

Zusammenfassende Dokumentation

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

Nivolumab

Vom 16. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	30
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	30
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	46
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	46

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	70
5.3	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	89
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97
5.5	Stellungnahme der DGHO	102
5.6	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	118
Anlagen.....		128
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	128
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	138

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 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) am 27. August 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 21. Februar 2019 wurde eine Befristung bis zum 1. April 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Opdivo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 31. März 2021. das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 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 (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) 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 zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
oder
- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen neben Nivolumab in der vorliegenden Indikation die Wirkstoffe Pembrolizumab und Interferon alfa-2b zur Verfügung. Des Weiteren ist explizit zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms die Kombinationstherapie Dabrafenib + Trametinib zugelassen.
- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Pembrolizumab – Beschluss vom 19. September 2019
 - Dabrafenib – Beschluss vom 22. März 2019
 - Trametinib – Beschluss vom 22. März 2019
 - Nivolumab – Beschluss vom 21. Februar 2019
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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.

Für die Therapie von Patientinnen und Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, besitzt Interferon alfa-2b eine Zulassung. In der zugrundeliegenden Evidenz wird eine Interferon-Therapie zur adjuvanten Behandlung des kutanen Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder

Metastasierung nach vollständiger Resektion nicht mehr empfohlen. Interferon alfa-2b kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Neben Interferon alfa-2b besitzen zudem die Wirkstoffe Dabrafenib + Trametinib sowie Pembrolizumab eine Zulassung zur adjuvanten Behandlung des Melanoms.

Die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Für Dabrafenib + Trametinib stellte der G-BA mit Beschluss vom 22. März 2019 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten fest. Es zeigten sich sehr deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive und deutliche Vorteile im Gesamtüberleben bei gleichzeitig relevanten Nachteilen bezüglich Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die mediane Überlebenszeit in beiden Armen noch nicht erreicht. Der Beschluss ist daher bis zum 1. April 2024 befristet.

Pembrolizumab ist zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt. Für Pembrolizumab wurde mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Es zeigten sich deutliche Vorteile in Bezug auf Rezidive bei gleichzeitig relevanten Nachteilen in den Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen keine Ergebnisse vor. Ferner wurden die Ergebnisse zu Rezidiven als noch nicht abschließend bewertbar eingestuft, da die Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend lang war. Der Beschluss ist daher bis zum 1. April 2024 befristet.

Sowohl die Kombination Dabrafenib + Trametinib als auch die Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab haben Eingang in die Empfehlungen der Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der AkdÄ, die sich an der Frage zur Vergleichstherapie beteiligt haben.

Demnach wird für Patientinnen und Patienten mit BRAF Wildtyp auf die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten im mit BRAF-V600-Mutation sowohl auf die Anti-PD-1-Antikörper als auch auf die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib abgestellt. Gleichwohl ergeben sich aus den bislang durchgeführten Nutzenbewertungen sowohl in Bezug auf Dabrafenib + Trametinib als auch Pembrolizumab relevante Unsicherheiten in Hinblick auf die Datenlage, welche in der Befristung der Beschlüsse mündeten.

Daher wird neben den genannten Therapieoptionen - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) - auch das „Beobachtende Abwarten“ als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses vom 21. Februar 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) sowie die Studie CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab) ein. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichende, 3-armige Studie IMMUNED (Nivolumab vs. Placebo vs. Nivolumab + Ipilimumab) vor.

Studie CA209-238

In die Studie CA209-238 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Krankheitsstadium IIIB, IIIC oder IV eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC2, Version 7). Die Patientinnen und Patienten galten als frei von Erkrankung und waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1). Die Randomisierung erfolgte 1:1 (jeweils 453 Patientinnen und Patienten pro Arm) stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv [$\geq 5\%$] vs. negativ [$< 5\%$] / nicht quantifizierbar) und Krankheitsstadium gemäß AJCC. Die Studienpopulation erhielt entweder eine Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg Körpergewicht) oder eine Behandlung mit Ipilimumab (10 mg/kg Körpergewicht). Im Vergleich zur aktuellen Fachinformation von Nivolumab ergibt sich hierbei eine Diskrepanz bezüglich des Dosierungsschemas von Nivolumab. Diese wurde nach der Zulassung angepasst und sieht die Verabreichung von Nivolumab als fixe Dosierung vor. Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass sich dadurch kein relevanter Einfluss auf die beobachteten Effekte ergibt.

Die Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen auf 1 Jahr beschränkt. Patientinnen und Patienten wurden bis zum Rezidiv oder dem Auftreten nicht akzeptabler, anhaltender Toxizität behandelt.

Die Studie wurde in 130 Zentren unter anderem in Süd- und Nord-Amerika, Europa und Asien durchgeführt und startete im März 2015.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-238 war das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse. Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde die finale Analyse zum 3. Datenschnitt vom 29. Januar 2020 mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 48 Monaten herangezogen.

Studie CA184-029

In die Studie CA184-029 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIA mit Metastasen > 1 mm, IIIB oder IIIC ohne In-transit-Metastasen eingeschlossen (Klassifikation gemäß AJCC2, Version 6). Die Patientinnen und Patienten galten als frei von Erkrankung und waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1). In der Studie wurden 475 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm (10 mg/kg Körpergewicht) und 476 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Der durchgeführte Placebo-Vergleich entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten (operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Rezidive gemäß S3-Leitlinie zur

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms umfasst. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung gemäß AJCC2 und der Region.

Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten eines Rezidivs oder nicht akzeptabler anhaltender Toxizität. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 3 Jahre.

Die Studie wurde in 92 Zentren, vor allem in Nord-Amerika und Europa (einschließlich Deutschland) durchgeführt und lief von 2006 bis 2018.

Primärer Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, fernmetastasefreies Überleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UEs.

Der Nutzenbewertung wurde die finale Analyse zum 2. Datenschnitt vom 13. Mai 2016 mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 53 Monaten zugrunde gelegt.

Zur Ähnlichkeit der Studien CA209-238 und CA184-029 im indirekten Vergleich

Es ergeben sich Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Für die Studie CA184-029 liegen keine Daten zu Erwachsenen mit Melanom im Stadium-IV und für die Studie CA209-238 keine Daten zu Erwachsenen mit Melanom im Stadium-IIIA vor. Vor diesem Hintergrund werden für den adjustierten indirekten Vergleich Auswertungen zur Teilpopulation der überlappenden Populationen im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

Relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien ergeben sich zudem in Bezug auf die verfügbaren Folgetherapien nach einem Rezidiv aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung. Der Großteil der aktuell verfügbaren Wirkstoffe, insbesondere Immuntherapien, war zum Zeitpunkt der Studie CA184-029 im Gegensatz zur Studie CA209-238 nicht zugelassen und stand den Patientinnen und Patienten der Studie CA184-029 nicht in einem relevanten Umfang als Folgetherapie zur Verfügung. Die Unterschiede bezüglich der Zeiträume der Studiendurchführung betreffen insbesondere die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben.

Es zeigen sich jedoch keine weiteren Unterschiede, die die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich endpunktübergreifend infrage stellen, sodass für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen wird.

Studie IMMUNED

Bei der Studie IMMUNED handelt es sich um eine 3-armige, multizentrische, doppelblinde RCT, bei der Nivolumab mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie mit Placebo verglichen wird. Es handelt sich dabei um eine Prüfarzt-initiierte Studie, bei der Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV in einem Verhältnis von 1:1:1 einer Behandlung mit Nivolumab (N=95), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (N= 56) oder Placebo (N = 52) zugeteilt wurden. Die Studie startete 2015 und wird ausschließlich in Deutschland durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten sollten bei Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1) sein, mussten innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn eine Operation oder Strahlentherapie zur Behandlung des Melanoms erhalten haben und durften anschließend keine Krankheitszeichen mehr zeigen (No Evidence of Disease [NED]). Unklar ist, über welche Kriterien NED in der Studie IMMUNED definiert ist und inwiefern bei den Patientinnen und Patienten nach einer Operation entsprechend den Kriterien der pivotalen Studie CA209-238 eine vollständige Resektion vorlag.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind u.a. Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Für die noch laufende Studie stehen ausschließlich Auswertungen zum rezidivfreien Überleben und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus einer prädefinierten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 02. Juli 2019 zur Verfügung. Finale Analysen werden voraussichtlich im Oktober 2021 vorliegen.

Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMMUNED nicht herangezogen, da unklar ist, inwiefern Patientinnen und Patienten nach einer Operation die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Resektion gemäß der Zulassungsstudie 238 erfüllen mussten und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entsprechen. Zudem erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ausschließlich eine Strahlentherapie.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 21.02.2019 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie CA209-238 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können. Der Erstbeschluss beruhte auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 12. Juni 2017, bei dem keine Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlagen. Zudem lagen für die Endpunkte zu Rezidiven die Ergebnisse einer Interimsanalyse vom 14. Dezember 2017 mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 24 Monaten zugrunde. Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Ablauf der Geltungsdauer des Beschlusses zum 1. April 2021 sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf erneut einen adjustierten indirekten Vergleich der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Hierbei werden jeweils die finalen Datenschnitte beider Studien herangezogen, die auch Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven mit ausreichend langer Beobachtungsdauer aufweisen. Den Auflagen der Befristung kommt der pharmazeutische Unternehmer damit nach.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C liegen Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Aufgrund der oben genannten Unterschiede im Versorgungsstandard hinsichtlich der verfügbaren Folgetherapien nach Rezidiv zwischen den beiden Studien sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Der pharmazeutische Unternehmer legt diesbezüglich Sensitivitätsanalysen vor, um die Robustheit des beobachteten Effekts zu belegen. Im Detail erfolgte hierbei zwar eine Adjustierung nach Folgetherapie, die Art der Folgetherapie ist jedoch nicht in die Analyse eingegangen, wodurch die neu zugelassenen Optionen nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen nicht als hinreichend erachtet, um sie für den indirekten Vergleich heranzuziehen.

Morbidität

Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf

ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Für die vorliegende Bewertung der Endpunkte Rezidive und RFS wurden die Auswertungen zu den finalen Datenschnitten vom 29. Januar 2020 (CA209-238) und 13. Mai 2016 (CA184-029) herangezogen. Die medianen Beobachtungsdauern für das rezidivfreie Überleben wurden zu den finalen Datenschnitten in allen Studienarmen erreicht.

Die Operationalisierung der Endpunkte in den beiden Studien CA209-238 und CA184-029 sowie die Beobachtungsdauern unterscheiden sich, jedoch legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertungen Auswertungen vor, die als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs eingeschätzt werden.

Die Endpunkte Rezidive und RFS umfassen folgende Einzelkomponenten:

- lokales Rezidiv
- in-transit Metastasen (ausschließlich in Studie CA184-029)
- regionales Rezidiv
- Fernrezidiv
- Tod (vor Eintritt des Rezidivs)

Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse).

Rezidive (Ereignisrate)

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/C ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab gegenüber Placebo.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/C zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod.

Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet. Die Erhebung der Daten unterscheidet sich zwischen den Studien: In der Studie CA209-238 wurde die Symptomatik regelmäßig während der Behandlung und nach dem Therapieende oder -abbruch zu zwei Nachbeobachtungsvisiten erhoben. Aus der Studie CA209-238 liegen daher nur Daten für einen eingeschränkten Zeitraum nach dem Therapieende oder -abbruch vor. Demgegenüber erfolgte die Erhebung der Symptomatik in der Studie CA184-029 regelmäßig über 2 Jahre, unabhängig von Therapieende oder -abbruch. Aufgrund der geplanten Behandlungsdauer von 3 Jahren, deckt die Dauer der Erhebung der Krankheitssymptomatik nur zum Teil den Behandlungszeitraum ab. In der Folge liegen für Patientinnen und Patienten der Studie CA184-029 zum Teil keine Daten für die Zeit nach dem Therapieende oder -abbruch oder aber umfangreiche Daten aus den Nachbeobachtungsvisiten vor. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wurde ausschließlich in der Studie CA209-238 erhoben, sodass auf Basis dieses Endpunktes kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Im Ergebnis liegen zur Endpunktkategorie Morbidität aus dem adjustierten indirekten Vergleich verwertbare Daten für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben vor, aus denen sich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ergibt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet. Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4)

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab gegenüber Placebo.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil beim Endpunkt Abbruch wegen UEs für Nivolumab gegenüber Placebo.

Immunvermittelte UE

Die Daten zu Immunvermittelten UE werden aufgrund unzureichender Informationen zur Operationalisierung der immunvermittelten UE als nicht verwertbar angesehen. Hierbei ist insbesondere unklar, welche Ereignisse in den Endpunkt eingehen und ob eine hinreichende Ähnlichkeit der Operationalisierung für den indirekten Vergleich gegeben ist.

In der Gesamtschau zeigen sich bei den Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.

Endpunktübergreifende Betrachtung aus dem indirekten Vergleich

In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Zwar liegen

keine Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zum Merkmal Krankheitsstadium im aktuellen Dossier vor, allerdings stützen die Ereigniszeitanalysen für das rezidivfreie Überleben der Studie 238 zum finalen Datenschnitt für die Patientengruppen IIIB/C und IV die Einschätzung zur Übertragbarkeit aus der Erstbewertung. Hier hatten nachgereichte Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) gezeigt, dass für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer vorliegen. Es liegen zwar keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Diese Einschätzung wird auch durch die Daten zu Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV aus der direkt vergleichenden Studie IMMUNED unterstützt, die jedoch für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus den bereits genannten Gründen nicht herangezogen wird.

Sowohl bei Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen.

Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion liegen Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab) nach Bucher. Nivolumab wurde über den Brückenkompatorator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Da die von den Studien CA209-238 (Stadium IIIB/C, IV) und CA184-029 (Stadium IIIA-C) umfassten Krankheitsstadien nicht vollständig deckungsgleich sind, wurde für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Rezidivrate und dem Rezidivfreien Überleben statistisch signifikante, deutliche Vorteile gegenüber beobachtendem Abwarten für die Patientenpopulation IIIB/C.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 (EORTC QLQ-C30) bzw. der ausschließlichen Erhebung in der Studie CA209-238 (EQ-5D VAS) als nicht verwertbar angesehen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine relevanten Unterschiede bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse liegt allein für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben ein Vorteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Der positive Effekt ist deutlich und basiert auf aussagekräftigen Daten aus einer hinreichend langen Beobachtungsdauer. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel dar. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und führt nicht zur Abwertung des Zusatznutzens.

In der Gesamtschau wird für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkompator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleichs mit jeweils einer Studie pro Seite liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nivolumab nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 in der Indikation „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab (nur für Patient:innen im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patient:innen mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher von Nivolumab gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) über den Brückenkompator Ipilimumab herangezogen.

Es liegen keine verwertbaren Daten für das Gesamtüberleben sowie für patientenberichtete Endpunkte der Morbidität oder Lebensqualität vor.

Für die Morbidität zeigen sich für Nivolumab hinsichtlich der Endpunkte Rezidivrate und Rezidivfreies Überleben statistisch signifikante, deutliche Vorteile gegenüber Placebo. Die

Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich relevante Unterschiede bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zum Nachteil von Nivolumab.

In der Gesamtbetrachtung liegen allein für die Endpunkte zu Rezidiven Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo vor. Der positive Effekt ist deutlich und basiert auf aussagekräftigen Daten mit einer hinreichend langen Beobachtungsdauer. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und führt nicht zur Abwertung des Zusatznutzens.

Aufgrund des indirekten Vergleichs liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Berechnung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer ist nachvollziehbar und liegt trotz Unsicherheit in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Aufgrund aktuellerer Quellen und der zusätzlichen Berücksichtigung einiger Teilpatientengruppen im Vergleich zu den bisher im Anwendungsgebiet zugrunde gelegten Patientenzahlen, stellt diese Schätzung eine bessere Annäherung der tatsächlichen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar.

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: 28. Mai 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärztin bzw. Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab als Monotherapie 240 mg alle 2 Wochen oder 480 mg 4 Wochen.

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen.

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für Dabrafenib in der Kombinationstherapie mit Trametinib 150 mg zweimal täglich, die empfohlene Trametinib-Dosierung im Rahmen dieser Kombinationstherapie beträgt 2 mg einmal täglich.

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.

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 Anwendungen von Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zur Behandlung des adjuvanten Melanoms sind auf 12 Monate begrenzt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	26	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage Zyklus	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	18	1	18
	oder			
	1 x pro 42-Tage Zyklus	9	1	9
Dabrafenib + Trametinib				
Dabrafenib	2 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ Trametinib	1 x täglich	365	1	365
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg 1 x 40 mg	26	52 x 100 mg + 26 x 40 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 100 mg 2 x 40 mg	13	52 x 100 mg + 26 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	18	36 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	9	36 x 100 mg
Dabrafenib + Trametinib					
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1 460 x 75 mg
+ Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1.344,24 €	1,77 €	73,81 €	1.268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3.037,06 €	1,77 €	170,17 €	2.865,12 €
Dabrafenib 75 mg	120 HKP	5.831,71 €	1,77 €	0,00 €	5.829,94 €
Trametinib 2 mg	30 FTA	4.367,34 €	1,77 €	0,00 €	4.365,57 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tab: 1. September 2021

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, waren 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

von maximal 71 € 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.

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 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 31. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. April 2021 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 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

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 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 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 16. September 2021 (BAnz AT 21.10.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 (BAnz AT 29.04.2019 B2) werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 01. Juli 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 16. September 2021

In Kraft getreten am: 16. September 2021

BAnz AT 03.11.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):

OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven und rezidivfreiem Überleben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE
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 Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Adjustierter indirekter Vergleich

Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten über den Brückenkompator Ipilimumab

Studie CA209-238: Nivolumab vs. Ipilimumab; doppelblinde RCT

Studie CA184-029: Ipilimumab vs. Placebo²; doppelblinde RCT

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-39) und dem Addendum (A21-39) sofern nicht anders indiziert.

² Die in der Studie CA184-029 durchgeführte Nachsorgestrategie wird als hinreichende Annäherung an die Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkompator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	368	n. e. 85 (23,1)	367	n. e. 89 (24,3)	0,93 [0,69; 1,25] 0,634
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	378	59,14 [48,39; n. e.] 189 (50,0)	377	n. e. [79,41; n. e.] 144 (38,2)	1,39 [1,12; 1,72] 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkompatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					_c

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkompator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
Rezidivrate	368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	0,81 [0,70; 0,93] k. A.
Lokales Rezidiv	368	32 (8,7)	367	42 (11,4)	-
Regionales Rezidiv	368	33 (9,0)	367	39 (10,6)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkompator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Fernmetastase	368	97 (26,4)	367	111 (30,2)	-
Tod	368	3 (0,8)	367	11 (3,0)	-
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
Rezidivrate	378	274 (72,5)	377	227 (60,2)	1,20 [1,09; 1,33] k. A.
Lokales Rezidiv	378	10 (2,6)	377	13 (3,4)	-
in-transit Metastasen	378	28 (7,4)	377	23 (6,1)	-
Regionales Rezidiv	378	57 (15,1)	377	39 (10,3)	-
Fernmetastase	378	170 (45,0)	377	136 (36,1)	-
Tod	378	9 (2,4)	377	16 (4,2)	-
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkompatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001
Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkompator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
Rezidivfreies Überleben	368	52,37 [43,96; n. e.]	367	26,87 [17,08; 38,01]	0,71 [0,58; 0,87] < 0,001

(Fortsetzung)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkompator)		Intervention vs. Kontrolle
----------	------------------------	--	---------------------------------	--	-------------------------------

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
Rezidivfreies Überleben	378	11,63 [10,32; 16,20]	377	21,19 [16,46; 28,12]	1,33 [1,12; 1,59] 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,53 [0,41; 0,70] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		Keine verwertbaren Daten			
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		Keine verwertbaren Daten			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	Keine verwertbaren Daten
--	--------------------------

Nebenwirkungen

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE, ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	0,49 [0,43; 0,56] 360 (98,1)	367	0,33 [0,26; 0,39] 362 (98,6)	-
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	0,82 [0,72; 1,05] 334 (88,6)	373	0,26 [0,26; 0,36] 366 (98,1)	-

(Fortsetzung)

Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo	-
--	---

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 75 (20,4)	367	n. e. [6,44; n. e.] 172 (46,9)	0,31 [0,23; 0,40] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. 80 (21,2)	373	9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6)	0,28 [0,22; 0,36] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					1,10 [0,75; 1,60] 0,633
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 111 (30,2)	367	3,25 [2,76; 4,80] 228 (62,1)	0,30 [0,24; 0,38] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. [38,60; n. e.] 96 (25,5)	373	8,08 [3,29; 14,52] 204 (54,7)	0,33 [0,26; 0,42] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,93 [0,66; 1,29] 0,646

(Fortsetzung)

Abbruch wegen UEs
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	367	n. e. 43 (11,7)	367	n. e. [7,85; n. e.] 173 (47,1)	0,18 [0,13; 0,25] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. 22 (5,8)	373	17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3)	0,09 [0,05; 0,13] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					2,07 [1,19; 3,62] 0,010
Immunvermittelte UEs		Keine verwertbaren Daten			

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b indirekter Vergleich nach Bucher

^c Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor

^d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; k.A. = keine Angaben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

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

ca. 3450 bis 4340 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: 28. Mai 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärztin bzw. Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztin/Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 308,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	103 144,32 €
Dabrafenib + Trametinib	
Dabrafenib	70 930,94 €
Trametinib	53 114,44 €
Gesamt	124 045,37 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 - 26	923 € - 1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	9 - 18	639 € - 1 278 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(Neubewertung nach Fristablauf; Melanom, adjuvante Therapie)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAnz AT 21.10.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 (BAnz AT 29.04.2019 B2) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. Juli 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Nivolumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Juli 2018):

OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven und rezidivfreiem Überleben

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-39) und dem Addendum (A21-39), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten
Nebenwirkungen	↓	Nachteil bei Therapieabbrüchen aufgrund von UE

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Adjustierter indirekter Vergleich

Nivolumab vs. beobachtendes Abwarten über den Brückenkomparator Ipilimumab

Studie CA209-238: Nivolumab vs. Ipilimumab; doppelblinde RCT

Studie CA184-029: Ipilimumab vs. Placebo²; doppelblinde RCT

Mortalität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	368	n. e. 85 (23,1)	367	n. e. 89 (24,3)	0,93 [0,69; 1,25] 0,634
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	378	59,14 [48,39; n. e.] 189 (50,0)	377	n. e. [79,41; n. e.] 144 (38,2)	1,39 [1,12; 1,72] 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					– ^c

Morbidität

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
Rezidivrate	368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	0,81 [0,70; 0,93] k. A.
Lokales Rezidiv	368	32 (8,7)	367	42 (11,4)	–
Regionales Rezidiv	368	33 (9,0)	367	39 (10,6)	–
Fernmetastase	368	97 (26,4)	367	111 (30,2)	–
Tod	368	3 (0,8)	367	11 (3,0)	–

² Die in der Studie CA184-029 durchgeführte Nachsorgestrategie wird als hinreichende Annäherung an die Operationalisierung des Beobachtenden Abwartens gewertet.



Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
Rezidivrate	378	274 (72,5)	377	227 (60,2)	1,20 [1,09; 1,33] k. A.
Lokales Rezidiv	378	10 (2,6)	377	13 (3,4)	–
in-transit Metastasen	378	28 (7,4)	377	23 (6,1)	–
Regionales Rezidiv	378	57 (15,1)	377	39 (10,3)	–
Fernmetastase	378	170 (45,0)	377	136 (36,1)	–
Tod	378	9 (2,4)	377	16 (4,2)	–
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001

Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
Rezidivfreies Überleben	368	52,37 [43,96; n. e.]	367	26,87 [17,08; 38,01]	0,71 [0,58; 0,87] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
Rezidivfreies Überleben	378	11,63 [10,32; 16,20]	377	21,19 [16,46; 28,12]	1,33 [1,12; 1,59] 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,53 [0,41; 0,70] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Keine verwertbaren Daten				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Keine verwertbaren Daten				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	Keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE, ergänzend dargestellt)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					



Endpunkt	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	367	0,49 [0,43; 0,56] 360 (98,1)	367	0,33 [0,26; 0,39] 362 (98,6)	–
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	0,82 [0,72; 1,05] 334 (88,6)	373	0,26 [0,26; 0,36] 366 (98,1)	–
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 75 (20,4)	367	n. e. [6,44; n. e.] 172 (46,9)	0,31 [0,23; 0,40] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. 80 (21,2)	373	9,69 [4,21; 21,22] 200 (53,6)	0,28 [0,22; 0,36] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					1,10 [0,75; 1,60] 0,633
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 111 (30,2)	367	3,25 [2,76; 4,80] 228 (62,1)	0,30 [0,24; 0,38] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. [38,60; n. e.] 96 (25,5)	373	8,08 [3,29; 14,52] 204 (54,7)	0,33 [0,26; 0,42] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich ^b : Nivolumab vs. Placebo					0,93 [0,66; 1,29] 0,646
Abbruch wegen UEs					
Nivolumab vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 29. Januar 2020)					
	367	n. e. 43 (11,7)	367	n. e. [7,85; n. e.] 173 (47,1)	0,18 [0,13; 0,25] < 0,001
Placebo vs. Ipilimumab (Datenschnitt vom 13. Mai 2016)					
	377	n. e. 22 (5,8)	373	17,97 [8,31; 28,78] 184 (49,3)	0,09 [0,05; 0,13] < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^b : Nivolumab vs. Placebo					2,07 [1,19; 3,62] 0,010
Immunvermittelte UEs		Keine verwertbaren Daten			



- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b indirekter Vergleich nach Bucher
- c Es liegen keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Ergebnisse vor
- d Keine Darstellung von Effektschätzungen aufgrund nicht ausreichender Ergebnissicherheit

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; k. A. = keine Angaben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

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

ca. 3 450 bis 4 340 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: 28. Mai 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Melanomen erfahrene Fachärztin bzw. Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztin/Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 308,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	103 144,32 €
Dabrafenib + Trametinib	
Dabrafenib	70 930,94 €
Trametinib	53 114,44 €
Gesamt	124 045,37 €
Beobachtendes Abwarten	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. September 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13 – 26	923 € – 1 846 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	9 – 18	639 € – 1 278 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Ärztesgesellschaften 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

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf: Melanom, adjuvante Therapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-668)

Modul 1

(pdf 366,75 kB)

Modul 2

(pdf 379,29 kB)

Modul 3

(pdf 1,43 MB)

Modul 4

(pdf 36,17 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,71 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo®)

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder des metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten nach vollständiger Resektion, ist:

- Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)
oder
- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Juli 2020

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,03 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **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:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 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 **22.07.2021** 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 - 2021-04-01-D-668*). 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 beigelegt 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 VerO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). 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 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. August 2021 um 14:00 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	22.07.2021
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.07.2021
Eisai GmbH	22.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021
DGHO	22.07.2021
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	26.07.2021

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						
Friedrich, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Jansen, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Neugebauer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Eisai GmbH						
Mehlig, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schneider, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Weichenthal, Hr. Prof. Dr.	-	-	-	-	Ja	Nein
Gutzmer, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	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	22.07.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/OPDIVO®
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)
Hintergrund/Einleitung Nivolumab (OPDIVO®) ist zugelassen als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen [1]. Bristol-Myers Squibb (im Folgenden BMS) hat am 27.08.2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA in der o.g. Indikation für Nivolumab vorgelegt (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386). Mit Beschluss vom 21.02.2019 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ festgestellt, der Beschluss wurde bis zum 01.04.2021 befristet. Die Bewertung beruhte auf dem indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo). Der G-BA begründet die zeitliche Befristung des Beschlusses unter anderem mit den ausstehenden Ergebnissen der zum Zeitpunkt der ersten Dossierbewertung noch laufenden Studie CA209-238, insbesondere hinsichtlich Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie für die Endpunkte zu Rezidiven [2]. Hierzu hat BMS fristgerecht ein Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab in der o.g. Indikation im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ beim G-BA eingereicht. Im Gegensatz zur Erstbewertung konnte im Rahmen der systematischen Studiensuche für die erneute Nutzenbewertung neben der verfügbaren Evidenz aus dem indirekten Vergleich eine direkt vergleichende Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Tumorstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) nach Resektion und/oder Bestrahlung im Vergleich zu Placebo untersucht. Für die Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA der Erstbewertung von Nivolumab (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386), insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und den Rezidiven mit ausreichender Nachbeobachtung, ist aus Sicht von BMS die alleinige Evidenz der IMMUNED-Studie nicht ausreichend und wurde daher im Dossier für die vorliegende, erneute Nutzenbewertung als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens sieht BMS, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab in der vorliegenden Indikation, den indirekten Vergleich der randomisiert, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 mit Ipilimumab als Brückenkompator an. Die Nutzenbewertung des IQWiG, zu der im Folgenden von BMS Stellung genommen wird, wurde am 01.07.2021 veröffentlicht [3]. Kernpunkte der Stellungnahme Die Stellungnahme von BMS bezieht sich im Wesentlichen auf die vom IQWiG abweichende Bewertung des Zusatznutzens für Nivolumab in der vorliegenden Indikation. So liegt nach Ansicht von BMS auf Grundlage eines methodisch hochwertigen indirekten Vergleichs und ergänzend dargestellter Evidenz einer direkt vergleichenden Studie in der Gesamtschau ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ vor. Dieser Zusatznutzen beruht insbesondere auf deutlichen, statistisch signifikanten Vorteilen für Nivolumab hinsichtlich	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des Gesamtüberlebens, rezidivfreien Überlebens und fernmetastasenfreien Überlebens sowie keinen statistisch signifikanten Nachteilen bei der Verträglichkeit, außer bei den UE die zum Abbruch der Therapie führen. Ein Abbruch der Therapie stellt für die Patienten im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“ ohne aktive Therapie jedoch keinen relevanten Nachteil dar. Für die Ableitung dieses Zusatznutzens sind insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen, die im Rahmen der IQWiG-Bewertung angebracht wurden und im Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ näher erläutert werden: 1. Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz aus dem indirekten Vergleich zu dem Endpunkt Gesamtüberleben 2. Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz aus dem indirekten Vergleich zu dem Endpunkt Verträglichkeit 3. Eignung und Relevanz der Studie IMMUNED als unterstützende Evidenz zum Zusatznutzen 4. Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 38/39	1. Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz aus dem indirekten Vergleich zu dem Endpunkt Gesamtüberleben <u>Position des IQWiG:</u> Aus Sicht des IQWiG liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Dies wird mit den Unterschieden im Versorgungsstandard hinsichtlich der Verfügbarkeit von Folgetherapien zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 begründet. <u>Position von BMS:</u> BMS ist der Meinung, dass die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich in der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten: 1. Die Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich war Befristungsaufgabe des G-BA und sollte daher auch in der Bewertung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden [2]. 2. Der dargestellte indirekte Vergleich nach Bucher et al. beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien, sodass Studieneffekte, wie etwa Unterschiede	<u>Zur Ähnlichkeit der Studien CA209-238 und CA184-029 im indirekten Vergleich</u> Relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien ergeben sich zudem in Bezug auf die verfügbaren Folgetherapien nach einem Rezidiv aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung. Der Großteil der aktuell verfügbaren Wirkstoffe, insbesondere Immuntherapien, war zum Zeitpunkt der Studie CA184-029 im Gegensatz zur Studie CA209-238 nicht zugelassen und stand den Patientinnen und Patienten der Studie CA184-029 nicht in einem relevanten Umfang als Folgetherapie zur Verfügung. Die Unterschiede bezüglich der Zeiträume der Studiendurchführung betreffen insbesondere die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Es zeigen sich jedoch keine weiteren Unterschiede, die die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich endpunktübergreifend infrage stellen, sodass für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen wird.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in den möglichen Folgetherapien, zu keiner relevanten Verzerrung führen. Die Populationen sind, außer in Bezug auf die Folgetherapien, hinreichend ähnlich, und die beiden Studien sind somit für einen indirekten Vergleich geeignet. 3. Zur Überprüfung der Robustheit des beobachteten Effekts im indirekten Vergleich wurde eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapien in der Studie CA184-029 dem der Studie CA209-238 anpasst und so den Effekt der Verfügbarkeit modernerer Folgetherapien simuliert. In dieser Analyse zeigten sich konstant signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab. Zum 3. Punkt führt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung aus, dass die durchgeführte Analyse für die Nutzenbewertung nicht geeignet sei, da weder Angaben zur Methodik noch den Ergebnissen dieser Analyse vorlägen. Darüber hinaus wären Analysen für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC maßgeblich, die nicht vorlägen. Nachfolgend ist die Methode zur Anpassung der Überlebenszeit in der Studie CA184-029 näher beschrieben, alle Details finden sich im Dokument „Bewertung des Einflusses der Folgetherapie auf das	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtüberleben (OS) beim ITC von Nivolumab versus Placebo“ [4]. <i>Schritt 1: Vergleich der Überlebenszeiten nach einem Rezidiv beider Ipilimumab-Arme</i> Da die Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung nicht durch nachfolgende Therapien beeinflusst wird, wird ausschließlich das Überleben nach dem Wiederauftreten der Erkrankung betrachtet. Zum Vergleich der Überlebenszeiten nach Auftreten eines Rezidivs zwischen den beiden Ipilimumab-Armen wurde ein multivariates beschleunigtes Ausfallzeitmodell (<i>accelerated failure time model</i>, AFT) verwendet. Potentielle, auf die Überlebenszeit einflussnehmende Faktoren wie Alter, Geschlecht, ECOG, Krankheitsstadium, Zeit von der Resektion bis zur Randomisierung, Zeit von der Randomisierung bis zum Rezidiv, Art des Rezidivs und Beginn einer Folgetherapie wurden als Kovariaten verwendet, um für den Einfluss dieser Faktoren zu justieren und somit nur den Einfluss der unterschiedlichen Folgetherapien zu berechnen. Das AFT-Modell berechnet direkt den Faktor, um den sich die erwartete Überlebenszeit im Ipilimumab-Arm in der Studie CA209-238 im Vergleich zum Ipilimumab-Arm in der Studie CA184-029 verlängert.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es zeigte sich in der Studie CA209-238 eine um den Faktor 1,63 verlängerte Überlebenszeit nach dem Rezidiv, also ein um 63 % verlängertes Überleben nach dem Rezidiv. Dieser Faktor wurde nun für alle Patienten mit Rezidiv in der Studie CA184-029 auf die Überlebenszeit nach dem Rezidiv angewandt. Die Überlebenszeit vor dem Rezidiv, dies schließt auch Patienten ein, die in der Beobachtungszeit der Studie kein Rezidiv erlitten, blieb unverändert.	

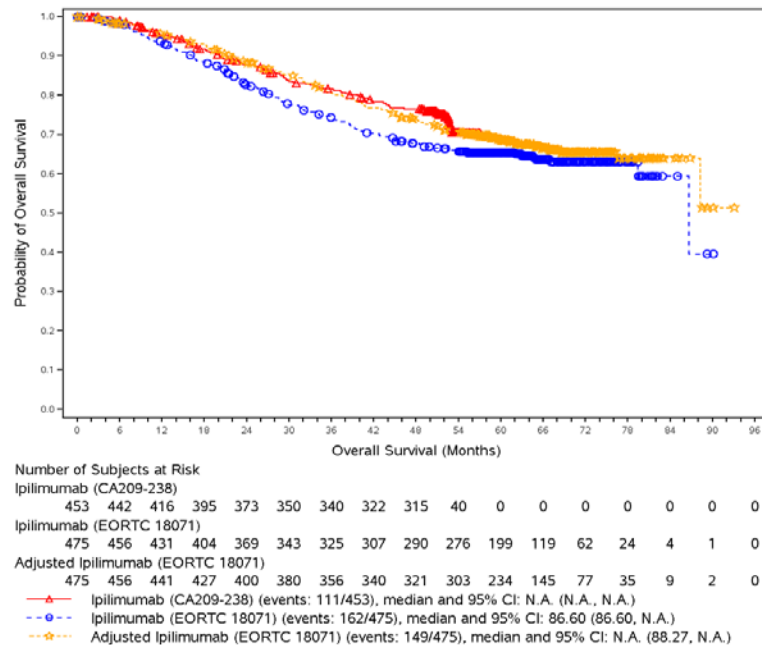


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – Ipilimumab-Arm aus CA209-238, Ipilimumab-Arm aus CA184-029 und für Folgetherapien adjustierter Ipilimumab-Arm aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

Abbildung 1 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Ipilimumab-Arme der beiden Studien vor und nach der Anpassung. Man sieht, dass die Kaplan-Meier-Kurven nach der Anpassung übereinander liegen und es keinen Unterschied mehr im Gesamtüberleben zwischen den beiden Ipilimumab-Armen gibt.

Schritt 2: Neuberechnung des indirekten Vergleichs mit adjustierten Überlebenszeiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	Der indirekte Vergleich von Nivolumab gegenüber Placebo wurde mit den neu berechneten Überlebenszeiten der Studie CA184-029 durchgeführt. Es zeigt sich auch in dieser Analyse ein konsistenter, statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Placebo: HR = 0,646 (95 %-KI: [0,455; 0,911]). Die Annahme, dass sich das Überleben im Ipilimumab-Arm und im Placebo-Arm um den gleichen Faktor verlängert, ist an sich schon konservativ, denn es werden keine Langzeiteffekte von Ipilimumab angenommen. Dennoch wurden in Sensitivitätsanalysen noch konservativere Annahmen, nämlich eine Verlängerung des Überlebens nach Rezidiv im Placebo-Arm von 10 % und 20 % mehr als im Ipilimumab-Arm, also von 73 % und 83 %, angewendet. Auch dann zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Nivolumab. Bis zu einer Verlängerung der Überlebenszeit nach dem Rezidiv von 91 % bleibt der statistisch signifikante Vorteil von Nivolumab gegenüber Placebo bestehen (s. Tabelle 1). <i>Tabelle 1: Anpassung der Überlebenszeit nach einem Rezidiv für die Gesamtpopulation</i> <table><tr><th colspan="2">Anpassung der Überlebenszeit nach Rezidiv</th><th rowspan="2">ITC HR</th><th rowspan="2">95% KI [Bootstrapping-Methode]</th></tr><tr><th>Ipilimumab in 029</th><th>Placebo in 029</th></tr><tr><td>63 %</td><td>63 %</td><td>0,646</td><td>[0,455; 0,911]</td></tr></table>	Anpassung der Überlebenszeit nach Rezidiv		ITC HR	95% KI [Bootstrapping-Methode]	Ipilimumab in 029	Placebo in 029	63 %	63 %	0,646	[0,455; 0,911]	
Anpassung der Überlebenszeit nach Rezidiv		ITC HR	95% KI [Bootstrapping-Methode]									
Ipilimumab in 029	Placebo in 029											
63 %	63 %	0,646	[0,455; 0,911]									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
	<table><tr><td>63 %</td><td>73 %</td><td>0,664</td><td>[0,467; 0,935]</td></tr><tr><td>63 %</td><td>83 %</td><td>0,691</td><td>[0,486; 0,976]</td></tr><tr><td colspan="4">Faktor, bei dem die Signifikanz verloren geht</td></tr><tr><td>63 %</td><td>92 %</td><td>0,708</td><td>[0,498; 1,001]</td></tr><tr><td colspan="4">HR= Hazard Ratio; ITC= Indirekter Vergleich; KI= Konfidenzintervall</td></tr></table> Da das Krankheitsstadium in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse zeigte, wurde die Analyse nur für die gesamten Studienpopulationen durchgeführt. BMS hat die Analysen für diese Stellungnahme für die Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C wiederholt. Es zeigen sich konsistente Effekte zur Gesamtpopulation (s. Tabelle 2). <i>Tabelle 2: Anpassung der Überlebenszeit nach einem Rezidiv für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC</i> <table><tr><th colspan="2">Anpassung der Überlebenszeit nach Rezidiv</th><th rowspan="2">ITC HR</th><th rowspan="2">95% KI [Bootstrapping-Methode]</th></tr><tr><th>Ipilimumab in 029</th><th>Placebo in 029</th></tr><tr><td>67 %</td><td>67 %</td><td>0,684</td><td>[0,469; 0,988]</td></tr><tr><td>67 %</td><td>77 %</td><td>0,701</td><td>[0,480; 1,012]</td></tr><tr><td>67 %</td><td>87 %</td><td>0,725</td><td>[0,498; 1,047]</td></tr></table>	63 %	73 %	0,664	[0,467; 0,935]	63 %	83 %	0,691	[0,486; 0,976]	Faktor, bei dem die Signifikanz verloren geht				63 %	92 %	0,708	[0,498; 1,001]	HR= Hazard Ratio; ITC= Indirekter Vergleich; KI= Konfidenzintervall				Anpassung der Überlebenszeit nach Rezidiv		ITC HR	95% KI [Bootstrapping-Methode]	Ipilimumab in 029	Placebo in 029	67 %	67 %	0,684	[0,469; 0,988]	67 %	77 %	0,701	[0,480; 1,012]	67 %	87 %	0,725	[0,498; 1,047]	
63 %	73 %	0,664	[0,467; 0,935]																																					
63 %	83 %	0,691	[0,486; 0,976]																																					
Faktor, bei dem die Signifikanz verloren geht																																								
63 %	92 %	0,708	[0,498; 1,001]																																					
HR= Hazard Ratio; ITC= Indirekter Vergleich; KI= Konfidenzintervall																																								
Anpassung der Überlebenszeit nach Rezidiv		ITC HR	95% KI [Bootstrapping-Methode]																																					
Ipilimumab in 029	Placebo in 029																																							
67 %	67 %	0,684	[0,469; 0,988]																																					
67 %	77 %	0,701	[0,480; 1,012]																																					
67 %	87 %	0,725	[0,498; 1,047]																																					

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table><tr><td colspan="4">Faktor, bei dem die Signifikanz verloren geht</td></tr><tr><td>67 %</td><td>74 %</td><td>0,694</td><td>[0,477; 1,002]</td></tr><tr><td colspan="4">HR= Hazard Ratio; ITC= Indirekter Vergleich; KI= Konfidenzintervall</td></tr></table> Der berechnete Faktor ist 67 %, im ITC ergibt sich dann ein HR = 0,684 (95 %-KI: [0,469; 0,988]). Bis zu einem Faktor von 73 % zeigen sich statistisch signifikante Effekte von Nivolumab gegenüber Placebo. <u>Fazit:</u> Nach Ansicht von BMS stellen die im Dossier vorgelegten Auswertungen zum Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 eine robuste und aussagekräftige Datengrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ dar und sind als solche in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben erfüllen die Befristungsaufgaben des G-BA aus der Erstbewertung und sind auch vor dem Hintergrund unterschiedlicher Folgetherapien zwischen den Einzelstudien belastbar. Die vorgelegten Analysen zur Robustheit dieser Ergebnisse adressieren den Einfluss von Folgetherapien in	Faktor, bei dem die Signifikanz verloren geht				67 %	74 %	0,694	[0,477; 1,002]	HR= Hazard Ratio; ITC= Indirekter Vergleich; KI= Konfidenzintervall				
Faktor, bei dem die Signifikanz verloren geht														
67 %	74 %	0,694	[0,477; 1,002]											
HR= Hazard Ratio; ITC= Indirekter Vergleich; KI= Konfidenzintervall														

