis et al. ¹³
Caraceni 1998	-	-	18-70	IIIB	Karnofsky 100	Caraceni et al. ²⁴	-
CheckMate 238*	III	Yes	≥ 15	IIIB-IV	ECOG 0-1	Weber et al. ¹⁰	Weber et al. ²⁵
COMBI-AD	III	Yes	≥ 18	IIIA-III C	ECOG 0-1	Long et al. ²⁶	Hauschild et al. ²⁷
EORTC 18071	III	Yes	≥ 18	IIIA-III C	ECOG 0-1	Eggermont et al. ⁹	Coens et al. ²⁸ Eggermont et al. ²⁹ Eggermont et al. ³⁰
EORTC 18952	III	Yes	18-70	II B-III C	-	Eggermont et al. ³¹	Eggermont et al. ³²
EORTC 18991	III	Yes	18-70	III	ECOG 0-1	Eggermont et al. ³³	Fusi et al. ³⁴ Bottomley et al. ³⁵ Eggermont et al. ³⁶ Herndon et al. ³⁷
KEYNOTE 054	III	Yes	≥ 18	III	ECOG 0-1	Eggermont et al. ¹¹	-
Lian 2013	II	No	≥ 18	II-III	ECOG 0-1	Lian et al. ³⁸	-
Nordic IFN trial*	III	Yes	≥ 18	II B-III	ECOG 0-1	Hansson et al. ³⁹	Vihinen et al. ⁴⁰
SWOG S0008	II	Yes	≥ 18	IIIA-III C	Zubrod 0-1	Flaherty et al. ⁴¹	-
WHO MPT 16	II	Yes	18-70	III	-	Cascinelli et al. ⁴²	-

*denotes trials that provide stage III sub-group data

Tabelle 6: Cochrane risk of bias assessment of randomized controlled trials (Lorenzi M et al., 2019 [5].)

Trial	Random sequence	Allocation concealment	Blinding of participants	Blinding of outcomes	Attrition	Selective reporting	Other sources
BRIM-8	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Caraceni 1998	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
WHO MPT 16	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18952	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18991	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
EORTC 18071	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SWOG S0008	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Nordic IFN trial	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lian 2013	Low risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
KEYNOTE 054	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	Low risk
COMBI-AD	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CheckMate 238	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-204

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

*Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion stehen jetzt folgende Optionen zur Verfügung, differenziert nach dem BRAF-Mutationsstatus:

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

Einen eigenen Standard für Jugendliche ab 12 Jahren gibt es nicht. Die Therapie dieser wenigen Pat. orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.

Fragestellung

Stand des Wissens

Hintergrund

<p>Kontaktdaten</p> <p>Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion</p>
<p>Mit der Zulassung der Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab (CTLA-4-Antikörper) sowie den anti-PD1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab als Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Pat. mit metastasiertem Melanom erreicht werden.[1] Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert.[2, 3] Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Pat. mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert.</p> <p>Nivolumab und Ipilimumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms bereits länger zugelassen, seit 2016 auch die Kombination von Ipilimumab mit Nivolumab.</p> <p>Für Pat. mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden.</p> <p>Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein Großteil der Pat. mit einem fernmetastasierten Melanom immer noch an der Erkrankung. Daher ergibt sich für Pat. mit erkennbar hohem Risiko einer Fernmetastasierung auch heute noch die Frage nach einer effektiven prophylaktischen (adjuvanten) Therapie nach Erzielung einer kompletten Resektion von Primärtumor und lokoregionären Metastasen.</p> <p>Bis vor kurzem war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Pat. mit hohem Rezidivrisiko die Behandlung mit Interferon alpha (IFNa). Interferon führt relativ unspezifisch zu einer Aktivierung des Immunsystems, damit potentiell zu Verstärkung einer tumorspezifischen Immunität und damit der Kontrolle oder Eliminierung okkulten Tumorzellen bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko. Zugelassene Interferon-alpha-Präparate sind derzeit nicht auf dem Markt erhältlich.</p> <p>Aktuelle Situation der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium III</p> <p>Der Entwicklung in der palliativen Behandlung des metastasierten Melanoms folgend wurden verschiedene Optionen der zielgerichteten bzw. Immuntherapie in der adjuvanten Situation geprüft.</p> <p>In einer 2016 publizierten Phase-III-Studie (EORTC-18071 bzw. BMS CA184-029) zum Einsatz des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab konnte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei Pat. mit vollständig resezierten lokoregionären Lymphknotenmetastasen eines Melanoms (Stadium III) gezeigt werden.[6] Die Rezidivrate nach 5 Jahren lag bei unbehandelten Kontrollen bei 70 Prozent, bei Ipilimumab-Behandelten bei 59 Prozent (Hazard-Ratio 0,76; 95%-CI 0,64-0,89). Das HR für das Gesamtüberleben war entsprechend (HR=0,72; 95%-CI 0,58-0,88), womit Ipilimumab prinzipiell eine erfolgreiche Therapieoption für Melanom-Pat. mit hohem Rezidivrisiko darstellt. Die Therapie ist jedoch nebenwirkungsreich. Unter Ipilimumab in der EORTC-18071 hatten mehr als 50 Prozent der Pat. schwere</p>