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	adäquater Weise und bestätigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass das Sterberisiko unter einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Placebo um 38 % (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,44; 0,88], p = 0,0063)) reduziert werden konnte. Die Robustheit dieses Ergebnisses wurde durch die vorgelegte Analyse bestätigt, welche den Einfluss von Folge-therapien auf das Gesamtüberleben adressiert. Damit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein beträchtlicher Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem indirekten Vergleich der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen.	<u>Mortalität</u> Für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C liegen Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Aufgrund der oben genannten Unterschiede im Versorgungsstandard hinsichtlich der verfügbaren Folgetherapien nach Rezidiv zwischen den beiden Studien sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar. Der pharmazeutische Unternehmer legt diesbezüglich Sensitivitätsanalysen vor, um die Robustheit des beobachteten Effekts zu belegen. Im Detail erfolgte hierbei zwar eine Adjustierung nach Folgetherapie, die Art der Folgetherapie ist jedoch nicht in die Analyse eingegangen, wodurch die neu zugelassenen Optionen nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen nicht als hinreichend erachtet, um sie für den indirekten Vergleich heranzuziehen.
Seite 46/47	2. Bewertbarkeit der verfügbaren Evidenz aus dem indirekten Vergleich zu dem Endpunkt Verträglichkeit <u>Position des IQWiG:</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht des IQWiG sind die Ergebnisse zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für einen indirekten Vergleich aufgrund einer geringen Ergebnissicherheit nicht verwertbar. In dessen Konsequenz erachtet das IQWiG eine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden als nicht möglich. Dennoch führt das IQWiG weiter aus, dass in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen werden kann, dass der mögliche Schaden bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen den erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive gänzlich infrage stellt. Das Ausmaß des Zusatznutzen sei jedoch nicht quantifizierbar. <u>Position von BMS:</u> Grundsätzlich stimmt BMS der Einschätzung des IQWiG zu, dass für die Endpunkte der Verträglichkeit aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vorliegt. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Verträglichkeit aus Sicht von BMS hinreichend belastbar, um sie in die Bewertung des Zusatznutzens mit einfließen zu lassen und den Zusatznutzen zu quantifizieren. Auch unter der Annahme einer informativen Zensierung liegt die mediane Behandlungsdauer für Ipilimumab in beiden Studien mit	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2,7 Monaten und 2,1 Monaten im selben Rahmen. Damit sind auch die Nachbeobachtungszeiten für die UE für den Brückenkomparator vergleichbar lang. Ähnlich verhält es sich mit den zu vergleichenden Gruppen Nivolumab und Placebo mit vergleichbaren Behandlungsdauern von 11,5 Monate bzw. 13,8 Monaten. Die Nachbeobachtungszeiten sind vergleichbar. 61 % der Nivolumab-Patienten haben die Behandlungsperiode komplett abgeschlossen und sind somit maximal lange für UE beobachtet worden. Schon in den ersten drei Monaten sieht man in den Einzelstudien eine deutliche Trennung der Kaplan-Meier-Kurven und somit einen deutlichen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, so dass nach Ansicht von BMS die Verzerrung durch informative Zensierung die Bewertbarkeit der Analysen des indirekten Vergleichs nicht vollständig aufwiegt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden zusätzlich durch die direkt vergleichende Evidenz aus der IMMUNED-Studie gestützt, die ein zum indirekten Vergleich konsistentes Verträglichkeitsprofil von Nivolumab gegenüber Placebo zeigt. <u>Fazit:</u> Insgesamt liegen zwar verzerrte, aber bewertbare Ergebnisse zur Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber Placebo vor, die eine	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens ermöglichen. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden dabei durch die direkt vergleichende Evidenz der Studie IMMUNED bestätigt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Verträglichkeit aus dem indirekten Vergleich der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 stellen eine bewertbare Datengrundlage der Schadensaspekte für die Bewertung und Quantifizierung eines Zusatznutzens für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und sollten als solche berücksichtigt werden. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren UE (HR = 0,98 (95 %-KI: [0,73; 1,32], p = 0,8869)) und SUE (HR = 1,17 (95 %- KI: [0,83; 1,37], p = 0,3656)) zwischen Nivolumab und Placebo. Für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo (HR = 2,04 (95 %-KI: [1,24; 3,36], p = 0,0048)). Da die zVT „beobachtendes Abwarten“ jedoch keine aktive Therapie ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der zVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz ist somit ein Zusatznutzen oder Schaden für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ nicht belegt.	In der Gesamtschau zeigen sich bei den Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16/17	3. Eignung und Relevanz der Studie IMMUNED als unterstützende Evidenz zum Zusatznutzen <u>Position des IQWiG:</u> Das IQWiG berücksichtigt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der direkt vergleichenden Studie IMMUNED nicht für die Nutzenbewertung, da die Studienpopulation zum Teil auch Patienten ohne vollständige Resektion des fernmetastasierten Melanoms umfasst. <u>Position von BMS:</u> In der vorliegenden Nutzenbewertung soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion abgeleitet werden. Als einzige direkt vergleichende Evidenz zur Beantwortung dieser Fragestellung konnte die Studie IMMUNED identifiziert werden. Aufgrund der hohen Aussagekraft direkt vergleichender, randomisierter kontrollierter Studien sind die Ergebnisse der Studie IMMUNED in der Gesamtschau zum Zusatznutzen zu berücksichtigen. Gleichwohl weist BMS darauf hin, dass aufgrund der größeren Studienpopulationen und längeren Nachbeobachtungsdauern der Studien CA209-238 und CA184-029, die für den indirekten Vergleich als führende Evidenz herangezogen wurden, und der daraus	Bei der Studie IMMUNED handelt es sich um eine 3-armige, multizentrische, doppelblinde RCT, bei der Nivolumab mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie mit Placebo verglichen wird. Es handelt sich dabei um eine Prüfarzt-initiierte Studie, bei der Patientinnen und Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV in einem Verhältnis von 1:1:1 einer Behandlung mit Nivolumab (N=95), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (N= 56) oder Placebo (N = 52) zugeteilt wurden. Die Studie startete 2015 und wird ausschließlich in Deutschland durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten sollten bei Studieneintritt in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0-1) sein, mussten innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn eine Operation oder Strahlentherapie zur Behandlung des Melanoms erhalten haben und durften anschließend keine Krankheitszeichen mehr zeigen (No Evidence of Disease [NED]). Unklar ist, über welche Kriterien NED in der Studie IMMUNED definiert ist und inwiefern bei den Patientinnen und Patienten nach einer Operation entsprechend den Kriterien der pivotalen Studie CA209-238 eine vollständige Resektion vorlag. Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte sind u.a. Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	resultierenden belastbareren Datenlage insbesondere zum Gesamtüberleben und dem Auftreten von Rezidiven der Informationsgehalt der IMMUNED-Studie als unterstützende Evidenz zu betrachten ist. Dabei ist nach Ansicht von BMS die Gesamtpopulation der Studie IMMUNED für die Nutzenbewertung der vorliegenden Fragestellung geeignet und somit auch für die Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. Zielsetzung einer adjuvanten Therapie im Tumorstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) nach einer Resektion und/oder Strahlentherapie ist es, zu verhindern, dass einzelne Tumorzellen, welche potentiell im Körper verblieben, zu einem späteren Zeitpunkt zu Metastasen heranwachsen [5]. Dies ist übereinstimmend mit der Zielsetzung einer adjuvanten Therapie gemäß Anwendungsgebiet von Nivolumab. So mussten sowohl in der Studie IMMUNED als auch in der zulassungsbegründenden Studie CA209-238 Patienten nach dem operativen Eingriff bzw. der Bestrahlung frei von der Erkrankung sein. Zudem war es ein Einschlusskriterium der IMMUNED-Studie, dass alle Patienten, die reseziert wurden, bei Einschluss vollständig reseziert sein mussten. Bestrahlungen wurden zusätzlich zur vollständigen Resektion durchgeführt [6]. Solche postoperativen Nachbestrahlungen werden auch in den Leitlinien zur Senkung des Lokalrezidivrisikos angeraten, z.B. der	Für die noch laufende Studie stehen ausschließlich Auswertungen zum rezidivfreien Überleben und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aus einer prädefinierten Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 02. Juli 2019 zur Verfügung. Finale Analysen werden voraussichtlich im Oktober 2021 vorliegen. Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMMUNED nicht herangezogen, da unklar ist, inwiefern Patientinnen und Patienten nach einer Operation die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Resektion gemäß der Zulassungsstudie 238 erfüllen mussten und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entsprechen. Zudem erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ausschließlich eine Strahlentherapie.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lymphknotenstation ab drei betroffenen Lymphknoten oder des Metastasenbettes bei Hirnmetastasen [7, 8]. Die Einschlusskriterien wurden in der Studie von den Studienmonitoren überprüft, eine nicht vollständige Resektion wäre eine Protokollverletzung gewesen. Es finden sich aber keine solchen Protokollverletzungen in den berichteten Studienunterlagen. Damit waren > 80 % der Patienten in der IMMUNED-Studie bei Einschluss vollständig reseziert, das betrachtete Patientenkollektiv der Studie IMMUNED entspricht somit zu > 80 % der zulassungskonformen Zielpopulation von Nivolumab. Die Studie ist als zusätzliche Evidenz für die Nutzenbewertung verwertbar. <u>Fazit:</u> Zusammenfassend stellt aus Sicht von BMS die Gesamtpopulation der Studie IMMUNED eine hinreichende Annäherung an die Zielpopulation von Nivolumab dar. Die Ergebnisse der Studie IMMUNED sind somit in Zusammenschau mit der führenden Evidenz des indirekten Vergleichs für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die direkt vergleichende Evidenz der Studie IMMUNED sollte in der Gesamtschau zum Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung finden.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 58/59 & Seite 56	4. Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens für die Gesamt-population im vorliegenden Anwendungsgebiet <u>Position des IQWiG:</u> Das IQWiG leitet für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C und IV einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und für Patienten im Krankheitsstadium IIIA einen nicht belegten Zusatznutzen ab. Die fehlende Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C und IV wird mit einer fehlenden Verwertbarkeit der Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen und daraus resultierenden fehlenden Abwägung von Nutzen und Schaden begründet. Die Aufteilung der Patientenpopulation und abweichende Bewertung zum Zusatznutzen begründet das IQWiG mit einer fehlenden Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Patienten im Krankheitsstadium IIIA, da diese Patienten in der Studie CA209-238 nicht eingeschlossen waren und Daten zur adjuvanten Behandlung mit Nivolumab bei diesen Patienten nicht vorliegen. <u>Position von BMS:</u> Nach Ansicht von BMS liegt basierend auf der im Dossier vorgelegten Evidenz für die gesamte vom Anwendungsgebiet von	In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt: Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Zwar liegen keine Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zum Merkmal Krankheitsstadium im aktuellen Dossier vor, allerdings stützen die Ereigniszeitanalysen für das rezidivfreie Überleben der Studie 238 zum finalen Datenschnitt für die Patientengruppen IIIB/C und IV die Einschätzung zur Übertragbarkeit aus der Erstbewertung. Hier hatten nachgereichte Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) gezeigt, dass für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer vorliegen. Es liegen zwar keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Diese Einschätzung wird auch durch die Daten zu Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV aus der direkt vergleichenden Studie IMMUNED unterstützt, die jedoch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nivolumab umfasste Patientenpopulation, d. h. Patienten im Krankheitsstadium IIIA, IIIB, IIIC und IV, ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Dieser Zusatznutzen basiert auf den vorgelegten Ergebnissen des indirekten Vergleichs der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 sowie der unterstützend herangezogenen direkt vergleichenden Studie IMMUNED. Für den Zusatznutzen sind dabei insbesondere maßgeblich: • statistisch signifikante Vorteile für Nivolumab bzgl. des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und fernmetastasenfreien Überlebens • keine statistisch signifikanten Nachteile bei der Verträglichkeit, außer bei den UE die zum Abbruch der Therapie führen, was jedoch für die Patienten im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“ ohne aktive Therapie keinen Nachteil darstellt Dieser Zusatznutzen liegt aus Sicht von BMS unabhängig vom Krankheitsstadium für die Gesamtpopulation vor. <u>Fazit:</u> Zusammenfassend schlussfolgert BMS, dass auf Basis der im Dossier dargestellten und den im Rahmen dieser Stellungnahme	für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus den bereits genannten Gründen nicht herangezogen wird. Sowohl bei Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen. In der Gesamtschau wird für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zusätzlich eingereichten Analysen für Nivolumab insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.	
Seite 49 (Tabelle 15, Fuß- note b)	Indirekter Vergleich: Anteil von Patienten im Placebo-Arm der Studie CA184-029 <u>Position des IQWiG:</u> Das IQWiG merkt an, dass im Gegensatz zu den Analysen, die für die vorangegangene Nutzenbewertung zur Studie 029 zum selben Datenschnitt vorgelegt wurden, ein geringer Anteil der randomisierten Patienten (n= 11) im Placebo-Arm der Studie 029 nicht in die Auswertung mit eingeht. <u>Position von BMS:</u> In die Analyse der vorliegende Nutzenbewertung wurden für den Placebo-Arm der Studie 029 insgesamt 10 Patienten weniger eingeschlossen als in den Analysen der vorausgegangenen Nutzenbewertung (n = 388 vs. 378 Patienten im <i>all randomized set</i>, n = 387 vs. 377 Patienten im <i>all treated set</i>). Der Unterschied in der Patientenanzahl begründet sich auf der Wahl des Selektionsverfahrens dieser Teilpopulation. Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren erfolgte die Selektion der Patienten gemäß Angaben der <i>Interactive Response Technology</i> (IRT). Die Selektion	Die Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gemäß IRT stellt im Vergleich zur Selektion mittels <i>Case Report Form</i> (CFR), welche im vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren gewählt wurde, die geeignetere Variante für die Selektion der Patienten dar, da Patienten entsprechend ihrer Stratifizierung und Randomisierung selektiert werden. Dem <i>Clinical Study Report</i> (CSR) der Studie 029 sind in den Tabellen S.3.5 und S.3.6 die zugehörigen Angaben zu entnehmen [9]. <u>Fazit:</u> Die Selektion der Patienten gemäß IRT hält die Randomisierung und Stratifizierung aufrecht und ist somit die geeignetere Methode für die Selektion der jeweiligen Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC. Die im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen sind somit uneingeschränkt geeignet, um den Zusatznutzen von Nivolumab auch in dieser Teilpopulation zu bewerten.	

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (2015): Fachinformation. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 08.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte –Nr. 1146 Nivolumab (Melanom, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4590/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-668.pdf.
4. Bristol-Myers Squibb (2021): Bewertung des Einflusses der Folgetherapie auf das Gesamtüberleben (OS) beim ITC von Nivolumab versus Placebo - Statistische Details.
5. Garbe C., Amaral T., Peris K., Hauschild A., Arenberger P., Bastholt L., et al. (2020): European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Diagnostics - Update 2019. Eur J Cancer; 126:159-77.
6. Zimmer L., Livingstone E., Hassel J. C., Fluck M., Eigentler T., Loquai C., et al. (2020): Supplementary appendix: Supplement to: Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monohtherapy 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; 395:1558-68. Lancet;
7. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V Deutschen Krebsgesellschaft e V. und Deutschen Krebshilfe (2020): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3. - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
8. Swetter S. M., Thompson J. A., Coit D. G., Albertini M. R., Barker C., Boland G., et al. (2020): Cutaneous Melanoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw;
9. Bristol-Myers Squibb. Final Clinical Study Report for Study CA184029. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group. Report Date: 02-Jun-2014. 2014.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Melanom, adjuvant), Nr. 1146, A21-39, Version 1.0, Stand: 29.06.2021
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für Nivolumab in der Indikation Melanom (adjuvante Therapie) erstmalig zum 27.08.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.02.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.04.2021 aus. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 21.02.2019 erfolgte die Befristung aufgrund von ausstehenden Auswertungen aus der Studie CA209-238 (1;2). Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab nach Fristablauf sollten im vorgelegten Dossier des pU die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, gezeigt werden (siehe IQWiG Dossierbewertung A21-39). In seinem Beschluss vom 21.02.2019 sah der G-BA für Nivolumab für die Gruppe der erwachsenen Patienten nach vollständiger Resektion des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (3).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 4	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nivolumab <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen</td><td> - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder beobachtendes Abwarten^b </td></tr></table> a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Der G-BA hat die ZVT „beobachtendes Abwarten“ nicht weiter spezifiziert. Zur Definition der ZVT in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der IQWiG Dossierbewertung. BRAF: Serin/Threonin Protein Kinase B-Raf Im Stadium III entspricht die Anwendung von Pembrolizumab bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation ebenso wie die Anwendung von Dabrafenib/Trametinib dem aktuellen Therapiestandard. Auch im	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder beobachtendes Abwarten^b	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Beobachtendes Abwarten Sowohl die Kombination Dabrafenib + Trametinib als auch die Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab haben Eingang in die Empfehlungen der Leitlinien gefunden. Damit übereinstimmend sind die Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der AkdÄ, die sich an der Frage zur Vergleichstherapie beteiligt haben. Demnach wird für Patientinnen und Patienten mit BRAF Wildtyp auf die Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab und
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder beobachtendes Abwarten^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stadium IV-NED („no evidence of disease“; ohne Residuen nach Resektion) wird in der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF eine adjuvante Therapie empfohlen, eine Zulassung besteht in diesem Stadium derzeit jedoch nur für Nivolumab. „Beobachtendes Abwarten“ im Stadium III galt bei Durchführung der Studie CA184-029 noch als ein Standard, aktuell wird insbesondere in den Stadien IIIB, IIIC und IV-NED eine adjuvante Therapie empfohlen (4).	Pembrolizumab und für Patientinnen und Patienten im mit BRAF-V600-Mutation sowohl auf die Anti-PD-1-Antikörper als auch auf die Wirkstoffkombination Dabrafenib + Trametinib abgestellt. Gleichwohl ergeben sich aus den bislang durchgeführten Nutzenbewertungen sowohl in Bezug auf Dabrafenib + Trametinib als auch Pembrolizumab relevante Unsicherheiten in Hinblick auf die Datenlage, welche in der Befristung der Beschlüsse mündeten. Daher wird neben den genannten Therapieoptionen - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) und Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) - auch das „Beobachtende Abwarten“ als eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
IQWiG Dossier- bewertung S. 15–18	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pU benennt für den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“ die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) IMMUNED (5). Das IQWiG sieht jedoch die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie als nicht geeignet an für die vorliegende Nutzenbewertung. Der pU selbst zieht die Studie IMMUNED lediglich als Unterstützung für einen von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“ auf Basis von zwei RCTs heran. Für diesen	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	indirekten Vergleich zieht der pU die Studien CA209-238 (1;2;6) und CA184-029 (7) heran. Ein-/Ausschlusskriterien <u>Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)</u> In der doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie Phase-III-Studie CA209-238 wurden erwachsene Patienten untersucht, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV vollständig reseziert wurde und die somit frei von Erkrankung waren sowie einen ECOG-PS („Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“) 0 oder 1 hatten. Jeweils 453 Patienten wurden in den Nivolumab- oder in den Ipilimumab-Arm randomisiert. Daten für Patienten mit dem Krankheitsstadium IIIA liegen somit nicht vor. Für die vorangegangene Nutzenbewertung (Erstbewertung Melanom, adjuvante Therapie) hatte der pU für die Studie Ergebnisse zu den ersten beiden Datenschnitten (zum 12.06.2017 und zum 14.12.2017) vorgelegt, für die jeweils keine Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben vorgesehen war. Zudem stand die finale Analyse zum rezidivfreien Überleben mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 36 Monaten aus. Der pU legt nun zum finalen Datenschnitt vom 29.01.2020 Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. <u>Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo)</u> In der doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CA184-029 wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium • IIIA mit Metastasen > 1 mm, • IIIB oder • IIIC ohne „In-transit“-Metastasen vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten (ECOG-PS 0 oder 1). In der Studie wurden 457 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert. Somit liegen für die Studie CA184-029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor. Für die Studie CA184-029 hat der pU bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung Ergebnisse zu den beiden durchgeführten Datenschnitten (17.12.2013 und 13.05.2016) vorgelegt. Für diese Nutzenbewertung legt der pU die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 13.05.2016 vor. <u>Studie IMMUNED</u> In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie IMMUNED mit 167 Patienten erhielten 56 Patienten Nivolumab plus Ipilimumab, 59 Patienten Nivolumab und 52 Patienten Placebo. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem Melanom im Stadium IV ohne Anzeichen einer Erkrankung nach Operation oder Strahlentherapie (5).	
IQWiG Dossier- bewertung	Endpunkte	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48–52, Tab. 15, 16; S. 53–55	<u>Ergebnisse Endpunkte indirekter Vergleich Studie CA209-238 und Studie CA184-029</u> <i>Mortalität</i> Für das IQWiG liegen für den Endpunkt Gesamtüberleben keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien durchführt und daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, weist aber darauf hin, dass in der CA209-238-Studie zwischen Nivolumab und Ipilimumab zwar kein relevanter Unterschied beim Gesamtüberleben bestand, dass jedoch in der Studie CA184-029 ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben von Ipilimumab gegenüber Placebo gezeigt wurde. <i>Morbidität</i> • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen für das IQWiG keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen	<u>Mortalität</u> Für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C liegen Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Aufgrund der oben genannten Unterschiede im Versorgungsstandard hinsichtlich der verfügbaren Folgetherapien nach Rezidiv zwischen den beiden Studien sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar. Der pharmazeutische Unternehmer legt diesbezüglich Sensitivitätsanalysen vor, um die Robustheit des beobachteten Effekts zu belegen. Im Detail erfolgte hierbei zwar eine Adjustierung nach Folgetherapie, die Art der Folgetherapie ist jedoch nicht in die Analyse eingegangen, wodurch die neu zugelassenen Optionen nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen nicht als hinreichend erachtet, um sie für den indirekten Vergleich heranzuziehen. <u>Morbidität</u> <i>Gesundheitszustand</i> Der Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wurde ausschließlich in der Studie CA209-238 erhoben, sodass auf Basis dieses Endpunktes kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. • Rezidive Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das rezidivfreie Überleben) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich für beide Operationalisierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab im Vergleich zu Placebo. Daraus ergibt sich für das IQWiG ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu der ZVT „beobachtendes Abwarten“ für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC. Anhand der vorliegenden Daten wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv sowie in den zeitlichen Verläufen das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als erheblich eingestuft. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, da dieser ausschließlich für das rezidivfreie Überleben (RFS) einen indirekten Vergleich auf Basis der Ergebnisse zu den Gesamtpopulationen der Studien für seine Bewertung heranzieht und einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	Im Ergebnis liegen zur Endpunktkategorie Morbidität aus dem adjustierten indirekten Vergleich verwertbare Daten für die Endpunkte Rezidive und Rezidivfreies Überleben vor, aus denen sich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ergibt. <i>Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. [...] Der Endpunkt Rezidive beschreibt den Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod zum entsprechenden Datenschnitt (Ereignisrate). In dem Endpunkt RFS wird zusätzlich auch die Zeit bis zu dem Ereignis (Rezidiv oder Tod) berücksichtigt (Ereigniszeitanalyse). [...] Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein deutlicher,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung	• Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen für das IQWiG keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> • Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30) Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu. <i>Nebenwirkungen</i> Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere	klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. <i>Symptomatik</i> Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen. <u>Lebensqualität</u> Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen. <u>Nebenwirkungen</u> In der Gesamtschau zeigen sich bei den Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
S. 48–50, Tab. 15	UE und Abbruch wegen UE kein indirekter Vergleich durchgeführt. Für den Endpunkt immunvermittelte UE liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor. Daraus ergibt sich für das IQWiG in Übereinstimmung mit dem Ergebnis des pU insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nivolumab gegenüber „beobachtendem Abwarten“; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, weist aber darauf hin, dass eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie gegenüber „beobachtendem Abwarten“ mit einer höheren Toxizität assoziiert ist (siehe Tabelle 2). Tabelle 2: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo <table><tr><th>Endpunktkategorie</th><th colspan="2">Nivolumab bzw. Placebo</th><th colspan="2">Ipilimumab</th><th>Gruppenunterschied</th></tr><tr><th>Endpunkt Vergleich Studie</th><th>N</th><th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] PatientInnen mit Ereignis n (%)</th><th>N</th><th>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] PatientInnen mit Ereignis n (%)</th><th>HR [95 % CI]; p-Wert</th></tr><tr><td colspan="6">Mortalität</td></tr><tr><td colspan="6">Gesamtmortalität</td></tr><tr><td colspan="6">Nivolumab vs. Ipilimumab</td></tr><tr><td>238 (Datenschnitt 29.01.2020)</td><td>368</td><td>n. e. 85 (23,1)</td><td>367</td><td>n. e. 89 (24,3)</td><td>0,93 [0,69; 1,25]; 0,634</td></tr><tr><td colspan="6">Placebo vs. Ipilimumab</td></tr><tr><td>029 (Datenschnitt)</td><td>378</td><td>59,14 [48,39; n. e.]</td><td>377</td><td>n. e. [79,41; n. e.]</td><td>1,39</td></tr></table>	Endpunktkategorie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied	Endpunkt Vergleich Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	HR [95 % CI]; p-Wert	Mortalität						Gesamtmortalität						Nivolumab vs. Ipilimumab						238 (Datenschnitt 29.01.2020)	368	n. e. 85 (23,1)	367	n. e. 89 (24,3)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,634	Placebo vs. Ipilimumab						029 (Datenschnitt)	378	59,14 [48,39; n. e.]	377	n. e. [79,41; n. e.]	1,39	Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.
Endpunktkategorie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied																																													
Endpunkt Vergleich Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 % CI] PatientInnen mit Ereignis n (%)	HR [95 % CI]; p-Wert																																													
Mortalität																																																		
Gesamtmortalität																																																		
Nivolumab vs. Ipilimumab																																																		
238 (Datenschnitt 29.01.2020)	368	n. e. 85 (23,1)	367	n. e. 89 (24,3)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,634																																													
Placebo vs. Ipilimumab																																																		
029 (Datenschnitt)	378	59,14 [48,39; n. e.]	377	n. e. [79,41; n. e.]	1,39																																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung	13.05.2016 189 (50,0) 144 (38,2) [1,12; 1,72]; 0,003	
	Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:	
	Nivolumab vs. Placebo –	
	Morbidität	
	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) keine verwertbaren Daten	
	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) keine verwertbaren Daten	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	EORTC QLQ-C30 keine verwertbaren Daten	
	Nebenwirkungen	
	UEs (ergänzend dargestellt)	
	Nivolumab vs. Ipilimumab	
	238 (Datenschnitt 29.01.2020) 367 0,49 [0,43; 0,56] 367 0,33 [0,26; 0,39] – 360 (98,1) 362 (98,6)	
	Placebo vs. Ipilimumab	
	029 (Datenschnitt 13.05.2016) 377 0,82 [0,72; 1,05] 373 0,26 [0,26; 0,36] – 334 (88,6) 366 (98,1)	
	SUEs	
	Nivolumab vs. Ipilimumab	
	238 367 n. e. 367 n. e. 0,31 [0,23; 0,40]; [6,44; n. e.] < 0,001 (Datenschnitt 29.01.2020) 75 (20,4) 172 (46,9)	
	Placebo vs. Ipilimumab	
	029 377 n. e. 373 9,69 0,28 [0,22; 0,36]; [4,21; 21,22] < 0,001 (Datenschnitt 13.05.2016) 80 (21,2) 200 (53,6)	
	Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:	
	Nivolumab vs. Placebo –	
	Schwere UEs	
	Nivolumab vs. Ipilimumab	
	238 (Datenschnitt 29.01.2020) 367 n. e. 367 3,25 0,30 [0,24; 0,38]; [2,76; 4,80] < 0,001 111 (30,2) 228 (62,1)	
	Placebo vs. Ipilimumab	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																						
S. 51–52, Tab. 16	<table><tr><td>029 (Datenschnitt 13.05.2016)</td><td>377</td><td>n. e. [38,60; n. e.]</td><td>373</td><td>8,08 [3,29; 14,52]</td><td>0,33 [0,26; 0,42]; < 0,001</td></tr><tr><td></td><td></td><td>96 (25,5)</td><td></td><td>204 (54,7)</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:</td></tr><tr><td colspan="6">Nivolumab vs. Placebo</td></tr><tr><td colspan="6">Abbruch wegen UEs</td></tr><tr><td colspan="6">Nivolumab vs. Ipilimumab</td></tr><tr><td>238 (Datenschnitt 29.01.2020)</td><td>367</td><td>n. e.</td><td>367</td><td>n. e. [7,85; n. e.]</td><td>0,18 [0,13; 0,25]; < 0,001</td></tr><tr><td></td><td></td><td>43 (11,7)</td><td></td><td>173 (47,1)</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Placebo vs. Ipilimumab</td></tr><tr><td>029 (Datenschnitt 13.05.2016)</td><td>377</td><td>n. e.</td><td>373</td><td>17,97 [8,31; 28,78]</td><td>0,09 [0,05; 0,13]; < 0,001</td></tr><tr><td></td><td></td><td>22 (5,8)</td><td></td><td>184 (49,3)</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:</td></tr><tr><td colspan="6">Nivolumab vs. Placebo</td></tr><tr><td colspan="6">Immunvermittelte UEs</td></tr><tr><td colspan="6">Keine verwertbaren Daten</td></tr></table> Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Nivolumab vs. Placebo <table><tr><th>Endpunktkategorie</th><th colspan="2">Nivolumab bzw. Placebo</th><th colspan="2">Ipilimumab</th><th>Gruppenunterschied</th></tr><tr><th>Endpunkt</th><th colspan="2"></th><th colspan="2"></th><th></th></tr><tr><th>Vergleich</th><th colspan="2"></th><th colspan="2"></th><th></th></tr><tr><th>Studie</th><th>N</th><th>PatientInnen mit Ereignis</th><th>N</th><th>PatientInnen mit Ereignis</th><th>RR [95 % CI]; p-Wert</th></tr><tr><th>N</th><th></th><th>n (%)</th><th></th><th>n (%)</th><th></th></tr><tr><td colspan="6">Morbidität</td></tr><tr><td colspan="6">Rezidive</td></tr><tr><td colspan="6">Nivolumab vs. Ipilimumab</td></tr><tr><td colspan="6">238 (Datenschnitt 29.01.2020)</td></tr><tr><td>Rezidivrate</td><td>368</td><td>166 (45,1)</td><td>367</td><td>205 (55,9)</td><td>0,81 [0,70; 0,93]; k. A.</td></tr></table>	029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377	n. e. [38,60; n. e.]	373	8,08 [3,29; 14,52]	0,33 [0,26; 0,42]; < 0,001			96 (25,5)		204 (54,7)		Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:						Nivolumab vs. Placebo						Abbruch wegen UEs						Nivolumab vs. Ipilimumab						238 (Datenschnitt 29.01.2020)	367	n. e.	367	n. e. [7,85; n. e.]	0,18 [0,13; 0,25]; < 0,001			43 (11,7)		173 (47,1)		Placebo vs. Ipilimumab						029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377	n. e.	373	17,97 [8,31; 28,78]	0,09 [0,05; 0,13]; < 0,001			22 (5,8)		184 (49,3)		Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:						Nivolumab vs. Placebo						Immunvermittelte UEs						Keine verwertbaren Daten						Endpunktkategorie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied	Endpunkt						Vergleich						Studie	N	PatientInnen mit Ereignis	N	PatientInnen mit Ereignis	RR [95 % CI]; p-Wert	N		n (%)		n (%)		Morbidität						Rezidive						Nivolumab vs. Ipilimumab						238 (Datenschnitt 29.01.2020)						Rezidivrate	368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	0,81 [0,70; 0,93]; k. A.	
029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377	n. e. [38,60; n. e.]	373	8,08 [3,29; 14,52]	0,33 [0,26; 0,42]; < 0,001																																																																																																																																																			
		96 (25,5)		204 (54,7)																																																																																																																																																				
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:																																																																																																																																																								
Nivolumab vs. Placebo																																																																																																																																																								
Abbruch wegen UEs																																																																																																																																																								
Nivolumab vs. Ipilimumab																																																																																																																																																								
238 (Datenschnitt 29.01.2020)	367	n. e.	367	n. e. [7,85; n. e.]	0,18 [0,13; 0,25]; < 0,001																																																																																																																																																			
		43 (11,7)		173 (47,1)																																																																																																																																																				
Placebo vs. Ipilimumab																																																																																																																																																								
029 (Datenschnitt 13.05.2016)	377	n. e.	373	17,97 [8,31; 28,78]	0,09 [0,05; 0,13]; < 0,001																																																																																																																																																			
		22 (5,8)		184 (49,3)																																																																																																																																																				
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:																																																																																																																																																								
Nivolumab vs. Placebo																																																																																																																																																								
Immunvermittelte UEs																																																																																																																																																								
Keine verwertbaren Daten																																																																																																																																																								
Endpunktkategorie	Nivolumab bzw. Placebo		Ipilimumab		Gruppenunterschied																																																																																																																																																			
Endpunkt																																																																																																																																																								
Vergleich																																																																																																																																																								
Studie	N	PatientInnen mit Ereignis	N	PatientInnen mit Ereignis	RR [95 % CI]; p-Wert																																																																																																																																																			
N		n (%)		n (%)																																																																																																																																																				
Morbidität																																																																																																																																																								
Rezidive																																																																																																																																																								
Nivolumab vs. Ipilimumab																																																																																																																																																								
238 (Datenschnitt 29.01.2020)																																																																																																																																																								
Rezidivrate	368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	0,81 [0,70; 0,93]; k. A.																																																																																																																																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lokales Rezidiv	368	32 (8,7)	367	42 (11,4)	–	
	regionales Rezidiv	368	33 (9,0)	367	39 (10,6)	–	
	Fernmetastase	36	97 (26,4)	367	111 (30,2)	–	
	Tod	368	3 (0,8)	367	11 (3,0)	–	
	Placebo vs. Ipilimumab						
	029 (Datenschnitt 13.05.2016)						
	Rezidivrate	378	274 (72,5)	377	227 (60,2)	1,20 [1,09; 1,33]; k. A.	
	lokales Rezidiv	378	10 (2,6)	377	13 (3,4)	–	
	<i>in-transit</i> Metastasen	378	28 (7,4)	377	23 (6,1)	–	
	regionales Rezidiv	378	57 (15,1)	377	39 (10,3)	–	
	Fernmetastase	378	170 (45,0)	377	136 (36,1)	–	
	Tod	378	9 (2,4)	377	16 (4,2)	–	
	Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:						
	Nivolumab vs. Placebo					0,67 [0,56; 0,80]; < 0,001	
	Morbidität						
	Rezidive						
	Nivolumab vs. Ipilimumab						
	238 (Datenschnitt 29.01.2020)						
	Rezidivfreies Überleben	368	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 52,37 [43,96; n. e.]	367	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 26,87 [17,08; 38,01]	HR: 0,71 [0,58; 0,87]; < 0,001	
	Placebo vs. Ipilimumab						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	029 (Datenschnitt 13.05.2016) <table><tr><td>Rezidivfreies Überleben</td><td>378</td><td>Mediane Zeit bis zum Ereignis: 11,63 [10,32; 16,20]</td><td>377</td><td>Mediane Zeit bis zum Ereignis: 21,19 [16,46; 28,12]</td><td>HR: 1,33 [1,12; 1,59]; 0,001</td></tr></table> Indirekter Vergleich über Brückenkompaktoren: Nivolumab vs. Placebo HR: 0,53 [0,41; 0,70]; < 0,001 <u>Ergebnisse Endpunkte Studie IMMUNED</u> Nach einem medianen Follow-up von 28,4 Monaten war das mediane RFS in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe nicht erreicht, während das mediane RFS 12,4 Monate (95 % Konfidenzintervall [CI] 5,3–33,3) in der Nivolumab-Gruppe und 6,4 Monate (95 % CI 3,3–9,6) in der Placebogruppe betrug. Die Hazard Ratio (HR) für ein Rezidiv in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe gegenüber der Placebogruppe lag bei 0,23 (97,5 % CI 0,12–0,45; p < 0,0001) und für die Nivolumab-Gruppe gegenüber der Placebogruppe bei 0,56 (97,5 % CI 0,33–0,94; p = 0,011). In der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe betrug das RFS nach einem Jahr 75 % (95 % CI 61,0–84,9) und nach zwei Jahren 70 % (95 % CI 55,1–81,0); in der Nivolumab-Gruppe betrug das RFS nach einem Jahr 52 % (95 % CI 38,1–63,9) und nach zwei Jahren 42 % (95 % CI 28,6–54,5); in der Placebogruppe betrug diese Rate 32 % (95 % CI 19,8–45,3) nach einem Jahr und 14 % (95 % CI 5,9–25,7) nach zwei Jahren. Behandlungsbedingte UE vom Grad 3–4 wurden bei 71 % (95 % CI 57–82) der Patienten in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe	Rezidivfreies Überleben	378	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 11,63 [10,32; 16,20]	377	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 21,19 [16,46; 28,12]	HR: 1,33 [1,12; 1,59]; 0,001	Bei der Studie IMMUNED handelt es sich um eine 3-armige, multizentrische, doppelblinde RCT, bei der Nivolumab mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sowie mit Placebo verglichen wird. [...] Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMMUNED nicht herangezogen, da unklar ist, inwiefern Patientinnen und Patienten nach einer Operation die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Resektion gemäß der Zulassungsstudie 238 erfüllen mussten und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entsprechen. Zudem erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ausschließlich eine Strahlentherapie.
Rezidivfreies Überleben	378	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 11,63 [10,32; 16,20]	377	Mediane Zeit bis zum Ereignis: 21,19 [16,46; 28,12]	HR: 1,33 [1,12; 1,59]; 0,001			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und bei 27 % (95 % CI 16–40) der Patienten in der Nivolumab-Gruppe festgestellt. Behandlungsbedingte UE jeglichen Grades führten bei 34 (62 %) von 55 Patienten in der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Gruppe zum Abbruch der Behandlung und bei sieben (13 %) von 56 Patienten in der Nivolumab-Gruppe. Drei Todesfälle wurden berichtet, die aber als nicht auf die Studienbehandlung zurückzuführen angesehen wurden (5).	
IQWiG Dossier- bewertung S. 56–59	<u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> Insgesamt sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für Nivolumab im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ und bewertet ihn für den Endpunkt Rezidive mit dem Ausmaß erheblich. Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen für das IQWiG für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor. Aufgrund endpunktspezifischer Aspekte, die die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich infrage stellen bzw. der nicht ausreichenden Ergebnissicherheit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs wird vom IQWiG für die patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorien jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet. Aufgrund der fehlenden Verwertbarkeit insbesondere der Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ist für das IQWiG keine adäquate Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. Anhand der vorliegenden Daten wird allerdings nicht davon ausgegangen, dass der mögliche Schaden bei diesen Endpunkten den erheblichen	Die vorliegende Bewertung basiert auf dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde Nivolumab über den Brückenkomparator Ipilimumab mit Placebo (beobachtendes Abwarten) verglichen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Aufgrund des indirekten Vergleichs mit jeweils einer Studie pro Seite liegen per se relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagesicherheit vor. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit deutlichen Unsicherheiten behaftet, weshalb die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft wird.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 55	Zusatznutzen für den Endpunkt Rezidive gänzlich infrage stellen kann. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht quantifizierbar. Der Zusatznutzen im indirekten Vergleich wird auf Grundlage der Ergebnisse der in beiden Studien CA209-238 und CA184-029 untersuchten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB und IIIC abgeleitet. Für die Teilpopulationen im Stadium IIIA und IV ist ein indirekter Vergleich nicht möglich. In der CA209-238-Studie zeigten sich jedoch auch für Patientinnen und Patienten im Stadium IV-NED positive Effekte für Nivolumab gegenüber Ipilimumab hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven, die mit den Effekten im Stadium IIIB und IIIC vergleichbar sind (siehe hierzu die Begründung im IQWiG-Dossier Abschnitt 2.4.3, Seite 55). Zusammenfassend sieht das IQWiG für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadium IIIB/C bis IV) nach vollständiger Resektion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“. Keinen Zusatznutzen sieht das IQWiG für Patientinnen und Patienten dagegen im Krankheitsstadium IIIA. Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	
	<u>Zusammenfassung</u> Relevant für die Nutzenbewertung von Nivolumab in der Indikation Melanom (adjuvante Therapie) sind die Krankheitsstadien IIIA-C und Stadium IV-NED (ohne Anhalt für Residuen nach Resektion). Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA wurden nicht von der	In der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation lässt der G-BA folgenden Sachverhalt in der Beurteilung der Ergebnisse nicht unberücksichtigt:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 106, Tab. 34	Studie CA209-238, Patientinnen und Patienten im Stadium IV wurden nicht von der Studie CA184-029 erfasst. Auf diese Subgruppen sind die Studienergebnisse daher nicht mit gleicher Sicherheit übertragbar. Der indirekte Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 ist auf die Subgruppe im Stadium IIIA nicht anwendbar. Für das Stadium IIIA gibt es keine Daten aus anderen Studien, die für einen Zusatznutzen sprechen. Die Unsicherheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Nivolumab in der adjuvanten Therapie im Stadium IIIA wird auch im Diskussionsteil der aktuellen US-amerikanischen NCCN-Leitlinien dargestellt (8). Für Patientinnen und Patienten im Stadium IV wurde vom pU zusätzlich die randomisierte Phase-II-Studie IMMUNED vorgelegt, die bei Patientinnen und Patienten im Stadium IV-NED den Einsatz von Nivolumab + Ipilimumab vs. Nivolumab vs. Placebo vergleicht (5). Das RFS war für die beiden aktiven Arme gegenüber Placebo überlegen. Die Toxizität war im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm hoch, im Nivolumab-Arm akzeptabel. Vom IQWiG wurde diese Studie nicht einbezogen, da die Gesamtpopulation zum Teil auch Patientinnen und Patienten ohne vollständige chirurgische Resektion umfasste. Dies betrifft jeweils 10 % der Patienten im Nivolumab- und im Placebo-Arm, bei denen vorbestehende Hirnmetastasen nur bestrahlt und nicht komplett reseziert wurden (siehe IQWiG Dossierbewertung Seite 106, Tabelle 34). Für diese Gruppe ist eine Unterbehandlung im Placebo-Arm möglich. Dieser Einwand kann jedoch den deutlichen Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven nicht vollkommen aufheben.	Es zeigen sich Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo im adjustierten indirekten Vergleich für die Teilpopulation im Stadium IIIB/C in den Endpunkten Rezidive und RFS. Zwar liegen keine Subgruppenanalysen aus dem indirekten Vergleich zum Merkmal Krankheitsstadium im aktuellen Dossier vor, allerdings stützen die Ereigniszeitanalysen für das rezidivfreie Überleben der Studie 238 zum finalen Datenschnitt für die Patientengruppen IIIB/C und IV die Einschätzung zur Übertragbarkeit aus der Erstbewertung. Hier hatten nachgereichte Subgruppenanalysen zum Merkmal Krankheitsstadium (Stadium IV vs. IIIB/C) gezeigt, dass für den Vergleich Nivolumab vs. Ipilimumab keine Effektmodifikation und vergleichbare Effektschätzer vorliegen. Es liegen zwar keine Daten für Patienten im Krankheitsstadium IV aus der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo) vor, jedoch ist in der vorliegenden Bewertungssituation nicht davon auszugehen, dass es für Patienten im Stadium IV zu derart abweichenden Effekten kommt, dass diese maßgeblich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Nivolumab vs. Placebo ändern würden. Diese Einschätzung wird auch durch die Daten zu Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IV aus der direkt vergleichenden Studie IMMUNED unterstützt, die jedoch für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus den bereits genannten Gründen nicht herangezogen wird. Sowohl bei Patientinnen und Patienten im Stadium IIIA als auch bei Patienten im Stadium IIIB wurden bis zu drei

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch zeigte sich in der Studie CA209-238 für die Subgruppe im Stadium IV gegenüber Ipilimumab ein ähnlicher Vorteil im RFS (HR 0,70) wie für die Subgruppe im Stadium IIIB/IIIC (HR 0,65) (2). Für Patientinnen und Patienten im Stadium IV-NED ist daher auch ohne indirekten Vergleich ein Zusatznutzen wie für die Stadien IIIB und IIIC anzunehmen. Ein signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen den Subgruppen mit/ohne BRAF-600V-Mutation wurde nicht nachgewiesen (4).	metastatisch befallene Lymphknoten diagnostiziert. Das Rezidivrisiko in beiden Stadien ist hoch. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wird es deshalb in der spezifischen Bewertungssituation als medizinisch plausibel angesehen, die Effekte von Patienten im Stadium IIIB/C auch auf das Stadium IIIA und Stadium IV zu übertragen. Zusammenfassend wird die Aussage zum Zusatznutzen daher für die gesamte vom bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet umfasste Population der Patienten im Krankheitsstadium IIIA-C und IV getroffen.
	Fazit Die AkdÄ sieht für Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung (Krankheitsstadium IIIB/C bis IV) nach vollständiger Resektion einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“. Keinen Zusatznutzen sieht die AkdÄ für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA.	In der Gesamtschau wird für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA): Opdivo® - Nivolumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf. (letzter Zugriff: 21. Juli 2021). Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0041; EMA/512593/2018. London, 28. Juni 2018.
2. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-1835.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Behandlung): https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-381/2019-02-21_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-386.pdf. Berlin, 21. Februar 2019.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf (letzter Zugriff: 7. Juli 2020). AWMF-Register-Nummer: 32/024OL. Langversion 3.3, Stand: Juli 2020.
5. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC 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: 1558-1568.
6. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M et al.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1465-1477.
7. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522-530.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - melanoma, cutaneous: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492> (letzter Zugriff: 7. Juli 2021). Version 2.2021, Stand: 19. Februar 2021.

5.3 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo® Verfahrensnummer 2021-04-01-D-668
Stellungnahme von	Eisai GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib) in Deutschland. Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst: • „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai GmbH 2020) • „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai GmbH 2020) Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) wird u.a. die folgende Indikationserweiterung angestrebt: • Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen (vorläufiges Anwendungsgebiet).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003, welche sich auf das o.g. geplante Anwendungsgebiet bezieht, läuft seit März 2019. Mit einer EMA Einreichung wird im Mai 2022 gerechnet. Das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Opdivo®, auf dessen zugehörigem Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf) sich die vorliegende Stellungnahme bezieht, lautet: • „Opdivo® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.“ (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021a) Opdivo® ist in dieser Indikation zudem für das nachfolgende Anwendungsgebiet zugelassen: • „Opdivo® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. (...)“ (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021a) Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Opdivo® (Wirkstoff Nivolumab) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Stellungnahme</u> Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet wurde ein indirekter Vergleich (ITC) der randomisiert, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 mit Ipilimumab als Brückenkomparator durchgeführt (primäre Datenquelle). Die IMMUNED-Studie (Phase II) wird im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. <u>DMFS als eigenständiger Endpunkt</u> Im Bericht Nr. 1146 des IQWiG (IQWiG 2021) zu Nivolumab wird das fernmetastasenfreie Überleben (Distant Metastasis-Free Survival, DMFS), welches einen der sekundären Endpunkte der Studien CA209-238 (CheckMate 238) und CA184-029 darstellt, nicht als eigenständiger Endpunkt vom IQWiG für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Begründung für die fehlende Berücksichtigung des DMFS findet sich nicht in dem Bericht. Demgegenüber führt der pharmazeutische Unternehmer unter Bezugnahme des indirekten Vergleichs der Studien CA209-238 und CA184-029 mit Hilfe des Brückenkomparators Ipilimumab im Modul 4I (S. 235, 332) aus, dass sich eine statistisch signifikante Verlängerung des fernmetastasenfreien Überlebens für Nivolumab gegenüber Placebo ergibt: HR: 0,62 (95 %-KI: [0,46; 0,83]), $p = 0,0015$. Das entspricht einer Reduktion des Risikos für das Auftreten eines Fernrezidivs um 38 %. (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021b) Das fernmetastasenfreie Überleben wurde anhand des Datums der Identifizierung der ersten Fernmetastase durch den Prüfarzt bestimmt und ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und dem der ersten Fernmetastase oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. In den letzten 10 Jahren hat sich das mediane Überleben von Patienten mit Fernmetastasen von 6-12 Monate auf 24 Monate verdoppelt. Allerdings stellt das Melanom trotz dieser Fortschritte in der systemischen Behandlung eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose dar (Sirokay-Kohlmeyer 2018). Der pharmazeutische Unternehmer betont die Patientenrelevanz des fernmetastasenfreien Überlebens (Modul 4I, S. 94). Es wird ausgeführt, dass das Auftreten von Fernmetastasen für den Patienten einen dramatischen Wechsel der Lebensperspektive bedeutet, da damit meist die palliative Behandlung (Krankheitsstadium IV) beginnt. Das primäre Ziel der palliativen Therapie ist nicht die Heilung, sondern eine Symptomlinderung und die Verlängerung der Überlebenszeit. Mit zunehmender Metastasierung und fortgeschrittenem Krankheitsstadium nehmen ebenfalls die krankheitsassoziierten Symptome zu. Bei Auftreten von Fernmetastasen verschlechtert sich der Allgemeinzustand des Patienten, was mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Die Patienten leiden dann unter Schmerzen und Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue sowie im Fall von Hirnmetastasen zudem unter neurologischen/kognitiven Ausfällen. Die Teilnahme am Sozial- oder Berufsleben ist oft nicht mehr vollständig möglich und führt zu einem Verlust an Lebensqualität (AWMF 2020; Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG 2021b). Ziel der Therapie ist daher ein möglichst langer Zeitraum ohne Auftreten von Fernmetastasen und somit ist der Endpunkt DMFS als patientenrelevant einzustufen.	