<p>Kontakt Daten</p> <p>Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion</p>
<p>unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4), viele (45%) therapiebedingt. Die Nebenwirkungen waren insgesamt überwiegend immunvermittelt und teils fatal (5 Todesfälle bei 471 Behandelten). Insgesamt führten Nebenwirkungen (alle Grade) bei 48 Prozent der Behandelten zum Therapieabbruch. Während Ipilimumab von der FDA in den USA als adjuvante Therapie des Melanoms zugelassen ist, kam es in Europa nicht zu einem formalen Zulassungsverfahren.</p> <p>Der erfolgreiche Einsatz von PD-1-Antikörpern beim metastasierten Melanom war Grundlage für deren Einsatz in Studien zur adjuvanten Therapie. Nivolumab wurde in der BMS-CA209-238 Phase-III-Studie (Checkmate 238) gegenüber Ipilimumab geprüft.[7] Nach einem Jahr hatten knapp 40 Prozent der Pat. unter Ipilimumab ein Rezidiv erlitten, unter Nivolumab lediglich knapp 30 Prozent der Pat. Dies entsprach einer signifikanten Hazard-Ratio von 0,65 (95%-CI 0,51-0,83).</p> <p>Kurze Zeit später veröffentlichte Daten zum Einsatz eines weiteren PD1-Antikörpers Pembrolizumab in der adjuvanten Situation bei Hochrisiko-Melanomen zeigte im Vergleich konsistente Ergebnisse.[8] Pat. (n=1.019) mit Melanom im vollständig resezierten Stadium III erhielten für ein Jahr Pembrolizumab alle drei Wochen oder Placebo. Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate bei Unbehandelten 39 Prozent gegenüber 25 Prozent unter Pembrolizumab. Die Hazard-Ratio betrug 0,57 (98,4%CI 0,43-0,74).</p> <p>Wie aus der palliativen Situation gut bekannt, waren die Nebenwirkungen der PD1-Antikörper überwiegend immunvermittelt, aber deutlich geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab (14% Grad 3/4 für Nivolumab bzw. knapp 15% für Pembrolizumab versus 46% unter Ipilimumab). Beide PD1-Antikörper Therapien sind zwischenzeitlich zur adjuvanten Behandlung in Europa bzw. Deutschland zugelassen und Gegenstand einer Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Melanom.</p> <p>Für Pat. mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III wurde die prospektiv randomisierte, doppelblinde Studie Combi-AD durchgeführt. Es wurden 870 Pat. im vollständig resezierten Stadium III (lokoregionäre lymphogene Metastasierung) eingeschlossen und einer 1-jährigen Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib sowie dem MEK-Inhibitor Trametinib oder einer Doppelplacebobehandlung zugeordnet. Primärer Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, das fernmetastasenfreie Überleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit.</p> <p>Die Ergebnisse wurden aufgrund einer unerwartet niedrigen Ereignisrate nach Absprache mit den Behörden in Abweichung vom ursprünglichen Protokoll vorzeitig nach einer neu festgelegten Frist erstmals evaluiert und publiziert. Hier findet sich mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens sowie mit einer Hazard-Ratio von 0,57 (0,42-0,79) auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben [9]</p> <p>Im September 2018 erfolgte die Zulassung für Dabrafenib/Trametinib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Pat. im Stadium III mit einer BRAF V600-Mutation nach vollständiger Resektion.</p>

Kontaktdaten**Fachgesellschaften**

Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion

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

Im Überblick ergibt sich folgende Studiendatenlage:

	CM238		COMBI-AD		KN054	
Patient Population	Completely resected stage IIIB / C or IV melanoma		Completely resected, BRAF V600E/K - positive stage IIIA / B / C melanoma		Completely resected stage IIIA / B / C melanoma	
Therapie	Nivo	Ipi	Dab/Tram	Placebo	Pembro	Placebo
N	453	453	438	432	514	505
RFS HR	0.65 (97.56% CI: 0.51-0.83), P<0.0001		0.47 (95% CI: 0.39-0.58), P<0.001		0.57 (98.4% CI: 0.43-0.74), P<0.001	
12-m RFS Rate, %	71	61	88	56	75	61
18-m RFS Rate, %	66	53	N/A	N/A	71	53
36-m OS Rate, %	N/A	N/A	86	77	N/A	N/A
Grad 3-5 ADR, %	14	46	31	5	15	3
Abbruch wg AE, %	10	43	26	3	14	2

Es zeigt sich ein der Tendenz eine bei allen drei Schemata ähnliche Größenordnung der Risikoreduktion mit einer Hazard-Ratio im Bereich um 0,5, wenn man berücksichtigt, dass der Vergleichsarm in der Checkmate-238 mit Ipilimumab eine im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bereits mit einer Hazard-Ratio von 0,76 signifikant wirksame Behandlung darstellt.

Damit liegen aktuell mehrere Therapieoptionen vor, die für Pat. mit Hochrisikomelanomen eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten.

<p>Kontaktdaten</p> <p>Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion</p>
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Therapiealternativen gibt es für Pat. nach vollständiger Resektion von Lymphknoten- oder anderen Metastasen des Melanoms in mehrerer Hinsicht.</p> <p>Vorweg sei diesbezüglich angemerkt, dass nur bei Nivolumab die Zulassung prinzipiell auch einen adjuvanten Einsatz in der Situation komplett resezierter Fernmetastasen umfasst (Stadium IV), während sowohl für Pembrolizumab als auch für Dabrafenib/Trametinib explizit das Stadium III, d.h. komplett resezierte lokoregionäre Metastasen (Lymphknoten, Haut, Unterhaut) in der Zulassung genannt ist.</p> <p>In der klinischen Praxis stellen Pat. mit komplett resezierten Fernmetastasen allerdings eine Minderheit darstellen (18 % in der Checkmate 238 Studie).[7]</p> <p>A) Immuntherapie bei Pat. ohne BRAF-Mutation</p> <p>Es sind zwei anti-PD1-Antikörper in dieser Indikation zugelassen, die sich jedoch im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht wesentlich unterscheiden. Ein weiterer Aspekt ist, dass beide Antikörper wiederum in verschiedenen Dosierungsschemata für die gleiche Indikation Verwendung finden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nivolumab in der ursprünglich zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht per Infusion alle 2 Wochen• Pembrolizumab in der ursprünglich zugelassenen Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht als Infusion alle 3 Wochen <p>Für beide Antikörper gibt es mittlerweile jeweils zwei körperlsgewichtsunabhängige Dosierungen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Für Nivolumab 240 mg und 480 mg als Infusion alle 2 bzw. alle 4 Wochen.• Für Pembrolizumab mit 200 mg bzw. 400 mg als Infusion alle 3 bzw. alle 6 Wochen. <p>Belegbare Unterschiede in Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit sind derzeit nicht bekannt. Damit richten sich Therapieentscheidungen auch auf die engmaschigere Betreuung der Pat. einerseits (2 bzw. 3 wöchige Schemata) bzw. für manche Pat. bequemere längere Intervalle (4 bzw. 6 Wochen Abstand).</p> <p>B) Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie bei Pat. mit BRAF-V600-Mutation</p>

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

*Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion

Zum einen besteht die Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie mit einem PD1-Antikörper. Hier wiederum stehen mit den Antikörpern Pembrolizumab sowie Nivolumab zwei zugelassene Alternativen zur Verfügung, die auch bei Pat. ohne BRAF-Mutation eingesetzt werden können. Alternativ gibt es für Pat. mit einem BRAF-V600-mutierten Melanom zusätzlich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit der Kombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib.

Damit ist der BRAF-Mutationsstatus grundsätzlich ein Kriterium, das in den Behandlungsentscheidungen insofern regelhaft Berücksichtigung findet, als dass Pat. mit einer BRAF-Mutation regelhaft beide Therapieoptionen (zielgerichtete und Immuntherapie) angeboten werden.