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass Endpunkte wie RFS (Rezidivfreies Überleben) oder DFS (Krankheitsfreies Überleben) vom G-BA als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung bereits in anderen Verfahren berücksichtigt wurden. In der Nutzenbewertung von Pertuzumab zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms führte beispielsweise u.a. die Analysen zum Auftreten von Rezidiven (auch Fernrezidive, operationalisiert in dem Endpunkt DFS) zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Weiter heißt es, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel darstellt (G-BA 2018). Dabei ist auch zu bedenken, dass die Fernmetastasen anteilig den größten Anteil an den Rezidiven haben. Eisai teilt die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers bezüglich der Patientenrelevanz des DMFS und bittet den G-BA daher, die Ergebnisse zum DMFS im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung von Patienten mit malignen Melanom in diesem sowie in zukünftigen Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen und entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai

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

Literaturverzeichnis

1. AWMF, DKH, DKG, 2020. "S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms." Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf. Abgerufen am 20.07.2021
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2021a. "Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung " Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 20.07.2021
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2021b. "Modul4I_Nivolumab." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 20.07.2021
4. Eisai GmbH. 2020. "Fachinformation LENVIMA® 4 mg/10 mg Hartkapseln." Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Abgerufen am 20.07.2021
5. G-BA. 2018. "Tragende Gründe 2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 20.07.2021
6. IQWiG. 2021. "Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-668." Verfügbar unter <https://www.g-ba.de/>. Abgerufen am 20.07.2021
7. Sirokay-Kohlmeyer, J. 2018. 'Aktuelle Aspekte in der Prognose des fortgeschrittenen Melanoms [Current aspects in the prognosis of advanced melanoma]', *Hautarzt*, 69: 249-59

5.4 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo®) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht. Nivolumab ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. In der zurückliegenden Bewertung des Anwendungsgebietes sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Beschluss wurde befristet, um die Daten zum finalen Datenschnitt aus einer noch laufenden Studie zu bewerten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder "beobachtendes Abwarten" fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C und IV. Die Bewertung basiert auf einem akzeptierten adjustierten indirekten Vergleich zum "beobachtenden Abwarten" und den Vorteilen beim Endpunkt "Rezidive". Für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIA sei laut IQWiG ein Zusatznutzen nicht belegt, da hierzu keine Daten vorgelegt wurden. Der Hersteller beansprucht insg. einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen, die eine vollständige Kommentierung verhindern würden. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründungen zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit weder gerechtfertigt noch vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.5 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
1. Zusammenfassung Die erneute, frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms wird nach Ablauf der am 21. Februar 2019 festgelegten Befristung durchgeführt. Nivolumab ist zugelassen zur adjuvanten Therapie von Patienten mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach vollständiger Resektion. Der G-BA hat keine Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen der vorliegenden Daten. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table> <tr> <th>G-BA</th><th>ZVT</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="3">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppen</th><th></th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Subpopulationen</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td rowspan="2">keine</td><td>- Pembrolizumab (Stadium III)</td><td rowspan="2">beträchtlich</td><td rowspan="2">Hinweis</td><td>Stadium IIIA</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>- Dabrafenib / Trametin bei BRAF-V600-Mutation - beobachtendes Abwarten</td><td>Stadium IIIB/C und IV</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind:				G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	- Pembrolizumab (Stadium III)	beträchtlich	Hinweis	Stadium IIIA	nicht belegt	-	- Dabrafenib / Trametin bei BRAF-V600-Mutation - beobachtendes Abwarten	Stadium IIIB/C und IV	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.		
G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																											
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																									
keine	- Pembrolizumab (Stadium III)	beträchtlich	Hinweis	Stadium IIIA	nicht belegt	-																									
	- Dabrafenib / Trametin bei BRAF-V600-Mutation - beobachtendes Abwarten			Stadium IIIB/C und IV	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																									

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Der Therapiestandard im Stadium III hat sich in den letzten Jahren durch die Marktrücknahmen der Interferon-alpha-Präparate in Deutschland und die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren bzw. der BRAF- und MEK-Inhibitoren geändert. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie CA209-238 zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab. Zum Vergleich mit der ZVT wurde die Phase-III-Studie CA184-029 (Ipilimumab versus Placebo) mit dem Brückenkompator Ipilimumab herangezogen. Darüber hinaus stehen erste Daten einer randomisierten Studie bei Patient*innen im Stadium IV nach kompletter Resektion bzw. Strahlentherapie zur Verfügung. • Nivolumab führte zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, im direkten Vergleich gegenüber Ipilimumab mit einer Hazard Ratio von 0,70, im indirekten Vergleich gegenüber Placebo mit einer Hazard Ratio von 0,54. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen war unter Nivolumab niedriger als unter Ipilimumab, höher als bei abwartendem Verhalten. Die Lebensqualität veränderte sich nur wenig gegenüber der Basisuntersuchung. • Die Methodik des IQWiG ermöglicht keine Bewertung der Nebenwirkungen in dieser Studienkonstellation. Das ist ein großes Manko in der Bewertung von neuen Arzneimitteln für die adjuvante Therapie. • Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1 mit der Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) [8, 9] erhält Nivolumab die Bewertung A. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam beim Melanom, auch in der adjuvanten Therapie. Zusammen mit den Daten zur Wirksamkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren beim BRAF V600mut Melanom im Stadium III ergibt sich eine erfreuliche Therapievelfalt. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen aus.	
2. Einleitung	Die weiteren einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2020 wurden etwa 25.000 Neudiagnosen prognostiziert [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 60, für Männer bei 68 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor. Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ. In der fortgeschrittenen und metastasierten Situation war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen mit den gezielten Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibition und den Immuncheckpoint-Inhibitoren gleich mehrere, hochwirksame Substanzgruppen zur Verfügung.	
3. Stand des Wissens Die Prognose von Melanompatienten ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die relativen 5-Jahresüberlebensraten liegen im Stadium III bei 62-72%, und im Stadium IV bei 15-23% [1]. Seit über 40 Jahren werden Konzepte der adjuvanten Systemtherapie zur Verhinderung von Fernmetastasen, zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Langzeit-Überlebensrate getestet. Zugelassen war die Therapie mit Interferon alpha. Durch die Entscheidung von zwei pharmazeutischen Unternehmen zur Einstellung der Produktion steht diese Therapie jetzt nicht mehr zur Verfügung. Die derzeit gültige S3 Leitlinie empfiehlt [2]: 6.34: Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden (Evidenzgrad 1b, Konsensstärke 100%).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
6.35: 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 (Evidenzgrad 1b, Konsensstärke 100%). 6.36: Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (nach chirurgischer Metastasektomie) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden (Evidenzgrad 1b, Konsensstärke 100%). Als erstes Arzneimittel aus der neuen Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde Ipilimumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet, siehe Tabelle 2. Die Daten einer randomisierten Studie mit 951 Patienten im Stadium III führten zur Zulassung durch die FDA im Oktober 2015. Die EMA hat Ipilimumab in dieser Indikation nicht zugelassen. Daten randomisierter Studien zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom <table><tr><th>Erstautor / Jahr</th><th>Patienten</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>KFÜ² / RFÜ³ (HR⁴)</th><th>ÜL⁵ (HR⁴)</th></tr><tr><td>Mocellin, 2010 [3]</td><td>Hochrisiko</td><td>Beobachtung</td><td>Interferon alpha</td><td>8122</td><td>0,82^{2,7} p < 0,001</td><td>0,89 p = 0,002</td></tr><tr><td>Eggermont, 2015 [4], Dossier</td><td>Stadium III</td><td>Placebo</td><td>Ipilimumab 10 mg/kg KG</td><td>951</td><td>17,1 vs 30,1^{3,6} 0,755⁷ p = 0,0007</td><td>n.e.⁸ vs 86,6 0,72 p = 0,0013</td></tr><tr><td>Weber 2017 [5],</td><td>Stadium IIIB, IIIC, IV</td><td>Ipilimumab 10</td><td>Nivolumab</td><td>906</td><td>24,9 vs 52,4³</td><td>n. e. vs n. e.⁸</td></tr></table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82 ^{2,7} p < 0,001	0,89 p = 0,002	Eggermont, 2015 [4], Dossier	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10 mg/kg KG	951	17,1 vs 30,1 ^{3,6} 0,755 ⁷ p = 0,0007	n.e. ⁸ vs 86,6 0,72 p = 0,0013	Weber 2017 [5],	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10	Nivolumab	906	24,9 vs 52,4 ³	n. e. vs n. e. ⁸	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² / RFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																							
Mocellin, 2010 [3]	Hochrisiko	Beobachtung	Interferon alpha	8122	0,82 ^{2,7} p < 0,001	0,89 p = 0,002																							
Eggermont, 2015 [4], Dossier	Stadium III	Placebo	Ipilimumab 10 mg/kg KG	951	17,1 vs 30,1 ^{3,6} 0,755 ⁷ p = 0,0007	n.e. ⁸ vs 86,6 0,72 p = 0,0013																							
Weber 2017 [5],	Stadium IIIB, IIIC, IV	Ipilimumab 10	Nivolumab	906	24,9 vs 52,4 ³	n. e. vs n. e. ⁸																							

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ascierto 2020 [6], Dossier		mg / kg KG			0,70 p < 0,0001	0,87 ⁷ (0,665 – 1,141)
IMMUNED	Stadium IV, nach Komplettresektion oder Bestrahlung	Placebo	Nivolumab	111	6,4 vs 12,4 ³ 0,56 p = 0,011	
		Placebo	Nivolumab + Ipilimumab	108	6,4 vs n. e. ^{3,8} 0,23 p < 0,0001	
Eggermont, 2018, 2021 [7, 8]	Stadium III	Placebo	Pembrolizumab	1019	41,4 vs 59,8 ^{3,9} 0,59 p < 0,001	

¹ N - Anzahl Patienten; ² KFÜ - krankheitsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ RFÜ - rezidivfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ ÜLR – rezidivfreie Überlebensrate nach 3,5 Jahren Monaten, in %;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Nivolumab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Im Stadium III war die Gabe von Interferon alpha der Standard für die adjuvante Systemtherapie und damit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Nach der Marktrücknahme sehen die Empfehlungen folgendermaßen aus: - Stadium III PD-L1 Inhibitor - Stadium III, BRAF V600mut BRAF und MEK Inhibitor - Stadium IV, nach vollständiger Resektion Nivolumab	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Pembrolizumab (nur für Patienten im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion) oder - Beobachtendes Abwarten
	4. 2. Studien Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-238 (Checkmate 238) zum randomisierten Vergleich von Nivolumab vs Ipilimumab. Um die Vorgabe des Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erfüllen, nutzt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA184-029 zum randomisierten Vergleich von Ipilimumab versus Placebo, und setzt Ipilimumab als Brückenkompator ein. Die Einschlusskriterien der beiden Studien waren nicht identisch:	Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Beschlusses vom 21. Februar 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten vor. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Ipilimumab schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) sowie die Studie CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab) ein. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Zudem legt der

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) Stadium IIIA, IIIB, IIIC CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab) Stadium IIIB, IIIC, IV (nach Metastasektomie) Deutsche Zentren waren an der Studie CA209-238 nicht beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6]. Datenschnitte für CA184-029 war der 13. Mai 2016, Datenschnitt für CA209-238 war der 29. Januar 2020. Zusätzlich werden im Dossier Daten der in Deutschland durchgeführten, dreiarmligen Studie IMMUNED bei Patienten mit Melanom im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion oder Strahlentherapie präsentiert. Studienarme waren: - Nivolumab - Nivolumab + Ipilimumab - Placebo. Datenschnitt war der 2. Juli 2019.	pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichende, 3-armige Studie IMMUNED (Nivolumab vs. Placebo vs. Nivolumab + Ipilimumab) vor. Es ergeben sich Unterschiede zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 insbesondere in Hinblick auf die in die Studien eingeschlossenen Krankheitsstadien. Relevante Unterschiede zwischen den beiden Studien ergeben sich zudem in Bezug auf die verfügbaren Folgetherapien nach einem Rezidiv aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung. Die Unterschiede bezüglich der Zeiträume der Studiendurchführung betreffen insbesondere die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Es zeigen sich jedoch keine weiteren Unterschiede, die die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich endpunktübergreifend infrage stellen, sodass für die vorliegende Bewertung der adjustierte indirekte Vergleich für die überlappenden Teilpopulationen der Patienten mit adjuvanter Therapie nach Krankheitsstadium IIIB/IIIC herangezogen wird. Für die Nutzenbewertung wird die Studie IMMUNED nicht herangezogen, da unklar ist, inwiefern Patientinnen und Patienten nach einer Operation die Kriterien einer vollständigen chirurgischen Resektion gemäß der Zulassungsstudie 238 erfüllen mussten und damit der für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation entsprechen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zudem erhielt ein Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ausschließlich eine Strahlentherapie.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Bisher zeigen sich keine Unterschiede in der Gesamtüberlebenszeit. Durch die effektive Therapie im Rezidiv ist eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit der Studie CA209-238 erforderlich, auch mit sorgfältiger Dokumentation der Postprogressionstherapie. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Studie CA209-238.	<u>Mortalität</u> Für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C liegen Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studien CA209-238 und CA184-029 vor. Aufgrund der oben genannten Unterschiede im Versorgungsstandard hinsichtlich der verfügbaren Folgetherapien nach Rezidiv zwischen den beiden Studien sind die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den beiden Studien inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar. Der pharmazeutische Unternehmer legt diesbezüglich Sensitivitätsanalysen vor, um die Robustheit des beobachteten Effekts zu belegen. Im Detail erfolgte hierbei zwar eine Adjustierung nach Folgetherapie, die Art der Folgetherapie ist jedoch nicht in die Analyse eingegangen, wodurch die neu zugelassenen Optionen nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt werden die Sensitivitätsanalysen nicht als hinreichend erachtet, um sie für den indirekten Vergleich heranzuziehen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben Rezidivfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben sind sinnvolle Endpunkte in der adjuvanten Systemtherapie. Sie sind sinnvolle Endpunkte per se, weil das Auftreten eines Rezidivs und insbesondere von Metastasen zu hoher psychischer Belastung, zu weiteren und belastenden Therapiemaßnahmen sowie zu einer Verkürzung der natürlichen Lebenserwartung führen. Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt der Studien CA209-238 und CA184-029. Nivolumab führte gegenüber Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,70; Median 27,5 Monate), ebenso Ipilimumab gegenüber Placebo (Hazard Ratio 0,755; Median 13,0 Monate). Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo zeigt ebenfalls eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,54).	<i>Rezidive / Rezidivfreies Überleben (RFS, Recurrence-free Survival)</i> Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Dennoch können Tumorzellen verbleiben und im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant. Insgesamt zeigt sich somit in Bezug auf die Endpunkte Rezidive und RFS im adjustierten indirekten Vergleich für Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C ein deutlicher, klinisch relevanter Vorteil von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurden in der Studie CA209-238 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D-Skalen verwandt. In beiden Studienarmen zeigten sich unter der Immuntherapie in beiden Studienarmen keine wesentlichen Abweichungen von den Basiswerten und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.	<i>Symptomatik</i> Die Krankheitssymptomatik wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<i>Gesundheitszustand</i> Der Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS wurde ausschließlich in der Studie CA209-238 erhoben, sodass auf Basis dieses Endpunktes kein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden kann. <i>Lebensqualität</i> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien CA209-238 und CA184-029 mittels der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien CA209-238 und CA184-029 treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Nivolumab deutlich niedriger als unter Ipilimumab (45,9 vs 14,4%). Im Vordergrund stehen immunvermittelte Nebenwirkungen wie Enterokolitis mit Diarrhoe, Exanthem, Erhöhung der Transaminasen und Fatigue. Nebenwirkungen führten zu einer deutlich niedrigeren Abbruchrate der adjuvanten Therapie unter Nivolumab gegenüber Ipilimumab (30,9 vs 4,6%).	In der Gesamtschau zeigen sich bei den Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) zwischen den Behandlungsarmen. Dagegen zeigt sich ein Nachteil für Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Bewertung der Nebenwirkungen sind die Daten von IMMUNED hilfreich. Hier lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 unter Nivolumab deutlich höher als unter Placebo (25,5 vs 41,1 %). Die Abbruchraten betrugen 3,9 vs 12,5 %.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er fokussiert auf methodische Fragen der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive in dem indirekten Vergleich. Dabei ist es nicht gelungen, die Nebenwirkungen zu vergleichen. Das ist aus klinischer Sicht kritisch, weil insbesondere in der adjuvanten Situation die Beratung der Patient*innen und deren Abwägung von Nutzen versus potenziellem Schaden besonders sorgfältig durchgeführt werden muss. Patientenvertreter waren an der Erstellung des Berichtes nicht beteiligt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zum Vergleich der Nebenwirkungen wird auf die Ausführungen zum Punkt 4.3.2.3 verwiesen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die adjuvante Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [9, 10]. ESMO-MCBS v1.1 für Nivolumab adjuvant: A	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Das Verfahren zur adjuvanten Immuntherapie beim Melanom bringt die in der palliativen Therapiesituation hochwirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie. Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Hier hat sich der Standard in den letzten Jahren geändert. Interferon alpha ist aufgrund der Marktrücknahmen nicht mehr verfügbar. Pembrolizumab ist zugelassen und ergänzt die Option der Immuntherapie. Bei Patient*innen mit BRAF-Mutation ist die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren wirksam und zugelassen. <u>Endpunkte</u> Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt in der Beurteilung der Wirksamkeit adjuvanter Therapiestrategien. Der indirekte Vergleich von Nivolumab versus Placebo über den Brückenkomparator Ipilimumab zeigt eine beeindruckende Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit mit einer Hazard Ratio von 0,54.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Patientenkollektive</u> Die eingeschlossenen Patientenkollektive in den beiden, zur frühen Nutzenbewertung herangezogenen Studien waren nicht identisch: Stadium IIIA, IIIB und IIIC in der Studie CA184-029 (Ipilimumab vs Placebo) gegenüber Stadium IIIB, IIIC, IV in der Studie CA209-238 (Nivolumab vs Ipilimumab). Da in der Studie zu Nivolumab die prognostisch ungünstigere Patientengruppe eingeschlossen wurde, ist der Unterschied gegenüber Placebo umso bemerkenswerter. <u>Nebenwirkungen</u> Die Rate unerwünschter Ereignisse ist in der adjuvanten Situation besonders relevant. Hier unterscheidet sich die Situation der zu diesem Zeitpunkt „gesunden“, symptomfreien und vielleicht bereits geheilten Patient*innen von der Situation symptomatischer Patient*innen in der nicht-kurativen Situation. Deshalb ist insbesondere die Einschätzung der immunvermittelten Nebenwirkungen, einschl. der Fatigue-Symptomatik besonders wichtig. Allerdings ist hier der Brückenkomparator nicht hilfreich. Die Nebenwirkungsrate von Ipilimumab in der Dosierung von 10 mg/kg KG liegt weit über der Nebenwirkungsrate von PD1/PD-L1-Inhibitoren. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von Ipilimumab wurde die Dosierung in späteren Studien auf 3 mg/kg KG gesenkt, in den aktuellen Kombinationsstudien sogar auf 1 mg/kg KG.	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hilfreich ist hier nur der Vergleich mit einem Placebo-Arm, dazu ist die IMMUNED-Studie geeignet. Sie zeigt auch ein realistisches Bild der Abbruchrate mit betrug 3,9 im Placebo vs 12,5% im Nivolumab-Arm. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam, auch in der adjuvanten Therapie. Die Daten zu Nivolumab werden durch die Daten der Studie EORTC 1325 Keynote-054 zum Vergleich von Pembrolizumab vs Placebo bestätigt []. Zusammen mit den Daten zur Wirksamkeit von Dabrafenib + Trametinib in der adjuvanten Therapie des BRAF V600mut Melanoms im Stadium III ergibt sich eine erfreuliche Therapievelfalt. Ergebnisse zum direkten Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen stehen weiterhin aus.	

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile
2. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf
3. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 102:493-501, 2010. DOI: [10.1093/jnci/djq009](https://doi.org/10.1093/jnci/djq009)
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:522-530, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
5. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M et al.: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 377:1824-1835, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1709030](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030)
6. Ascierto PA, del Vecchio M, Mandala M et al.: Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 21:1465-1477, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30494-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30494-0)
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 378:1789-1801, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1802357](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357)
8. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M et al.: Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:643-654, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00065-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00065-6)
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

5.6 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-668)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Nivolumab (OPDIVO®) in der adjuvanten Behandlung des Melanoms vom 29.6.2021 Stellung (Ablauf der Befristung des vormaligen Beschlusses). Die Inzidenz des malignen Melanoms steigt auch in Deutschland weiterhin an. Trotz verstärkter Früherkennungsbemühungen ist die altersstandardisierte Mortalität bislang nicht gesunken. Demographisch bedingt ist in absoluten Zahlen ein steigendes Aufkommen fortgeschritten metastasierter Patienten zu erwarten.{Katalinic, 2015 #32152} Im fernmetastasierten Stadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten bis vor etwa zehn Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit gehörte das metastasierte Melanom zu den aggressiv und zumeist letal verlaufenden Tumorerkrankungen.{Korn, 2008 #28123} Mit der Zulassung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (anti-PD1 und anti-CTLA4-Antikörpern) konnte in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden.{Curti, 2021 #56414} Die anti-PD1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab sind in der jeweiligen Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms bereits länger zugelassen, seit 2016 auch die Kombination von Nivolumab mit dem anti-CTLA4-Antikörper Ipilimumab. Für Patienten mit metastasiertem Melanom mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation konnte das Überleben durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden. Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein Großteil der Patienten mit einem fernmetastasierten Melanom immer noch an der Erkrankung. Daher ergibt sich für Patienten mit erkennbar hohem Risiko einer Fernmetastasierung auch heute noch die Frage nach einer effektiven prophylaktischen (adjuvanten) Therapie.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bis vor wenigen Jahren war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Patienten mit hohem Rezidivrisiko die Behandlung mit Interferon alpha (IFNa). Interferon führt relativ unspezifisch zur einer Aktivierung des Immunsystems, damit potentiell zu Verstärkung einer tumorspezifischen Immunität und damit der Kontrolle oder Eliminierung okkulten Tumorzellen bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Unter den verschiedenen verfügbaren Therapieschemata (Hochdosistherapie, niedrig dosierte subkutane IFN-Therapie) konnte sich nach einer Vielzahl von Studien keine eindeutige Beziehung zwischen Dosis oder Dauer der Therapie und ihrer Wirksamkeit erweisen. Aus verschiedenen Metaanalysen lässt sich ableiten, dass die relative Risikoreduktion für das Auftreten eines Rezidives zwischen 10 und 20 Prozent liegt (Hazard-Ratio grob zwischen 0,8 und 0,9).{Mocellin, 2010 #5612} Die Abwägung zwischen Nutzen einer Interferonbehandlung und deren Nebenwirkungen führte zu einem letztlich nur begrenztem Einsatz dieser Therapie in der adjuvanten Situation.{Harries, 2017 #49639}	
Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms Ipilimumab In einer 2016 publizierten Phase-III-Studie (EORTC-18071 bzw. BMS CA184-029) zum Einsatz des anti-CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab konnte eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit vollständig resezierten lokoregionären Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms (Stadium III) gezeigt werden.{Eggermont, 2016 #37315} 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). Die Hazard-Ratio für das Gesamtüberleben war entsprechend signifikant (HR=0,72; 95%-CI 0,58-0,88), womit Ipilimumab prinzipiell eine erfolgreiche Therapieoption für Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko darstellt. Die Therapie mit Ipilimumab ist jedoch nebenwirkungsreich und in der EORTC-18071 hatten mehr als 50 Prozent der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4), die meisten	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
davon (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. PD-1 Antikörper in der adjuvanten Behandlung 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.{Weber, 2017 #42717} Nach einem Jahr hatten knapp 40 Prozent der Patienten unter Ipilimumab ein Rezidiv erlitten, unter Nivolumab lediglich knapp 30 Prozent der Patienten. Dies entsprach einer signifikanten Hazard-Ratio von 0,65 (95%-CI 0,51-0,83). Wie aus der palliativen Situation gut bekannt, waren die Nebenwirkungen unter Nivolumab überwiegend immunvermittelt, aber deutlich geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab (14% Grad 3/4 versus 46% unter Ipilimumab). Einige Zeit später veröffentlichte Daten zum Einsatz eines weiteren PD1-Antikörpers Pembrolizumab in der adjuvanten Situation bei Hochrisiko-Melanomen zeigte im Vergleich konsistente Ergebnisse.{Eggermont, 2018 #49379} Patienten (n=1.019) mit Melanom im vollständig resezierten Stadium III erhielten für ein Jahr Pembrolizumab alle drei Wochen oder Placebo. Nach einem Jahr betrug die Rezidivrate bei Unbehandelten 39 Prozent gegenüber 25 Prozent unter Pembrolizumab. Die Hazard-Ratio betrug 0,57 (98,4%CI 0,43-0,74). Die Verträglichkeit von Pembrolizumab war vergleichbar mit der Verträglichkeit in der palliativen Situation und sehr ähnlich der von Nivolumab. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse waren überwiegend immunvermittelt (knapp 15% Grad 3/4 Nebenwirkungen) und in 13,8 Prozent Grund für einen Therapieabbruch.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beide PD1-Antikörper Therapien sind zwischenzeitlich zur adjuvanten Behandlung in Europa bzw. Deutschland zugelassen und in die S3-Leitlinie zum Melanom als feste Empfehlung aufgenommen. Kombinierte Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab in der adjuvanten Indikation Um die in der metastasierten Situation erfolgreiche Kombination von Nivolumab und Ipilimumab in der adjuvanten Situation zu prüfen, wurde von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie die Investigatoren-initiierte Studie IMMUNED durchgeführt. Hier wurde die Immuncheckpoint-Kombination in einem adjuvanten Ansatz bei Patienten mit vollständig resezierten Fernmetastasen (Stadium IV) gegenüber einer Placebo-Kontrolle geprüft. {Zimmer, 2020 #56539} Zusätzlich beinhaltete IMMUNED einen Therapiearm mit Nivolumab in der Monotherapie. In der Analyse des primären Endpunktes RFS zeigte sich ein signifikanter Vorteil sowohl der Kombination (HR 0,23; 97·5% CI 0,12–0,45) als auch der Nivolumab-Monotherapie (HR 0,56; 97·5% CI 0,33–0,94) gegenüber Placebo.{Zimmer, 2020 #56539} BRAF-/MEK-Inhibitoren in der adjuvanten Indikation Zu erwähnen ist, dass für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III mit Dabrafenib/Trametinib eine weitere Neuzulassung in der adjuvanten Situation zur Verfügung steht. Auch hier findet sich in der Phase-III-Studie Combi-AD mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens.{Long, 2017 #42718} Nutzen der adjuvanten Therapie aus Sicht der Fachgesellschaft In der Übersicht ergibt sich für die neu zugelassenen adjuvanten Therapien des Melanoms in der Tendenz eine ähnliche Größenordnung der Risikoreduktion mit einer Hazard-Ratio um 0,5 für die genannten Schemata, 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. Ein formaler Vergleich der Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab gegenüber Placebo liegt nicht vor, allerdings kommt der im Dossier von der Firma BMS vorgelegte indirekte Vergleich zu einer geschätzten Hazard-Ratio (HR 0,54 95% CI 0,43-0,69) ähnlicher Größenordnung wie für Pembrolizumab. Damit liegen aktuell damit mehrere Therapieoptionen vor, die für Patienten mit Hochrisiko-melanomen eine erhebliche Verbesserung des rezidivfreien Überlebens bedeuten. Für betroffene Patienten ist dabei die <u>dauerhafte</u> Rezidivfreiheit im Sinne eines kurativen Erfolges von hoher Priorität. Ein entscheidender Punkt der Nutzenbewertung für adjuvante Therapien besteht damit auch in der langfristigen Verbesserung des Gesamtüberlebens der Patienten. In der Langzeitanalyse der Studie Checkmate-029 zeigte sich ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben mit 60% 7-Jahresüberlebensrate nach Ipilimumab gegenüber 51,3% unter Placebo (HR 0,73 [95%-CI 0,60-0,89]){Eggermont, 2019 #56543}. Für die Checkmate-238 liegen noch keine solch langfristigen Nachbeobachtungen vor, Das 4-Jahre-Gesamtüberleben lag in der mit Nivolumab behandelten Gruppe mit 77,9% nicht signifikant höher als das der mit Ipilimumab behandelten Gruppe (76,6%).{Ascierto, 2020 #56530} Für die vergleichbare Behandlung mit Pembrolizumab stehen bislang keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben zur Verfügung. Zum einen beruht dies auf der etwas kürzeren Nachbeobachtungsdauer. Nach einem medianen Follow-up von drei Jahren konnte die signifikante Reduktion des Rezidivrisikos bestätigt werden (HR 0,56; 95% CI, 0,47-0,68), für eine Analyse des Gesamtüberlebens lagen jedoch noch nicht ausreichend viele Ereignisse vor.{Eggermont, 2020 #56520} Das Fehlen aussagekräftiger Daten zum Gesamtüberleben nach adjuvanter Therapie beruht zu wesentlichen Teilen auch auf der Verfügbarkeit wirksamer Therapien in der Rezidiv- bzw. fortgeschritten metastasierten Situation. Hier stellt sich die Frage ob eine spätere Behandlung mit den vergleichbaren Therapiestrategien (Immuncheckpoint- bzw. BRAF/MEK-Inhibition) eventuell den Nachteil einer nicht durchgeführten adjuvanten Therapie (in den Studien z.B. im jeweiligen Placebo-Arm) wieder „auffangen“ könnte.	
---	--

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Auftreten von Fernmetastasen im Verlauf der Erkrankung bedeutet jedoch trotz deutlicher Fortschritte in der systemischen Therapie von Patienten mit fernmetastasiertem Melanom, dass immer noch mehr als die Hälfte dieser Patienten an ihrer Erkrankung versterben werden. Daher wird das fernmetastasenfreie Überleben (distant metastasis free survival; DMFS) vielfach als sinnvoller Surrogatendpunkt für die Gesamtüberlebensprognose propagiert. Nicht zuletzt stellt auch aus Patientensicht das Auftreten einer fernmetastasierten Situation trotz aller berechtigten Aussicht auf Behandlungserfolge ein lebensseinschneidendes und potentiell katastrophales Ereignis dar, dessen Verhinderung per se einen fundamentalen Nutzen ergibt. Das DMFS wurde in den o.g. Studien teilweise präspezifiziert, teilweise post-hoc untersucht. In der EORTC-18071 gab das DMFS ziemlich präzise den Vorteil im Gesamtüberleben für Ipilimumab gegenüber Placebo wider (HR 0,76, 0,64-0,90).{Eggermont, 2019 #56543} Für die Behandlung mit Pembrolizumab konnte in der Keynote-054 nach 3,5 Jahren Follow-up eine DMFS-Rate von 65,3% (Pembrolizumab) gegenüber 49,4% (Placebo) gefunden werden (HR 0,60 [95% CI 0,49-0,73]).{Eggermont, 2021 #56516} Ähnlich konnte für Combi-AD ein DMFS-Vorteil nach 44 Monaten Follow-up mit einer Harzard-Ratio von 0,53 (95% CI, 0,42-0,67) gezeigt werden. Dies korrespondierte mit einem mittels cure-rate-model geschätzten Vorteil in der Heilungsrate von 54% für Dabrafenib/Trametinib gegenüber 37% nach Placebo.{Hauschild, 2018 #49372} Bestätigt wurde der Vorteil durch eine 5-Jahres-Analyse mit einer HR für DMFS von 0,55 (95%-CI 0,44-0,70) zugunsten von Dabrafenib/Trametinib.{Dummer, 2020 #55094} Folgt man dieser Betrachtung so zeigt die Studie Checkmate-238 nach einer Analyse, die auf der ESMO-Konferenz 2020 präsentiert wurde, einen Vorteil im „explorativen Endpunkt“ DMFS nach 48 Monaten von 59% (Nivolumab) gegenüber 53% (Ipilimumab) mit einer Hazard Ratio von 0,79 (95%-CI 0,63-0,99). Im Zusammenhang mit dem o.g. DMFS-Vorteil für	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ipilimumab gegenüber Placebo ergibt sich wiederum ein mit den Daten für Pembrolizumab und Darafenib/Trametinib auch im Ausmaß konsistenter Vorteil für Nivolumab in der adjuvanten Therapie.	
Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab bei Patienten mit Melanom mit hohem Rezidivrisiko folgende Punkte adressieren: 1. die adjuvante Therapie mit Nivolumab bringt einen erheblichen Prognosevorteil für vollständig operierte Melanompatienten mit hohem Rezidivrisiko. 2. das Ausmaß des Prognosevorteils wird durch die indirekte Betrachtung der Ergebnisse der adjuvanten Therapie mit Ipilimumab plausibel abgeschätzt und belegt. 3. Der im Prinzip nachvollziehbare Endpunkt Gesamtüberleben wird durch Entwicklungen in der Therapie des metastasierten Melanoms relevant beeinflusst und macht eine unverzerrte Darstellung im indirekten Vergleich schwierig. Es erscheint sinnvoll, die Verhütung von Fernmetastasen in die Betrachtung des Überlebensvorteils einzubeziehen, da sie in der übergroßen Mehrheit der Fälle die entscheidende Voraussetzung für ein melanomspezifisches Versterben bilden. 4. Potentielle Nebenwirkungen der Therapie stellen in der Abwägung einen vertretbaren Nachteil für betroffene Patienten dar, insbesondere da lebensbedrohliche Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende bleibende Schäden selten sind. In seiner Bewertung schränkt das IQWiG die Gültigkeit des indirekten Vergleichs von Nivolumab zu Nichtbehandlung soweit ein, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen wird. Hierzu nimmt die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie wie folgt Stellung.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11 Tab.3	Das IQWiG formuliert in der Dossierbewertung: <i>Krankheitsstadium IIIB/C und IV:</i> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Aufgrund der o.g. Umstände und des absehbaren Vorteils im Hinblick auf eine verbesserte Heilungsrate muß der Zusatznutzen auch in Abwägung der im Vergleich wenig ausgeprägten therapiebedingten Risiken als mindestens erheblich eingestuft werden	In der Gesamtschau wird für Nivolumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.
S.10	Das IQWiG formuliert in der Dossierbewertung: <i>Eine Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA ist dagegen nicht ausreichend durch Daten gestützt und daher nicht möglich.</i>	
S.11 Tab.3	und entsprechend in der Nutzenbewertung: <i>Zusatznutzen nicht belegt</i>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor allem vor dem Hintergrund, dass in der Klassifikation eine sehr heterogene Durchmischung der jeweiligen klinischen Situationen erfolgen, und des konsistenten Ergebnisses zwischen den Substadien in den übrigen o.g. Studien ist eine generelle Abtrennung von Stadium IIIA nicht sinnvoll. Z.B. werden viele Patienten, die in der 7. Auflage TNM noch als Stadium IIIA klassifiziert wurden, in der aktuellen Auflage (V.8) als Stadium IIIB oder IIIC gruppiert. Andere wiederum würden nach 7. Auflage im Stadium IIIB sein, aktuell aber als IIIA klassifiziert. Eine generelle Abqualifizierung des Zusatznutzens für Patienten im Stadium IIIA ist daher nicht gerechtfertigt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Stadium IIIA: Anhalt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	Vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsstadium IIIB/C und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften, wird es in der vorliegenden spezifischen Bewertungssituation als plausibel angesehen, die Ergebnisse auch auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IIIA und IV zu übertragen.

Literaturverzeichnis

Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nivolumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. August 2021
von 14:01 Uhr bis 14:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Neugebauer

Frau Dr. Kupas

Frau Dr. Jansen

Frau Friedrich

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmende der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma Eisai GmbH:

Herr Mehlig

Frau Dr. Schneider

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:01 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf sie begrüßen zu einer weiteren Anhörung nach § 35a SGB V, und zwar zum Wirkstoff Nivolumab, das ist die Neubewertung nach Fristablauf. Die Nutzenbewertung des IQWiG stammt vom 29. Juni 2021. Für alle, die mich nicht kennen: Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA. Herr Professor Hecken kann heute leider nicht die Sitzung leiten. Ich bin im Unterausschuss Arzneimittel sein Stellvertreter.

Schriftliche Stellungnahmen zum Wirkstoff Nivolumab, als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen indiziert, wurden eingereicht von Bristol-Myers Squibb als pU, Eisai, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und der DGHO sowie des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer müssen wir, weil wir Wortprotokoll führen, auch in dieser Anhörung die Teilnehmerliste feststellen. Vom pU sind anwesend Herr Neugebauer, Frau Dr. Kupas, Frau Dr. Jansen und Frau Friedrich, von der DGHO Herr Professor Wörmann, von der ADO Herr Professor Weichenthal und Herr Professor Gutzmer, von Eisai Herr Mehlig und Frau Dr. Schneider sowie vom vfa Herr Rasch. Seien Sie alle herzlich willkommen.

Wir beginnen wie immer mit der Stellungnahme des pU. Wer macht das von Ihnen? – Herr Neugebauer. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Neugebauer (BMS): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine sehr geehrten Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, hier kurz noch einmal Stellung zu nehmen. Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Bevor ich kurz aus unserer Sicht auf die wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich gern noch meine Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten und Ihre Fragen mit beantworten. Sie hatten es kurz erwähnt, Herr Zahn. Zum einen ist Frau Dr. Kupas da. Sie wird für Methodik und Statistik zuständig sein und wird Ihre Fragen hier beantworten. Frau Dr. Jansen beantwortet gerne Ihre medizinischen Fragen an dieser Stelle. Frau Friedrich wird auf die Fragen zum Dossier eingehen. Mein Name ist Dirk Neugebauer. Ich bin Mitglied der Geschäftsleitung bei Bristol-Myers Squibb und leite den Geschäftsbereich Market Access für Deutschland.

Erlauben Sie mir, nun einige Anmerkungen zu Nivolumab im adjuvanten Melanom und zur Historie zu machen. Wir sind heute nach Ablauf der Befristung zum zweiten Mal in der Nutzenbewertung zu Nivolumab und dieser Therapielinie. Der G-BA hat schon im Jahr 2019 über den Zusatznutzen von Nivolumab im adjuvanten Melanom beschlossen. Damals haben Sie uns im G-BA auf Basis des Vorteils bei den Rezidiven und dem rezidivfreien Überleben einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegeben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beobachtendes Abwarten, für das gesamte Anwendungsgebiet, das heißt für Patienten im Stadium III und IV. Die Nutzenbewertung beruhte damals auf dem indirekten Vergleich zweier Studien, einmal der Studie CA209-238, die Nivolumab gegen Ipilimumab vergleicht, und zum anderen auf der Studie CA184-029, die Ipilimumab gegenüber Placebo bzw. beobachtendes Abwarten vergleicht. Dieser indirekte Vergleich hat aus unserer Sicht eine besonders hohe Aussagesicherheit. Durch die patientenindividuellen Daten beider Studien konnten Operationalisierungen und Analysen der patientenrelevanten Endpunkte in beiden Studien identisch umgesetzt werden, sodass Verzerrungen minimiert werden konnten und ein Zusatznutzen aus unserer Sicht dann auch bei Ihnen abgeleitet wurde. Dieser erste Beschluss wurde zeitlich befristet, da zum damaligen Zeitpunkt, meine Damen und Herren, aus der laufenden Studie CA209-238 unter anderem die Daten zum Gesamtüberleben noch ausstanden. Dieser Befristungsauftrag sind wir nun nachgekommen und haben im Frühjahr dieses Jahres erneut ein Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht, zu der wir heute hier sind und Ihre Fragen beantworten werden.

Wir haben den gerade beschriebenen indirekten Vergleich mit den aktualisierten Daten der Studie zu Nivolumab vs. Ipilimumab neu durchgeführt und um die nun vorliegenden Daten zum Gesamtüberleben ergänzt. Zudem lag nun mit der IMMUNED-Studie als weitere supportive Evidenz eine direkt vergleichende randomisierte Studie von Nivolumab gegenüber Placebo im Krankheitsstadium IV vor. Aus unserer Sicht ist auf dieser Evidenzlage der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten im Anwendungsgebiet nun auch quantifizierbar.

Erstens sehen wir in der längeren Beobachtungszeit einen erheblichen Vorteil im rezidivfreien Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,54 im indirekten Vergleich. Das bedeutet, dass das Risiko zu einem Rezidiv unter der Nivolumab-Therapie um fast die Hälfte gegenüber beobachtendem Abwarten verringert wird.

Zweitens – wenn Sie mir das erlauben – sehen wir nun auch im Gesamtüberleben einen beträchtlichen Vorteil von Nivolumab mit einem Hazard Ratio von 0,62. Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos von fast 40 Prozent. Um dem Einfluss der unterschiedlichen Folgetherapien in beiden Studien Rechnung zu tragen, haben wir diverse Sensitivitätsanalysen mit der Stellungnahme bei Ihnen eingereicht oder nachgereicht. Selbst wenn man für die Patienten mit beobachtendem Abwarten die Überlebenszeit nach dem Rezidiv um 91 Prozent verlängert, zeigt sich noch ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab. Aus unserer Sicht ist damit der Vorteil im Gesamtüberleben robust und, wie wir meinen, auch bewertbar.

Drittens sind aufgrund der Hochwertigkeit des indirekten Vergleiches und der damit erreichten hohen Ergebnissicherheit sowie vergleichbaren Beobachtungsdauer für Nivolumab und Placebo sowie für den Brückenkomparator die Verträglichkeitsendpunkte aus unserer Sicht im indirekten Vergleich bewertbar. Es zeigen sich für die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Analysen aus der supportiven Evidenz der IMMUNED-Studie bestätigen dies noch einmal deutlich in diesem Zusammenhang.

Sehr geehrte Damen und Herren, in der Gesamtschau sehen wir daher einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten im gesamten Anwendungsgebiet auf der Basis der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben und dem rezidivfreien Überleben als gerechtfertigt an. Das haben wir im Dossier, wie es Ihnen sicherlich vorliegt, noch einmal herausgehoben. Wir freuen uns jetzt, Herr Vorsitzender, Herr Zahn, und meine sehr verehrten Damen und Herren, auf die Diskussion mit Ihnen. Es sind sicherlich einige Fragen auch aufgrund der ersten Bewertung durch das IQWiG, die anstehen. Wir hoffen, wir können sie alle zu Ihrer Zufriedenheit beantworten, und freuen uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Neugebauer, für Ihre Ausführungen. – Ich habe gleich zu Beginn zwei Fragen an die Kliniker. Sie führen in Ihren Stellungnahmen aus, dass aufgrund neuer effektiver Therapien im Rezidiv deutlich längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich wären. Wie schätzen Sie die Verzerrung durch diese Folgetherapien im Rezidiv ein, und wie sind die Ergebnisse zu Nivolumab vor diesem Hintergrund einzuordnen?

Das Zweite betrifft die Nebenwirkungen. In Ihrer Stellungnahme gehen sie auf die Relevanz von Nebenwirkungen in der adjuvanten Situation ein. Wie werden aus klinischer Sicht Nebenwirkungen von Nivolumab in der adjuvanten Therapie eingeschätzt?

Das sind die ersten beiden Fragen an die Kliniker. Wer kann dazu von Ihnen Stellung nehmen? – Wer macht den Aufschlag? – Herr Professor Weichenthal, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht teilen wir uns das auf. Dann würde ich zu der Verzerrung und der Situation der Therapien im fortgeschrittenen Setting etwas sagen wollen. Das ist etwas, was in der Bewertung durch das IQWiG und auch in der Ansicht der Gesamtüberlebensdaten eine nicht zu übersehende Rolle spielt. Das heißt, wir haben

tatsächlich heute die Situation, dass Gesamtüberlebensvorteile mit ganz anderen Zeiträumen daherkommen, als das vor zehn Jahren der Fall war. Da haben wir darüber geredet, wie viele Patienten überleben das erste Jahr nach der Stadium-IV-Diagnose oder vielleicht auch das zweite Jahr, und heute reden wir eben über vier, fünf Jahre. Wir sehen das tatsächlich nicht nur in diesem Vergleich, der hier angestellt wird, sondern auch in vielen anderen Studien und auch in der Auswertung von Registerdaten oder dem, was tatsächlich in der Praxis passiert, dass das Überleben insgesamt der Stadium-IV-Patienten deutlich verlängert ist.

Da kommt ein Aspekt zumindest in unserer Stellungnahme mit ins Spiel: dass wir nichtsdestoweniger wissen, dass etwa die Hälfte der Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, mit den heute verfügbaren Optionen am Ende doch ihrer Krankheit erliegen. Deshalb ist für uns – wir haben darauf hingewiesen – die Situation eintretender Fernmetastasierung und deren Verhütung durch die adjuvante Therapie letztendlich ein ganz wichtiger Surrogatparameter für den Nutzen, den die Patienten haben. Das heißt, wenn ich sehe, dass das Auftreten der Fernmetastasen heute Jahre vor dem eigentlichen, natürlich robusten Endpunkt Gesamtüberleben auftritt, dann verdient das schon einmal betrachtet zu werden. Wenn wir uns zum einen die Daten ansehen, wie gut das Auftreten von Fernmetastasen als Marker für das Gesamtüberleben geeignet ist, sehen wir, dass das nach wie vor einigermaßen robust ist. Zum anderen sind da die Daten, die zwar jetzt keinen formalen Vergleich bieten, aber immerhin verfügbar sind, sowohl für Ipilimumab im Vergleich zu Placebo als auch im Hinblick auf Nivolumab und Ipilimumab. Es besteht ein mit dem anderen verfügbaren PD-1-Antikörper Pembrolizumab absolut vergleichbarer Effekt auf das Auftreten von Fernmetastasen. Insofern ist das eine Situation, wo wir sagen müssen, die langfristige Auswirkung auf die Letalität der Erkrankung braucht heute sechs, sieben Jahre, bevor wir dort die Effekte sehen. Das macht das als Endpunkt aber nicht weniger wertvoll. Insofern gemahnen wir da ein bisschen zur Vorsicht, wenn wir das mit Bewertungen vergleichen, die wir vielleicht vor fünf oder sechs Jahren vorgenommen haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Ergänzend dazu Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ich wollte zum zweiten Teil der Frage, den Nebenwirkungen, kommen. Da ist es in der Tat so, dass man das natürlich kritisch mit den Patienten diskutieren muss, was im schlimmsten Fall auftreten kann. Aber dadurch, dass alle Patienten ein relevantes Rezidiv- und Versterberisiko haben, ist die PD-1-Monotherapie für die allermeisten Patienten, wenn man mit denen die Nebenwirkungen und auch Worst-Case-Szenarien bespricht, schon akzeptabel, weil die dauerhaften Nebenwirkungen, die dauerhaften Einschränkungen durch die Therapie nur bei einer kleinen Minderheit von Patienten eintritt, vielleicht 5 bis 10 Prozent, und die meisten Nebenwirkungen nach entsprechendem frühzeitigem Monitoring und dann Therapie reversibel sind. Dass wirklich irreversible Nebenwirkungen eintreten, ist selten. Dieses Risiko akzeptieren die Patienten auch.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Gutzmer. – Weitere Fragen? – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Die Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben sind schon angesprochen worden, und es wurde eindrücklich erläutert, dass sich der Versorgungskontext und die Verfügbarkeit von Folgetherapien deutlich verändert haben. Ich würde kurz gerne auf die Analysen und Details eingehen, die mit der Stellungnahme nachgereicht wurden. Ich möchte deutlich machen, dass diese Analysen auch aus inhaltlicher Sicht nicht verwertbar sind. Zum einen ist der Einfluss der Folgetherapie in diesen Analysen nicht unabhängig von der Studienzugehörigkeit modelliert worden, also, die Studie ist nicht als Faktor in die Analyse eingegangen. Eingegangen ist dann ausschließlich der Punkt „Folgetherapie, ja oder nein“, aber nicht die Art der Folgetherapie. Dann ist in dieser Analyse inhaltlich im Prinzip der Effekt von Ipilimumab in die Placebogruppe übertragen worden, was inhaltlich natürlich auch nicht adäquat ist, weil das ganz andere Patienten sind. Wenn man sich dann auch noch anschaut,

dass die Ergebnisse in der relevanten Teilpopulation in den verschiedenen Sensitivitätsanalysen gar nicht so robust sind, sind diese Analysen aus unserer Sicht nicht verwertbar. Das deckt sich mit den inhaltlichen Anmerkungen, die dazu schon gemacht wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Kupas vom pU.

Frau Dr. Kupas (BMS): Danke für die Ausführungen. Dazu will ich gern etwas sagen. Wir haben in beiden Studien den Ipilimumab-Arm verglichen und haben mit den neuen Folgetherapien den Faktor 1,63 im Überleben nach dem Rezidiv gesehen. Wir haben für die 029er-Studie das Überleben verlängert und haben den indirekten Vergleich nach Bucher gerechnet. Das heißt, in diesem Modell haben wir für beide Studien ein eigenes Hazard Ratio ausgewertet und eine Bucher-Analyse gemacht und sind auf das Hazard Ratio von 0,65 gekommen. Da können wir den Studienfaktor gar nicht mit aufnehmen.