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt hier „Pat. im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.“ Im Kontext mit der generellen Empfehlung „Pat. im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.“[AWMF-Leitlinienupdate September 2019]

Für eine differenzierende Therapieempfehlung ärztlicherseits gibt es im Hinblick auf die Effektivität keinen ausreichend belegten Hinweis auf Wirksamkeitsunterschiede. Es gibt keine Studien, die einen direkten Vergleich zwischen einer anti-PD1- und einer zielgerichteten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren anstellen. Die Hazard-Ratios aus den Zulassungsstudien (s.o.) bewegen sich in einer vergleichbaren Größenordnung und nach wie vor sind die Langzeitdaten nicht reif genug, um belastbare Unterschiede zwischen beiden Therapierichtungen im Langzeitüberleben aufzuzeigen.

Aus diesem Grund wird in den zertifizierten Hauttumorzentren grundsätzlich eine individualisierte patientenorientierte Entscheidung („shared decision“) angestrebt.

Ein für Pat. unter Umständen relevanter Unterschied besteht darin, dass die zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib und Trametinib eine orale Behandlung darstellt, ohne die Notwendigkeit für die Infusionen, wie sie bei der Immuntherapie erforderlich sind, Praxis oder Klinik aufsuchen zu müssen.

Klare und relevante Unterschiede gibt es im Nebenwirkungsspektrum bzw. der Verträglichkeit. Während die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren im Wesentlichen das bekannte Spektrum der für diese Medikamentenklasse typischen autoimmunen bzw. entzündlichen Nebenwirkungen hervorruft, sind dies bei der Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren gänzlich andere, substanztypische unerwünschte Wirkungen.

Insgesamt ist in den Zulassungsstudien das Auftreten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse quantitativ nicht wesentlich unterschiedlich für die BRAF-/MEK-Inhibitortherapie gegenüber den anti-PD1-Antikörpern. Jedoch treten klinisch schwere Nebenwirkungen (Grad III und IV) bei Dabrafenib/Trametinib mit 41% häufiger auf als bei Nivolumab (14%) oder Pembrolizumab (14,7%). [7-9]

<p>Kontakt Daten</p> <p>Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion</p>
<p>Andererseits sind die therapiebedingten Nebenwirkungen bei Dabrafenib/Trametinib in hohem Maße reversibel und oftmals auch durch Dosisanpassungen gut beherrschbar. Dies gilt auch für die immunvermittelten Nebenwirkungen, wobei jedoch auch ein – wenngleich geringes- Risiko bleibender Schäden oder lebensbedrohlicher Symptomatik besteht.[11]</p> <p>Eng damit verbunden stellt sich das Spektrum möglicher Kontraindikationen für die eine oder die andere Therapieform dar. Während es bei Dabrafenib/Trametinib meist kardiale Vorerkrankungen sind, die von einem Einsatz der BRAF-/MEK-Inhibitoren absehen lassen, sind es bei der Immuntherapie möglicherweise vorbestehende Autoimmun-, rheumatische oder andere chronisch entzündliche Erkrankungen, die unter einer Immuntherapie rezidivieren oder sich verschlechtern könnten. Auch eine bestehende Immunsuppression wegen solcher oder anderer Erkrankungen, z.B. bei Zustand nach Organtransplantation können einem Einsatz der Immuntherapie insbesondere in der adjuvanten Situation entgegenstehen.</p> <p>Zusammenfassend stellen alle drei neu zugelassenen adjuvanten Therapieformen einen gebräuchlichen Standard in der adjuvanten Therapie für Pat. mit komplett resezierten Metastasen eines Melanoms dar. Für Pat. mit BRAF-V600-Mutationen legen vorläufige Registerdaten eine ausgeglichene Verteilung zwischen Immuntherapie und zielgerichteter Therapie mit Dabrafenib/Trametinib nahe.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Die unterschiedlichen Behandlungsoptionen sind oben ausführlich dargestellt.</p> <p><u>Literatur / Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2010; 363: 711-723.2. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015; 33: 1889-1894.3. McDermott D, Lebbe C, Hodi FS et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. <i>Cancer Treatment Reviews</i> 2014; 40: 1056-1064.

Kontaktdaten
Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag ... adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion
<ol style="list-style-type: none">4. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2010; 102: 493-501.5. Harries M, Mohr P, Grange F et al. Treatment patterns and outcomes of Stage IIIB/IIIC melanoma in France, Germany and the UK: A retrospective and prospective observational study (MELABIS). <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2017; 71.6. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. <i>New England Journal of Medicine</i> 2016; 375: 1845-1855.7. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377: 1824-1835.8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2018; 378: 1789-1801.9. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377: 1813-1823.10. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018; JCO1801219.11. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Oncol</i> 2018; 4: 1721-1728.