Es ist richtig, dass wir die Art der Folgetherapie nicht aufgenommen haben. Es sind relativ viele verschiedene Folgetherapien. Wir haben aber sonst für sehr viele Einfluss nehmende Faktoren auf das Überleben justiert und haben uns einfach angeschaut, wie es von der alten zur neuen Studie im Ipilimumab-Arm aussieht, und haben auch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen gemacht, wo wir gesehen haben, wir können, wenn wir alle Patienten einschließen, im Placeboarm das Überleben nach dem Rezidiv um 91 Prozent verlängern und sind immer noch signifikant. Deswegen sehen wir die OS-Effekte schon definitiv als gegeben an. Natürlich ist eine Verzerrung drin, weil es eine Modellierung ist. Aber es ist ein sehr robuster Effekt, den wir hier sehen. Bei den Stadium-IIIB/C-Patienten haben wir etwas weniger Patienten. Dadurch sind natürlich auch Konfidenzintervalle breiter, und dadurch ist der Anhebungsfaktor, wo wir die Signifikanz verlieren, etwas kleiner. Aber an sich sind aus unserer Sicht die Effekte sehr robust. Wir denken, das Überleben ist bewertbar. Wir sehen einen Vorteil von Nivolumab. Wir sehen einen erheblichen Vorteil auch beim rezidivfreien Überleben und sehen somit den Zusatznutzen als quantifizierbar an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kupas. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie IMMUNED für die Patienten im Stadium IV.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Die IMMUNED-Studie war eine Investigator Initiated Trial. Das heißt, die haben wir in Deutschland durchgeführt und haben nur Patienten im Stadium IV aufgenommen, die also ein sehr hohes Rezidivrisiko, fast 100 Prozent, haben. Das heißt, da waren Fernmetastasen operiert worden. Die Patienten waren in der Bildgebung tumorfrei. Aber wir wissen alle, dass im Stadium IV, wenn einmal eine Fernmetastasierung aufgetreten ist, wir eine disseminierte Erkrankung haben. Dementsprechend war auch das Rezidivrisiko in dieser Studie: Im Placeboarm haben 90 Prozent der Patienten ein Rezidiv bekommen, im Nivolumab-Arm war es etwa die Hälfte der Patienten, und im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm – es war eine dreiarmlige Studie – waren es etwa 20 Prozent der Patienten. Aus unserer Sicht ist das, auch wenn es eine kleine Fallzahl – es ist auch eine seltene Situation – von gut 50 Patienten pro Arm war, doch eine sehr gute Studie, die eine Aussage liefert. Hier sehen wir, dass die Immuntherapie – bislang haben wir nur das rezidivfreie Überleben – einen sehr starken Effekt hat. Dementsprechend würden wir die für die Diskussion hier als aussagefähig ansehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Gutzmer. – Herr Jantschak, eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Es wurde kritisiert, dass ein Teil der Patienten in dieser Studie möglicherweise untertherapiert war. Die Frage ist: Ist der pharmazeutische Unternehmer – Sie

waren an der Studie beteiligt – auf Sie zugekommen bezüglich der Daten? Dann wäre es theoretisch möglich gewesen, eine Gruppe von Patienten zu selektieren, die dann ganz klar im Anwendungsgebiet liegen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Jantschak. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich will darauf kurz eingehen, denn das ist auch in der Kommentierung durch das IQWiG ein bisschen neben der eigentlichen Relevanz dargestellt. Spielen Sie darauf an, dass ein Teil der Patienten „nur“ bestrahlt war?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ja, genau. Ein Teil der Patienten mit Fernmetastasen wäre mit Placebo theoretisch untertherapiert worden. Das war der Punkt, den das IQWiG – so haben wir es verstanden – kritisiert hat, dass also die Gesamtpopulation, die der pU aus der Veröffentlichung versucht hat zu verargumentieren, dann nicht konkret das Anwendungsgebiet trifft.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist dann ein anderer Aspekt. Man muss sagen, das mag aus der heutigen Sicht so erscheinen, aber wir müssen ganz klar festhalten, dass es eines der Ziele von IMMUNED war, dass wir für diese Stadien in der komplett resektierten Situation praktisch keine Zulassung haben und dass im Grunde, streng genommen, nicht adjuvant zu therapieren der Standard ist. Insofern müsste man die Frage umdrehen: inwieweit nicht die Realversorgungssituation quasi danach ruft, dass diese Patienten eine adäquate Versorgung bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Herr Gutzmer noch einmal dazu.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Man muss das, glaube ich, auch im zeitlichen Rahmen sehen. Als wir die Studie aufgesetzt haben, gab es keine Zulassung für Stadium-IV-Adjuvante beim Melanom. Mit dem Nivolumab hat sich das dann geändert. Das war vor der Studie. Die IMMUNED-Studie hat rekrutiert, und als sich die Rekrutierung dem Ende zuneigte, kam die Zulassung für Nivolumab. Vorher gab es keine zugelassene Therapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Gutzmer. – Weitere Fragen? – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Meine Nachfrage bezieht sich auf die IMMUNED-Einschlusskriterien. Unser Problem war, dass wir dazu sehr wenig Informationen hatten. Die Zulassung, um die es uns jetzt geht, ist nach vollständiger Resektion. In der Zulassungsstudie ist das beispielsweise dadurch, dass negative Schnittränder vorhanden sind, abgebildet. Für uns war es unklar, wie das in dieser Studie operationalisiert worden ist, bzw. wir haben in der Stellungnahme keine weiteren Informationen dazu bekommen. Ich möchte damit klarmachen, was unser Problem an dieser Stelle war. Auch die Nachfrage von Herrn Jantschak bezog sich darauf. Vielleicht kann der pU dazu noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer vom pU möchte? – Bitte schön, Frau Dr. Jansen.

Frau Dr. Jansen (BMS): Ich möchte gerne etwas dazu sagen, wie definiert worden ist, welche Patienten in die IMMUNED-Studie eingeschlossen werden. Es waren in der IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten, die R0-reseziert worden sind. Sie hatten von den 80 Prozent gesprochen, die eine Operation erhalten haben. Jedoch auch die, die zusätzlich eine Strahlentherapie erhalten haben, fallen in das Anwendungsgebiet von Nivolumab, da sie diese Strahlentherapie nicht erhalten haben, weil der Patient nicht tumorfrei war, sondern auf prophylaktischer Basis. Auch in den Leitlinien wird gesagt, dass eine zusätzliche adjuvante Strahlentherapie den Patienten zur Verbesserung der regionalen Tumorkontrolle angeboten werden kann. Somit liegen wir dann über den 80 Prozent.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Jansen. – Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Vieles wurde dazu jetzt schon diskutiert. Die Frage, die ich an Herrn Gutzmer hatte, war, ob sich die Firma bemüht hat, hier noch weitergehende Daten aus dieser Studie zu bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Gutzmer.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ja, wir hatten das im Vorfeld diskutiert. Der Studienleiter war Dirk Schadendorf aus Essen. Soweit ich weiß, gab es einen Kontakt zwischen ihm und BMS, um Daten von IMMUNED, um weitere Auswertungen zu bekommen. Allerdings habe ich das nicht so im Detail verfolgt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Dr. Kupas dazu.

Frau Dr. Kupas (BMS): Dazu kann ich etwas sagen, ich habe nämlich mit Herrn Schadendorf dazu gesprochen. Wir haben erst einmal die Frage geklärt: Sind die Patienten in der Studie überhaupt R0-reseziert, auch die, die bestrahlt wurden? Er hat das bestätigt. Somit haben wir 89 Prozent und 90 Prozent, die komplett reseziert waren und in unser Anwendungsgebiet fallen. Wir haben keine Nachauswertung der Studie machen lassen, weil wir mehr als 80 Prozent der Patienten im Anwendungsgebiet haben, sogar 90 und 89 Prozent.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Kupas. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum Stadium IIIA. Wie sehen Sie hier die Übertragbarkeit der Daten aus dem indirekten Vergleich, wie schätzen Sie das ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Dazu haben wir eine kurze Stellungnahme abgegeben. Die Übertragbarkeit ergibt sich für uns tatsächlich eher aus der Plausibilität einerseits, der Kontinuität dieser Substadien. Um das noch einmal kurz zu skizzieren: In der Situation, als die Studie durchgeführt wurde, war das Stadium IIIA nicht Teil der Studie. Die Patienten mit Stadium IIIB und IIIC unterschieden sich im Wesentlichen durch das Ausmaß, die Zahl der betroffenen Lymphknotenmetastasen. Jetzt fußt unsere Stellungnahme auf einer anderen Situation, die wir haben. Dieses Problem haben wir bei den anderen adjuvanten Verfahren auch gehabt. Mittlerweile hat es eine Revision der AJCC-Stadien-Einteilung gegeben. Wir reden heute darüber, für welche Patienten ein Zusatznutzen besteht und für welche nicht. Das Problem ist, dass der G-BA oder auch das IQWiG in dieser Sprachregelung verständlicherweise nicht auf solche Feinheiten eingehen wollen, wie und nach welcher Revision die Stadieneinteilung erfolgt. Es ist dann aber leider so, dass im Endeffekt ganz unterschiedliche Patienten gemeint sind. Das heißt, wir haben eine ganze Reihe Patienten, die jetzt im Stadium IIIB oder sogar IIIC sind, die unter den Studienbedingungen IIIA gewesen wären. Aber auch den umgekehrten Weg gibt es, also Patienten, die für die Studie und auch unter den Studienbedingungen IIIB gewesen wären, sind heute IIIA. Wenn wir heute eine Aussage zum Nutzen treffen, dann haben wir nur zwei Möglichkeiten. Wir können sagen, wie das in anderen Verfahren auch gewesen ist, wo zum Beispiel im Stadium IIIA nur Patienten mit einem bestimmten Ausmaß der Mikrometastasierung eingeschlossen waren: „Wir können uns diese Feinheiten in der Praxis letztendlich nicht zu eigen machen“ und sagen, das ist eine Zulassung für das Stadium III. So ähnlich ist es hier. Dadurch, dass es zu einer Durchmischung in beide Richtungen gekommen ist, glaube ich nicht, dass man das Stadium IIIA abgrenzen kann. Denn es sind auch Patienten enthalten, die vorher Stadium IIIB waren. Insofern war unser Petitum, einfach zu sagen: Plausiblerweise ergibt sich für das Stadium IIIA ein Zusatznutzen. Auf den Boden der Daten können wir ihn natürlich nicht quantifizieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Haben Sie eine ergänzende Frage, Herr Jantschak? Ich glaube, das ist umfassend beantworten. – Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Es geht in eine ähnliche Richtung wie die Frage eben. Ich komme zurück auf die IMMUNED-Studie, in der nur Stadium-IV-Patienten eingeschlossen waren. Wie sehen Sie das da mit der Übertragbarkeit auf mögliche andere Stadien? Sie haben ausgeführt, wie schlecht die Prognose ist usw., im Placeboarm, glaube ich, über 90 Prozent. Wie sehen Sie das da beim Stadium IV?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es bezieht sich immer noch auf die vorherige Frage. Wenn Herr Gutzmer etwas zu IMMUNED sagen könnte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann machen wir es so. – Herr Gutzmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Wir sehen letztendlich einen Effekt dieser Therapie in allen Stadien. Je größer das Rezidivrisiko ist und je früher die Rezidive auftreten – in der IMMUNED-Studie im Stadium IV – desto früher sieht man den Effekt. Wir haben auch die Studien mit dem Stadium IIB und IIC, also wo keine Metastasierung, aber dicke Primärtumore vorlagen. Da erwarten wir die ersten Daten auf dem ESMO-Kongress im September. Auch da ist zu erwarten, dass wir einen Effekt sehen. Der immunologische Effekt ist da. Es wäre nicht plausibel, wenn er auf bestimmte Stadien begrenzt wäre. Natürlich geht er von IIIA bis IV und wahrscheinlich auch im Stadium II. Das wird jetzt nachgewiesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Gutzmer. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch eine Ergänzung zu dem, was gerade dazu gesagt worden ist. Insgesamt ist von einem Kontinuum auszugehen und nicht davon, dass irgendwo ein Stopp ist. Vielmehr gibt es andere Risikofaktoren über das hinaus, was in den Stadien gerade erfasst wird. Sie erinnern sich vielleicht an die Daten zu den BRAF-Inhibitoren. Da war in den Studien IIIA drin. Dadurch überlappt sich das jetzt.

Vielleicht einen Punkt noch, der für uns wichtig ist. Ja, es geht um Gesamtüberlebenszeit. Aber: Kein Rezidiv zu erleben, ist für den Patienten ein Gewinn. Das ist nicht nur ein Surrogatparameter für Gesamtüberleben. Kein Rezidiv zu haben und nicht mehr mit Metastasen leben zu müssen, selbst wenn man heute sagen kann, damit kann man länger leben, ist ein Wert für sich alleine. Das heißt, wir legen schon großen Wert darauf, dass nicht nur Overall Survival als Endpunkt gewertet wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal hat sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich fühle mich zu einer Wortmeldung genötigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, sehr gut.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Als ich von einem „Surrogatparameter“ gesprochen habe, habe ich das tatsächlich als einen Aspekt gemeint. Wir reden beim Melanom hier über Rezidivfreiheit. Deshalb nenne ich den etwas besonderen Endpunkt beim Melanom: Fernmetastasenfreiheit. Wenn ich Fernmetastasen bei einem Patienten diagnostiziere, ist das ein tief einschneidendes Lebensereignis. Das heißt, wir müssen mit dem Patienten darüber reden, dass er eventuell in absehbarer Zeit nicht mehr lebt. Insofern möchte ich das nur unterstreichen: Das nicht zu erleben, ist ein Nutzen, ganz klar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich nach 35 Minuten diese Befragung beenden wollen und dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, diese halbstündige Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Herr Neugebauer, ich nehme an, dass Sie das machen werden.

Herr Neugebauer (BMS): Herr Vorsitzender, Herr Zahn, gerne. Ich hoffe, wir konnten Ihnen die Fragen, die aufgetreten sind, so weit beantworten. Wir konnten das unterstreichen, was ich in meinem Eingangsstatement kurz erläutert habe. Ansonsten habe ich keine weiteren Fragen und bedanke mich für die Zeit und für die gute Diskussion bei Ihnen. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Neugebauer. – Sie können selbstverständlich sicher sein, dass diese Diskussion in die weitere Beratung des Unterausschusses einfließt. Wir kommen damit zum Schluss dieser Anhörung. Ich möchte aber nicht enden, ohne mich bei den Teilnehmern herzlich zu bedanken. Das gilt insbesondere für die Kliniker, die uns hier mit Wort und Rat immer zur Seite stehen.

Diese Anhörung ist jetzt beendet.

Schluss der Anhörung: 14:37 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: 2020-B-129 Nivolumab

Stand: Juli 2020

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

Nivolumab [zur adjuvanten Behandlung des Melanoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Radiotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: – Pembrolizumab: Beschluss vom 19. September 2019 – Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019 – 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Dabrafenib in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	<u>Malignes Melanom</u> Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Melanom</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).
Trametinib L01XE2 Mekinist®	<u>Adjuvante Melanom-Behandlung</u> Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-129 (Nivolumab)

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

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

1 Indikation

Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Melanom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.05.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

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

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2019 [6,7].

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

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [5].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beobachtendes Abwarten

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- Dabrafenib in combination with trametinib in the adjuvant setting

Komparator:

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

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

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

Qualität der Studien:

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

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

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

Studienergebnisse:

COMBI-AD trial: dabrafenib plus trametinib vs Placebo

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

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

Harms Outcomes

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

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

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

HRQOL

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

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

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

Fragestellung

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

Methodik

PICO

Patient Population	Intervention	Appropriate Comparators*	Outcomes
Stage III melanoma patients following resection and in the re-treatment of patients upon loco-regional or distant recurrence more than 6 months following a completed adjuvant course of pembrolizumab Subgroups: • Stage of disease • ECOG performance status • Recurrence (distant vs local) • BRAF mutation status • Brain metastases⁵	Pembrolizumab monotherapy, 200 mg every 3 weeks for a total of 18 administrations (~1 year)	<u>PD-1 inhibitor:</u> • Nivolumab <u>BRAF and MEK inhibitors:</u> • Dabrafenib and trametinib <u>Other:</u> • Interferon alfa • Observation	<u>Primary</u> • OS • RFS • HRQoL <u>Secondary</u> • ORR** • DOR** • DCR** • PFS** • DMFS <u>Safety</u> • AEs • SAEs • WDAEs • Immune-related AEs • Dose adjustment, interruption and/or discontinuation • Time to discontinuation • Percent who completed treatment

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

KEYNOTE 054: Pembrolizumab vs Placebo

RFS und AE:

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

Quality of Life

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

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

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

Treatment	Baseline		Week 48		Change from Baseline at Week 48		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) [†]	
Pembrolizumab	488	77.13 (18.027)	382	75.76 (18.842)	508	-2.45 (-4.36, -0.53)	
Placebo	481	76.80 (17.871)	326	77.04 (18.982)	498	-0.35 (-2.38, 1.68)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means (95% CI)		p-Value
Pembrolizumab vs. Placebo					-2.09 (-4.60, 0.41)		0.101
[†] Based on cLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by study visit interaction, stratification factors stage (IIIA [>1 mm metastasis] vs. IIIB vs. IIIC 1-3 nodes vs. IIIC ≥ 4 nodes) as indicated at randomization as covariates.							
For baseline and Week 48, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects with data available for analysis. (Database Cutoff Date: 02OCT2017)							

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Lorenzi M et al., 2019 [9].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

NMA-spezifische Angaben

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

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials

Charakteristika der Studien:

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

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

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

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

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

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

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

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

Direkte Vergleiche

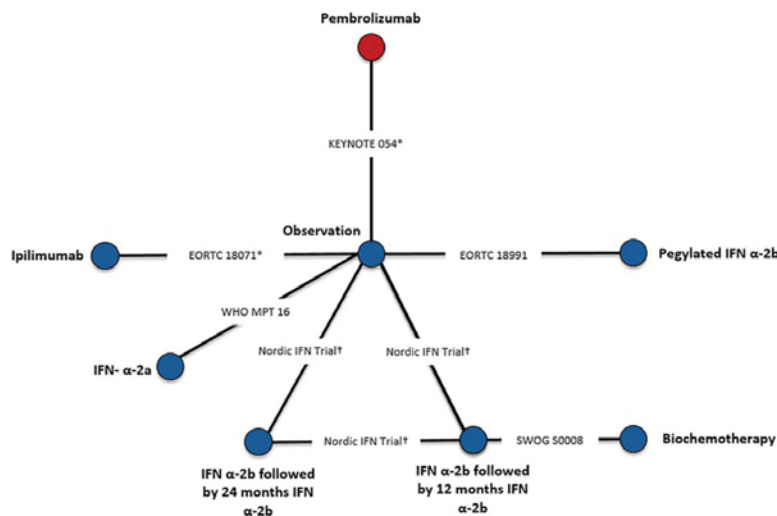
keine Angaben

NMA

Evidenzbasis/Netzwerkgeometrie

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

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



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

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

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

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

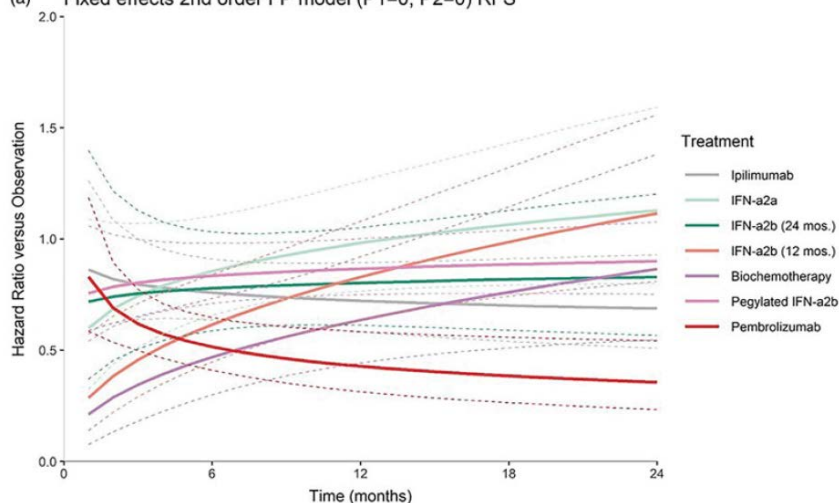


Figure 3a. Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in Stage III melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting second order fractional polynomial model, ($p_1=0$, $p_2=0$)

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

Months	HR vs observation (95% CrI)						
	Pembrolizumab	Ipilimumab	Biochemotherapy	Interferon- 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.

Subgroup BRAF+ (3 studies)

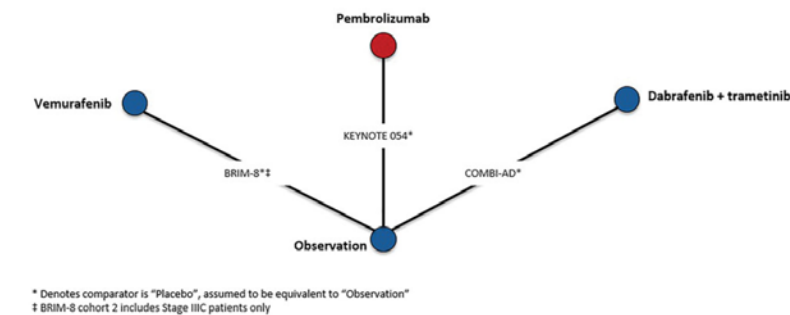


Figure 2. Network of evidence for recurrence-free survival, BRAF+ sub-group.

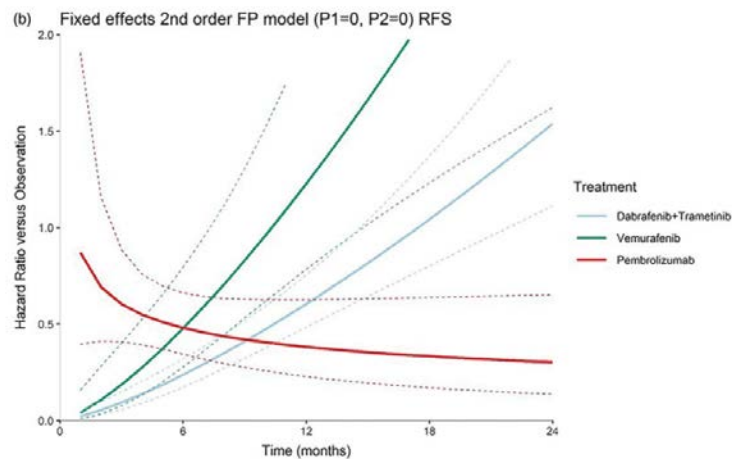


Figure 3b. Results of fixed-effects time-varying hazards network meta-analyses for recurrence-free survival in BRAF+ melanoma patients with treatment effects as hazard ratio over time relative to observation under the best-fitting 2nd order fractional polynomial model ($p_1=0$, $p_2=0$).

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

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

*Statistically significant results

Anmerkung/Fazit der Autoren

Limitations

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

Conclusion

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

Kommentare zum Review

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

3.4 Leitlinien

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der S3-Leitlinie Melanom ist es, den onkologisch tätigen Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung von geeigneten Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge des kutanen Melanoms zur Verfügung zu stellen. Die systematische Darstellung von Studienergebnissen hinsichtlich Nutzen und Risiken soll Ärzte wie auch Patienten in der Entscheidungsfindung unterstützen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

6.3 Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie

6.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Zur Verbesserung der Tumorkontrolle der Lymphknotenstation sollte eine postoperative adjuvante Radiotherapie bei Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien durchgeführt werden: • 3 befallene Lymphknoten, • Kapseldurchbruch, • Lymphknotenmetastase > 3 cm, • Lymphogenes Rezidiv	
Level of Evidence 1b	De-Novo-Recherche: [371-384]	
	Konsensstärke: 76%	

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: [371-384]	
	Konsensstärke: 100%	

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

...

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

Referenzen

371. Agrawal, S., et al., The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer*, 2009. 115(24): p. 5836-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19701906>
372. Bibault, J.E., et al., Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. 2011, BioMed Central Ltd. (34 - 42 Cleveland Street, London W1T 4LB, United Kingdom): United Kingdom. <http://www.ro-journal.com/content/6/1/12>;
373. Creagan, E.T., et al., Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer*, 1978. 42(5): p. 2206-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035662>
374. Gojkovic-Horvat, A., et al., Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(1): p. 310-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22035662>
375. Hamming-Vrieze, O., et al., Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009. 135(8): p. 795-800. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687401>
376. Moncrieff, M.D., et al., Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol*, 2008. 15(11): p. 3022-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18958539>
377. O'Brien, C.J., et al., Adjuvant radiotherapy following neck dissection and parotidectomy for metastatic malignant melanoma. *Head Neck*, 1997. 19(7): p. 589-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323147>
378. Shen, P., L.A. Wanek, and D.L. Morton, Is adjuvant radiotherapy necessary after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Annals of surgical oncology*, 2000. 7(8): p. 554-9; discussion 560-1.
379. Stojan, P., et al., Melanoma metastases to the neck nodes: role of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010. 77(4): p. 1039-45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910139>
380. Barbour, S., et al., Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable? *Ann Surg Oncol*, 2015. 22(12): p. 4052-9.
381. Danish, H.H., et al., The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res*, 2016. 26(6): p. 595-603.
382. Henderson, M.A., et al., Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(9): p. 1049-60.
383. Mendenhall, W.M., et al., Surgery and adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma considered high-risk for local-regional recurrence. *Am J Otolaryngol*, 2013. 34(4): p. 320-2.
384. Pinkham, M.B., et al., Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 86(4): p. 702-8.

6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

6.4.1. Adjuvante Therapie im Stadium II

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: [388, 389]	
	Konsensstärke: 93,8%	

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

6.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Level of Evidence 1a	De-novo-Recherche: [390-396]	
	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: [390-395, 397]	
	Konsensstärke: 89,5%	

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

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

Insgesamt liegen zehn systematische Reviews vor, die abhängig vom Publikationsdatum und gewählten Einschlusskriterien unterschiedliche Studien ausgewertet haben. In den aktuellen Metaanalysen ergaben sich bei Berücksichtigung aller, jedoch hinsichtlich eingeschlossener Patientenpopulation und Dosierungsschemata sehr heterogener Studien, übereinstimmend ein signifikanter, wenn auch kleiner Vorteil für das Gesamtüberleben und ein signifikanter Vorteil für das progressionsfreie Überleben [390, 392, 396, 402].

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

Zusammenfassend zeigen alle Interferon-alpha Studien zusammen bei einer Patienten-zahl von über 10000 einen kleinen, aber signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben und einen signifikanten Vorteil für das rezidivfreie Überleben der mit Interferon-alpha behandelten Patienten. Bis jetzt konnte für kein Interferon Schema gegenüber einem anderen Interferon Schema eine klare signifikante Überlegenheit weder im progressions-freien noch im Gesamtüberleben gezeigt werden. Bezüglich des Ansprechens von Patienten auf eine adjuvante Interferontherapie in niedrigeren Krankheitsstadien sind noch nicht genügend Daten für eine Empfehlung vorhanden. Jedoch ist eine Interferonbehandlung unterhalb des Stadium IIA nicht sinnvoll.

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

Referenzen

- 388. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*, 1998. 351(9120): p. 1905-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>
- 389. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1425-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>
- 390. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212434>
- 391. Lens, M.B. and M. Dawes, Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1818-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919239>
- 392. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(7): p. 493-501. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179267>
- 393. Pirard, D., et al., Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*, 2004. 208(1): p. 43-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730236>
- 394. Verma, S., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1431-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511841>

395. Wheatley, K., et al., Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*, 2003. 29(4): p. 241-252.
396. Ives, N.J., et al., Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 82: p. 171-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>
397. Eggermont, A.M., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1845-1855.
398. Garbe, C., et al., Adjuvant low-dose interferon alpha 2a with or without dacarbazine compared with surgery alone: a prospective-randomized phase III DeCOG trial in melanoma patients with regional lymph node metastasis. *Ann Oncol*, 2008. 19(6): p. 1195-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281266>
399. Kirkwood, J.M., et al., Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol*, 1996. 14(1): p. 7-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558223>
400. Hansson, J., et al., Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(2): p. 144-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256809>
401. Eggermont, A.M., et al., Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9633): p. 117-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620949>
402. Mocellin, S., et al., Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 6: p. Cd008955.

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

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad 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: [408, 409]	
	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: [410]	
	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: [409]	
	Konsensstärke: 100,0%	

6.4.2.1. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

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

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

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

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

6.4.2.2. Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren

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

Adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib

...

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

Referenzen

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

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

6.4.5. Lebensqualität unter einer adjuvanten Therapie

6.38.	Evidenzbasiertes Statement	neu 2019
Level of Evidence 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: [422-434]	
	Konsensstärke: 100%	

Referenzen

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

7. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

7.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

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%	

F. Meier, C. Garbe

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

Referenzen

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

10. Mukosale Melanome

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

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

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

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

Eine große Metaanalyse von 12 retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 1.593 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs ergab signifikant weniger lokoregionäre Rezidive in der Kohorte mit postoperativer Strahlentherapie im Vergleich mit Patienten, die nicht postoperativ bestrahlt wurden (HR, 0.51; 95% CI, 0.35-0.76; $p = 0.155$). Die Studie fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen bezüglich des Gesamtüberlebens (HR, 1.07; 95% CI, 0.95-1.2; $p = 0.903$) [858]. Auch Wushou et al. kommen in ihrer Metaanalyse von acht retrospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 423 Patienten mit mukosalen Melanomen des Kopf-Hals-Bereichs zum Ergebnis, dass eine adjuvante Strahlentherapie die lokoregionäre Tumorkontrolle verbessern kann. Die Studie konnte eine positive Assoziation zwischen adjuvanter Strahlentherapie und lokoregionäre Rezidiven nachweisen (OR, 0.36; 95% CI, 0.22-0.60; $p = 0.000$). Im Hinblick auf das 3- und 5-Jahres-Gesamtüberleben zeigte sich hingegen keine positive Assoziation (OS 3 Jahre, OR = 1.41, 95% CI = 0.94-2.09, $P = 0.093$; OS 5 Jahre OR = 1.06, 95% CI = 0.70-1.61, $P = 0.161$) [857].

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

Referenzen

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

858. Li, W., et al., Evaluation of the prognostic impact of postoperative adjuvant radiotherapy on head and neck mucosal melanoma: a meta-analysis. BMC Cancer, 2015. 15: p. 758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490539>

Petrella TM et al., 2020 [10].

Cancer Care Ontario

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

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

LoE / GoR

- nicht vergeben

Cutaneous Melanoma

Recommendation 1

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

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

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

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

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

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

A combined indirect analysis of patients staged iiib and iiic from CheckMate 238 and EORTC 18071 (abstract only³⁰) reported an 18-month RFS of 70.7% for nivolumab, 54.1% for ipilimumab, and 41.8% for placebo. The keynote-054 trial²⁹ reported an 18-month RFS of 71.4% for pembrolizumab compared with 53.2% for placebo. Grade 3 or greater AES occurred in 14.7% compared with 3.4% of patients; 1 death occurred in the pembrolizumab arm.

The combi-ad t rial^{33,34} found that combination dabrafenib–trametinib in patients with BRAF V600E or V600K mutations was associated with improved RFS at all time points, the 4-year RFS being 54% compared with 38% (placebo). Benefit was found for all subgroups⁴³. The trial included some stage iiia patients (those with nodal metastases larger than 1 mm); for that group, the 4-year DFS was 69% compared with 62% (HR: 0.58; 95% ci: 0.32 to 1.06). At 3 years, OS

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

set in the protocol.

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

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

Recommendation 3

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

Qualifying Statements : The EORTC 18081 trial (see NCT01502696 at <https://ClinicalTrials.gov/>) comparing pegylated IFN- α 2b for 2 years with observation in ulcerated stage II melanoma had an estimated completion date in April 2019. That trial might confirm the results of the International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group IPD meta-analysis²⁰, which suggested that IFN- α is of benefit in ulcerated melanoma. Interferon might have a limited role in high-risk patients not eligible for other treatments.

Key Evidence: The Cochrane meta-analysis²¹ included 18 RCTs involving 10,499 patients and compared HD-IFN- α with observation or any other treatment in patients with regional lymph node metastasis (and undergoing radical lymph node dissection) or with a tumour thickness greater

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

The International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group²⁰ conducted an IPD meta-analysis comparing IFN- α with no IFN- α (observation only) in high-risk melanoma. It included fifteen IFN- α trials involving 7744 patients. Individual patient data were available from eleven of those trials (5861 patients), and summary data from the remaining trials were used. Administration of IFN- α was associated with a significant improvement in event-free survival [EFS (HR: 0.86; 95% ci: 0.81 to 0.91; $p < 0.00001$)] and OS (HR: 0.90; 95% ci: 0.85 to 0.97; $p = 0.003$). For trials providing IPD, the 5-year OS was 49.1% with IFN- α compared with 46.1% without; the 10-year OS was 39.9% compared with 37.1%; the 5-year EFS was 37.8% compared with 34.3%;

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

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

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

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

Mucosal Melanoma

Recommendation 5

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

Qualifying Statements: Mutation characterization is required before targeted agents are considered. Compared with cutaneous melanoma, mucosal melanoma has a different origin and spectrum of mutations. BRAF mutations are less common than they are in cutaneous melanoma, and therefore inhibitors are of little value in unselected patients. KIT mutations are more prevalent in mucosal melanoma, and inhibitors such as imatinib appear to be of value in advanced melanoma with KIT mutation⁴⁷; however, no trials of the adjuvant use of kit inhibitors were found.

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

There might be a role for chemotherapy, but evidence is not sufficient to make a recommendation at this time. Adjuvant treatment of mucosal melanoma with HD-IFN- α 2b compared with temozolomide–cisplatin was studied in a phase II trial⁴⁸ in patients with stages II and III mucosal melanoma and in a subsequent phase III trial⁴⁹ in patients with stages I–III mucosal melanoma, reported only in abstract form³⁵. The phase II study found that temozolomide–cisplatin resulted in a better OS and DFS than did HD-IFN- α 2b or placebo. A follow-up phase III study confirmed the benefit of temozolomide–cisplatin compared with HD-IFN- α 2b. The available evidence is limited because of a lack of full publication and inconsistency with studies in metastatic melanoma⁴⁹.

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

that nivolumab–ipilimumab had greater efficacy than either nivolumab monotherapy or ipilimumab monotherapy (objective response rate: 37.1% vs. 23.3% vs. 8.3%), but with a much greater rate of grades 3–4 AES (40% vs. 8% vs. not stated). Compared with ipilimumab alone, pfs was better with nivolumab–ipilimumab (HR: 0.35; 95% ci: 0.19 to 0.64) and with nivolumab alone (HR: 0.62; 95% ci: 0.39 to 0.98). A post hoc analysis of patients with advanced mucosal melanoma in the keynote-001, -002, and -006 trials reported that pembrolizumab provided a durable tumour response⁵¹.

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

Referenzen

20. Ives NJ, Eggermont AMM, Bufalino R, et al. on behalf of the International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;82:171–83.
21. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;:CD008955.
27. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–35.
28. Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (nivo) versus ipilimumab (ipi) after complete resection of stage III/IV melanoma: updated results from a phase III trial (CheckMate 238) [abstract 9502]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9502; cited 11 January 2020]
29. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789–801.
30. Shoushtari AN, Freeman ML, Betts KA, et al. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as an adjuvant therapy for resected melanoma [abstract 9593]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9593; cited 11 January 2020]
31. Freeman ML, Shoushtari AN, Betts KA, et al. Assessing the value of nivolumab (nivo) versus placebo (pbo) and ipilimumab (ipi) as adjuvant therapy for resected melanoma [abstract 9594]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9594; cited 11 January 2020]
32. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. on behalf of the brim8 investigators. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation–positive melanoma (brim8): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:510–20.
33. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1813–23.
34. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer followup confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600–mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36:3441–9.
35. Lian B, Cui C, Song X, et al. Phase III randomized, multicenter trial comparing high-dose IFN-α2b with temozolomide plus cisplatin as adjuvant therapy for resected mucosal melanoma [abstract 9589]. *J Clin Oncol* 2018;36:. [Available online at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9589; cited 11 January 2020]
43. Schadendorf D, Dummer R, Hauschild A, et al. Association between baseline disease characteristics and relapse-free survival (RFS) in patients (pts) with BRAF V600–mutant resected stage III melanoma treated with adjuvant dabrafenib (d) + trametinib (t) or placebo (pbo) [abstract 9582]. *J Clin Oncol* 2019;37:. [Available online at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9582; cited 11 January 2020]
47. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31:3182–90.
48. Lian B, Si L, Cui C, et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN-α2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:4488–98.
49. Tyrrell H, Payne M. Combating mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag* 2018;5:MMT11.
50. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2017;35:226–35.
51. Hamid O, Robert C, Ribas A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of keynote-001, 002, 006. *Br J Cancer* 2018;119:670–4.

Seth R et al., 2020 [12].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

addresses four clinical questions:

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

Type of Recommendation	Definition
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) criteria⁸ unless otherwise noted.

Empfehlungen bezüglich Frage 2

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

Recommendation 2.1

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

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

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

Recommendation 2.2

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

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

Literature review and analysis. One meta-analysis¹³ and 14 randomized trials in stage III melanoma were identified where BRAF mutation status was not an eligibility requirement.

Three investigated different monoclonal antibody therapies versus observation/placebo: EORTC 18071,³⁰⁻³² AVAST-M,^{34,35} and EORTC 1325/Keynote 054.³³ Of these, one (EORTC 18071) found significant improvements in RFS and OS for the CTLA4-blocking antibody ipilimumab versus placebo (RFS: HR, 0.76; 95% CI, 0.64 to 0.89; P < .001; OS: HR, 0.72; 95% CI, 0.58 to 0.88; P < .001), and one (EORTC 1325/Keynote 054) found significant improvements

in RFS for the PD1-blocking antibody pembrolizumab versus placebo (RFS: HR, 0.57; 98.4%CI, 0.43 to 0.74; P < .001). The remaining trial (AVAST-M) found no improvement for bevacizumab versus observation. One trial, Checkmate 238,³⁶ found that nivolumab had significantly improved RFS compared with ipilimumab (RFS:HR, 0.65; 97.56%CI, 0.51 to 0.83; P < .001).

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

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

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

Clinical interpretation. While the Suciú et al¹³ metaanalysis did demonstrate significant benefits in terms of RFS and OS for IFN compared with observation, these benefits were limited when compared with more recently available agents, and the Expert Panel believes that the benefits are outweighed by the known toxicity of IFN (Data Supplement Table 5). The results of trials of different forms of IFN (eg, high dose) were not interpretable and did not lead to any new recommendation. Therefore, the Expert Panel determined that IFN could not be recommended. The EORTC 18071 study found ipilimumab to be superior to placebo in terms of RFS and OS. However, Checkmate 238 found nivolumab superior to ipilimumab with regard to RFS and with lower toxicity. Given these data, adjuvant ipilimumab can no longer be recommended as the preferred form of adjuvant immunotherapy. Nivolumab is recommended on the basis of the Checkmate 238 trial results.

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

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

Recommendation 2.3

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

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

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

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

Literature review and analysis. In addition to the trials mentioned for Recommendation 2.2, all of which included patients with BRAF-mutant melanoma, a trial (COMBIAD³⁷) of dabrafenib plus trametinib versus placebo was conducted specifically in patients with BRAF V600 E/K mutations. This trial found significant improvement in RFS (HR, 0.47; 95% CI, 0.39 to 0.58; $P < .001$) and OS (HR, 0.57; 95% CI, 0.42 to 0.79; $P = .0006$), with a minimum of 3 years of follow-up. Patients with stage III disease with microscopic sentinel nodal metastases, 1 mm were not included in the COMBI-AD trial. Subgroup analyses in the pembrolizumab Keynote 054 and nivolumab Checkmate 238 trials of patients with resected melanoma found similar benefits for those with wild-type or BRAF V600 E/K-mutant disease.

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

Recommendation 2.4

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

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

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

Recommendation 2.5

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

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

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

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

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

Referenzen aus Leitlinien

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

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

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

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

GoR

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

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

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

Referenzen aus Leitlinien

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

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

Cutaneous melanoma: A national clinical guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

Empfehlungen

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

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

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

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

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

(A number of well-designed trials of adjuvant immunotherapy (including ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab) are ongoing.) **(1++)**

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

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

:

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
2	melanom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(skin* or cutaneous):ti (Word variations have been searched)
4	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplasm* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.05.2020

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.05.2020

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

Referenzen

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

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

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

2020-B-129

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

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

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

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

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

Literatur (1-4)

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

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

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

2020-B-129

Kontakt Daten

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

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

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

Zusammenfassung

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

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

Interferon-Präparate wurden zwischenzeitlich vom Markt genommen.

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

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

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

Kontakt Daten <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
Wie aus der palliativen Situation gut bekannt, waren die Nebenwirkungen der PD1-Antikörper überwiegend immunvermittelt, aber deutlich geringer ausgeprägt als unter Ipilimumab (14% Grad 3/4 für Nivolumab bzw. knapp 15% für Pembrolizumab versus 46% unter Ipilimumab). Beide PD1-Antikörper Therapien sind zwischenzeitlich zur adjuvanten Behandlung in Europa bzw. Deutschland zugelassen und Gegenstand einer Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Melanom. Für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III wurde die prospektiv randomisierte, doppelblinde Studie Combi-AD durchgeführt. Es wurden 870 Patienten im vollständig resezierten Stadium III (lokoregionäre lymphogene Metastasierung) eingeschlossen und einer 1-jährigen Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib sowie dem MEK-Inhibitor Trametinib oder einer Doppelplacebobehandlung zugeordnet. Primärer Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, das fernmetastasenfreie Überleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Ergebnisse wurden aufgrund einer unerwartet niedrigen Ereignisrate nach Absprache mit den Behörden in Abweichung vom ursprünglichen Protokoll vorzeitig nach einer neu festgelegten Frist erstmals evaluiert und publiziert. Hier findet sich mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens sowie mit einer Hazard-Ratio von 0,57 (0,42-0,79) auch ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben [9] Im September 2018 erfolgte die Zulassung für Dabrafenib/Trametinib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600-Mutation nach vollständiger Resektion. Die Ergebnisse einer weiter fortgeschrittenen Analyse (Stichtag 30.4.2018) wurden kürzlich publiziert und konnten die primäre Analyse im wesentlichen bestätigen. Es wurden aktualisierte Daten zu den 3- und 4-Jahres-RFS-Raten mit 59% (95% VB 55%-64%) bzw. 54% (49%-59%) im DT-Arm und 40% (35%-45%) und 38% (34%-44%) im Placebo-Arm berichtet.[10] Im Überblick ergibt sich folgende Studiendatenlage:

Kontakt Daten						
<i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i>						
<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i>						
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>						
Indikation gemäß Beratungsantrag						
Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.						
	CM238		COMBI-AD		KN054	
Patient Population	Completely resected stage IIIB / C or IV melanoma		Completely resected, BRAF V600E/K - positive stage IIIA / B / C melanoma		Completely resected stage IIIA / B / C melanoma	
Therapie	Nivo	Ipi	Dab/Tram	Placebo	Pembro	Placebo
N	453	453	438	432	514	505
RFS HR	0.65 (97.56% CI: 0.51-0.83), P<0.0001		0.47 (95% CI: 0.39-0.58), P<0.001		0.57 (98.4% CI: 0.43-0.74), P<0.001	
12-m RFS Rate, %	71	61	88	56	75	61
18-m RFS Rate, %	66	53	N/A	N/A	71	53
36-m OS Rate, %	N/A	N/A	86	77	N/A	N/A
Grad 3-5 ADR, %	14	46	31	5	15	3
Abbruch wg AE, %	10	43	26	3	14	2
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 Patienten mit Hochrisikomelanomen eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Therapiealternativen gibt es für Patienten nach vollständiger Resektion von Lymphknoten- oder anderen Metastasen des Melanoms in mehrerer Hinsicht. 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						

Kontakt Daten <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
sowohl für Pembrolizumab als auch für Dabrafenib/Trametinib explizit das Stadium III, d.h. komplett resezierte lokoregionäre Metastasen (Lymphknoten, Haut, Unterhaut) in der Zulassung genannt ist. In der klinischen Praxis stellen Patienten mit komplett resezierten Fernmetastasen allerdings eine Minderheit darstellen (18 % in der Checkmate 238 Studie).[7] A) Immuntherapie bei Patienten ohne BRAF-Mutation Es sind zwei anti-PD1-Antikörper in dieser Indikation zugelassen, die sich jedoch im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht wesentlich unterscheiden. Ein weiterer Aspekt ist, dass beide Antikörper wiederum in verschiedenen Dosierungsschemata für die gleiche Indikation Verwendung finden: • 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 Für beide Antikörper gibt es mittlerweile jeweils zwei körperlgegewichtsunabhängige Dosierungen. • 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. Belegbare Unterschiede in Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit sind derzeit nicht bekannt. Damit richten sich Therapieentscheidungen auch auf die engmaschigere Betreuung der Patienten einerseits (2 bzw. 3 wöchige Schemata) bzw. für manche Patienten bequemere längere Intervalle (4 bzw. 6 Wochen Abstand). B) Immuntherapie oder zielgerichtete Therapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation Zum einen besteht die Möglichkeit einer adjuvanten Immuntherapie mit einem PD1-Antikörper. Hier wiederum stehen mit den Antikörpern Pembrolizumab sowie Nivolumab zwei zugelassene Alternativen zur Verfügung, die auch bei Patienten ohne BRAF-Mutation eingesetzt werden können. Alternativ gibt es für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Melanom zusätzlich die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit der Kombination des BRAf-Inhibitors Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib. Damit ist der BRAF-Mutationsstatus grundsätzlich ein Kriterium, das in den Behandlungsentscheidungen insofern regelhaft Berücksichtigung findet, als dass Patienten mit einer BRAF-Mutation regelhaft beide Therapieoptionen (zielgerichtete und Immuntherapie) angeboten werden. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt hier „Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.“ Im Kontext mit der generellen Empfehlung „Patienten im AJCC 2017

Kontakt Daten <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
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 Patienten unter Umständen relevanter Unterschied besteht darin, dass die zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib und Trametinib eine orale Behandlung darstellt, ohne die Notwendigkeit für die Infusionen, wie sie bei der Immuntherapie erforderlich sind, Praxis oder Klinik aufsuchen zu müssen. 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-Inhibitorthherapie 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] 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] 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.

Kontakt Daten <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.
Zusammenfassend stellen alle drei neu zugelassenen adjuvanten Therapieformen einen gebräuchlichen Standard in der adjuvanten Therapie für Patienten mit komplett resezierten Metastasen eines malignen Melanoms dar. Für Patienten mit BRAF-V600-Mutationen legen vorläufige Registerdaten eine ausgeglichene Verteilung zwischen Immuntherapie und zielgerichteter Therapie mit Dabrafenib/Trametinib nahe. 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. 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.

Kontakt Daten <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen.