



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2023-B-207 Tebentafusp**

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

### Tebentafusp

#### [Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen 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.

- Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- transarterielle (Chemo-) Embolisation (TACE)
- eine transarterielle Radioembolisation (SIRT)

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 für das metastasierte Melanom:**

- Binimetinib (Kombination mit Encorafenib): Beschluss vom 22. März 2019
- Cobimetinib (Kombination mit Vemurafenib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 2. Juni 2016
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016 (3. April 2014)
- Dabrafenib (Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016
- Encorafenib (Kombination mit Binimetinib): Beschluss vom 22. März 2019
- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2018
- Ipilimumab: Beschluss vom 7. April 2016 (2. August 2012)
- Ipilimumab (Erstlinie): Beschluss vom 7. April 2016 (5. Juni 2014)
- Ipilimumab (Kombination mit Nivolumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- Ipilimumab ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre): Beschluss vom 2. August 2018
- Nivolumab: Beschluss vom 15. Dezember 2016 (7. Januar 2016)
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018 (7. Dezember 2017, 15. Dezember 2016)
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 19. Januar 2023, 15. Dezember 2016

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

**Tebentafusp**

**[Behandlung des inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tebentafusp: Beschluss vom 20. Oktober 2022</li><li>- Trametinib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016</li><li>- Vemurafenib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 6. März 2014</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tebentafusp L01XX75 Kimmtrak	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.
Binimetinib L01EE03 Mektovi	Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Cobimetinib L01EE02 Cotellic	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dabrafenib L01EC02 Tafinlar	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Encorafenib L01EC03 Braftovi	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
Nivolumab L01FF01 Opdivo	OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.
Talimogen laherparepvec L01XX51 Imlygic	Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.
Tebentafusp L01XX75 Kimmtrak	Tebentafusp wird angewendet als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
Trametinib L01EE01 Mekinist	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Vemurafenib L01EC01 Zelboraf	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-207 (Tebentafusp)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 1. September 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	confidence interval
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA-A*02:01	Human Leukocyte Antigen- A*02:01
HR	Hazard Ratio
ICIs	immune checkpoint inhibitors
LoE	Level of Evidence
mUM	metastatic Uveal Melanoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	overall survival
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

- Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A\*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom

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

## 2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.08.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 693 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Zur Fragestellung konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Pham JP et al., 2023 [3,4].

Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

What is the efficacy and safety of immune checkpoint inhibition in treating metastatic uveal melanoma?

#### Methodik

##### Population:

- Patients with metastatic uveal melanoma who are 18years of age or older

##### Intervention:

- Immune checkpoint inhibitors (PD-1, PD-L1 or CTLA-4 inhibitors; as mono- or combination therapy)

##### Komparator:

- Usual care; previous benchmarks for Meta-analyses

##### Endpunkte:

- Main outcome: Overall survival (OS)
- Additional outcome(s): Progression free survival (PFS); objective response rates (ORR; complete response, partial response, disease control rate, duration of response); adverse event rate (AER)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- inception to the 30th of June 2022

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- National Institute of Health quality assessment tool for observational and interventional studies (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>)

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 (11 prospective, 13 retrospective)

##### Charakteristika der Population/Studien:

- 968 individuals
- 28 ICI treatment lines: anti-CTLA4 (n = 7; 245 patients), anti-PD(L)1 (n = 13; 408 patients) combined anti-CTLA4/anti-PD1 (n = 8; 315 patients)

- treatment groups were evenly balanced with respect to sex (male: 49 to 51 percent), presence of liver metastases (90 to 91 Percent) and baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0-1: 90 to 95 percent)
- more treatment-naïve patients received dual ICIs (72 vs. 37% for anti-PD(L)1 vs. 15% for anti-CTLA4, chi-squared  $P < 0.001$ )
- fewer patients with elevated lactate dehydrogenase (LDH) received anti-CTLA4 plus anti-PD1 had (32 vs. 60% for anti-PD(L)1 vs. 48% for anti-CTLA4, chi-squared  $P < 0.001$ )

#### Qualität der Studien:

- poor-quality = 2 → excluded from meta-analysis due to high risk of bias
- fair quality  $n = 11$
- good quality  $n = 12$
- unclear  $n = 1$

#### Studienergebnisse:

- Median OS: 11,5 months overall (95 % CI 9,5 – 13,8)
  - 8,0 months for anti-CTLA4 (95 % CI 5,5 – 9,9)
  - 11,7 months for anti-PD(L)1 (95 % CI 9,0 – 14,0)
  - 16,0 months for ipilimumab plus anti-PD1 (95 % CI 11,5 – 17,7) ( $p < 0,001$ )
- Median PFS: 3,0 months overall (95 % CI 2,9 – 3,1)
- Pooled ORR: 9,2 % overall (95 % CI 7,2 – 11,8)
  - 4,1 % for anti-CTLA4 (95 % CI 2,1 – 7,7)
  - 7,1 % for anti-PD(L)1 (95 % CI 4,5 – 10,9)
  - 13,5 % for anti-CTLA4 plus anti-PD1 (95 % CI 10,0 – 18,0)
- Overall AER
  - 64,5 % for anti-CTLA4 (95 % CI 50 – 76,  $I^2 = 24 \%$ ,  $p = 0,27$ )
  - 50,2 % for anti-PD(L)1 (95 % CI 28 – 72,  $I^2 = 79 \%$ ,  $p < 0,01$ )
  - 85,8 % for combined anti-CTLA4/anti-PD1 (95 % CI 20 – 99,  $I^2 = 89 \%$ ,  $p < 0,01$ ) ( $p = 0,08$ )
  - common all-grade toxicities: diarrhoea, rash and thyroiditis
- Overall rate for grade 3 or above: 19,9 % (95 % CI 14 – 28,  $I^2 = 78 \%$ ,  $p < 0,01$ )
  - 17,5 % for anti-CTLA4 (95 % CI 7 – 37,  $I^2 = 77 \%$ ,  $p < 0,01$ )
  - 13,2 % for anti-PD(L)1 (95 % CI 10 – 17,  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,74$ )
  - 33,9 % for anti-CTLA4 plus anti-PD1 (95 % CI 18 – 54,  $I^2 = 75 \%$ ,  $p < 0,01$ ) ( $p < 0,01$ )
  - common grade 3 and above AE: hepatitis and diarrhoea – affecting approximately 21 and 8 % of patients respectively, treated with anti-CTLA4 plus anti-PD1
  - no deaths secondary to adverse events reported

#### **Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

ICIs have limited efficacy in mUM and a recommendation for their use must consider the balance of benefit and risk for individual patients if no other options are available. Further biomarker profiling studies may be helpful in assessing which patients will benefit from ICIs, in particular the addition of ipilimumab to anti-PD1 therapy.

*Kommentare zum Review: -*

---

**Rodriguez-Vidal C et al., 2020 [6].**

Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review

**Fragestellung**

More than 50% of patients with uveal melanoma end up developing metastases. Currently, there is no standard first-line treatment that facilitates proper management of the metastatic disease.

**Methodik**

A systematic review of the last 40 years in PubMed with an exhaustive and strict selection of studies was conducted, in which the unit of measurement was overall survival (OS) expressed in Kaplan-Meier curves or numerically.

**Ergebnisse**

After the selection process, 110 articles were included. Regional therapies, such as intra-arterial liver chemotherapy (OS: 2, 9-22 months), isolated liver perfusion (OS: 9, 6-27, 4 months), or selective internal radiation therapy (OS: 18 months in monotherapy and 26 months in combination with other therapies) showed some superiority when compared to systemic therapies, such as chemotherapy (OS: 4, 6-17 months), immunotherapy (OS: 5-19, 1 month), immunosuppression (OS: 11 months), or targeted therapy (OS: 6-12 months), without being significant.

**Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

The results of this review suggest that there are no important differences in OS when comparing the different current treatment modalities. Most of the differences found seem to be explained by the heterogeneity of the different studies and the presence of biases in their design, rather than actual extensions of patient survival.

*Kommentare zum Review: Die Arbeit wurde von der Leitliniengruppe Nathan P et al, 2022 (siehe unten) berücksichtigt. Hier nur die Zusammenfassung extrahiert.*

---

**Rantala ES et al., 2019 [5].**

Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We aimed to advance interpretation of OS as an outcome by pooling peer-reviewed data.

**Methodik**

The design is a systematic review and meta-analysis. We searched PubMed from 1 January 1980, to 29 March 2017, for articles reporting patient-level survival in Kaplan-Meier or numerical form. We digitized survival graphs, pooled individual survival times, calculated median OS by treatment modality, and compared each modality by the log-rank test and Cox regression using conventional chemotherapy (CHT) as a reference.

**Ergebnisse**

Individual-level data were obtained from 78 articles with 2494 patients. The median OS across all treatment modalities was 1.07 years (range: 0.59-2.50 years). Pooled OS reported after isolated hepatic perfusion [median OS: 1.34 years; hazard ratio (HR): 0.92, 95% confidence interval (CI): 0.87-0.97,  $P = 0.0040$ ], immunoembolization (median OS: 1.63; HR: 0.97, 95% CI: 0.95-1.00,  $P = 0.0080$ ), and surgery (median OS: 1.43; HR: 0.94, 95% CI: 0.92-0.96,  $P < 0.0001$ ) was longer, and after checkpoint inhibitor shorter (median OS: 0.59; HR: 1.13, 95% CI: 1.06-1.20,  $P < 0.0001$ ) than after CHT (median OS: 0.91 years), but subject to identifiable confounding factors. OS following other modalities did not differ from CHT. Reported OS was unassociated with the decade of publication, but depended on the percentage of first-line treated patients.

**Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

Our results suggest no clinically significant difference in OS by treatment modality or decade. Most of the difference in reported OS likely is attributable to surveillance, selection, and publication bias rather than treatment-related prolongation. Our pooled data provide benchmarks for future trials.

*Kommentare zum Review: Die Arbeit wurde von der Leitliniengruppe Nathan P et al, 2022 (siehe unten) berücksichtigt. Hier nur die Zusammenfassung extrahiert.*

---

**Steeb T et al., 2018 [8].**

How to MEK the best of uveal melanoma: A systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma

**Fragestellung**

The aim of this systematic review was to summarise the current evidence on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic UM.

**Methodik**

We performed a systematic literature search in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library CENTRAL from 1946 through 17 April 2018. Abstracts of oncologic conferences, trial registers and reference lists were handsearched for relevant publications. The risk of bias was assessed with the Cochrane Risk of Bias Tool.

**Ergebnisse**

Of 590 records identified, six studies met the eligibility criteria and were included in the qualitative synthesis. Data were available for selumetinib ± dacarbazine (n = 3), trametinib ± AKT inhibitor (n = 2) and binimetinib plus sotrastaurin (n = 1) from three open-label phase II, two open-label phase I and one placebo-controlled phase III trial. The overall response rate was available in five studies and ranged from 0 to 14% with an average of 2.5%. The median progression-free survival ranged from 3.1 weeks to 16 weeks. Data on overall survival and 1-year survival rates were not consistently reported. Severe treatment-related adverse events were observed most commonly for the combination use of selumetinib plus dacarbazine (62%) and binimetinib plus sotrastaurin (75%).

**Anmerkung/Fazit der Arbeitsgruppe**

UM is little responsive to MEK inhibition, regardless of the inhibiting agent and combination partner. Our results do not support the use of MEK inhibitors in UM. Novel treatment options are urgently needed in this patient population.

*Kommentare zum Review: Die Arbeit wurde von der Leitliniengruppe Nathan P et al, 2022 (siehe unten) berücksichtigt. Hier nur die Zusammenfassung extrahiert.*

### 3.3 Leitlinien

---

**Seth R, et al. 2022 [7].**

*American Society for Clinical Oncology (ASCO)*

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die Melanom-Leitlinie ist als Reaktion auf die Zulassung von Tebentafusp schnell aktualisiert.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Gremium aus internationalen Vertretungen der medizinischen und chirurgischen Onkologie und je einer Person für die Dermatologie, die Patientenvertretung und die methodische Beratung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- informelle Konsensusprozesse beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Juni 2019 (Ende des letzten Suchzeitraumes der ursprünglichen Leitlinie) bis 7. März 2022

##### LoE/GoR

- GRADE

##### Sonstige methodische Hinweise

- nur die Empfehlung 4.1 in der ursprünglichen Leitlinie aktualisiert

#### **UPDATED RECOMMENDATIONS**

##### Recommendation 4.1.1 (strong)

Previously untreated HLA-A\*02:01-positive patients with metastatic uveal melanoma should be offered tebentafusp (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate)

##### Recommendation 4.1.2 (not applicable)

For all patients with uveal melanoma other than those addressed by Recommendation 4.1.1, no recommendation for or against any specific systemic therapy may be made at this time. Patients should be offered or referred for enrollment in clinical trials where possible (Type: No recommendation; Evidence quality: Low)

Referenzen aus Leitlinien

Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al: Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 385:1196-1206, 2021

Backgroundinfos aus Leitlinien (CLINICAL INTERPRETATION): Tebentafusp in previously untreated HLA-A\*02:01-positive patients with metastatic uveal melanoma is associated with a statistically significant increase in 1-year OS and 6-month PFS. Although the frequency of grade 3 and 4 adverse events is substantial with tebentafusp, toxicity becomes more manageable with time and does not outweigh the observed benefits. The higher disease control rate with tebentafusp compared with the control arm may be responsible for the improved landmark PFS and improved OS in this study despite the low objective response rate. Further study is needed to understand the relationship between clinical benefit and tumor response with tebentafusp or similar agents in advanced uveal melanoma.



---

**Nathan P, et al. 2022 [2].**

*Melanoma Focus (Wohltätigkeitsorganisation in Großbritannien)*

Uveal melanoma: full guideline

### **Zielsetzung/Fragestellung**

The main aim of the 2022 Update was to identify the areas where there has been new evidence published leading to revision requirements of the recommendations, to review this evidence and to alter the recommendations, as necessary.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Gremium aus Vertretungen der medizinischen und klinischen Onkologie und je einer Person für die Radiologie, die Patientenvertretung und das Projektmanagement;
- Interessen dargelegt, Umgang mit Konflikten nicht dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit erklärt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- informelle Konsensusprozesse 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:

- 2014 (Ende der letzten Recherche) bis Juli 2019

#### LoE/GoR

- unklar

#### Sonstige methodische Hinweise

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit nicht eindeutig, Extraktionstabellen nach dem Vorbild vom NICE im Anhang, kritische Bewertung nicht eindeutig nachvollziehbar, Methoden vom NICE anerkannt
- teilweise Aktualisierung der Leitlinien von 2015

## **4.5 Metastatic disease**

### **4.5.1 Metastatic disease - Systemic treatment [2022]**

#### Recommendation 53

Pending licencing and availability consider offering tebentafusp to HLA-A\*02:01 positive fit patients with metastatic disease. [2022]

#### Recommendation 54

Patients should be considered for clinical trials wherever possible and be informed of available trial options at other centres. [2022]

#### Recommendation 55

Patients with good performance status (PS 0-2) who decline trials or for whom no suitable clinical trials are available should be offered systemic treatments and managed in specialist centres with appropriate oncology expertise in uveal melanoma. [2022]

### Recommendation 56

Specialist centres should be involved in treatment decisions and review, but a patient may prefer to receive supportive care and systemic treatment locally if possible. [2022]

### Recommendation 57

Systemic immune checkpoint inhibitors (ICI) can be considered in the absence of relevant clinical trials. Without clear evidence of superiority, treatment decisions between single agent and combination ICI require careful discussion regarding the risk of significant toxicity and modest potential additional benefits. [2022]

### Recommendation 58

For patients with liver only or liver predominant disease, local or locoregional therapy may also be considered (see Section 4.5.3)

### Recommendation 59

Chemotherapy has limited, if any, efficacy in uveal melanoma, and as such should only be used in the absence of other options and with full discussion of risks and impact on quality of life [2022]

### Recommendation 60

Targeted therapy should only be used in the context of a clinical trial. [2022]

#### Referenzen aus Leitlinien

##### Multiple agent studies

Itchins (2017) A multireferral centre retrospective cohort analysis on the experience in treatment of metastatic uveal melanoma and utilization of sequential liver-directed treatment and immunotherapy

Jochems (2019) Metastatic Uveal Melanoma: Treatment Strategies and Survival-Results from the Dutch Melanoma Treatment Registry

Khoja (2019) Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study

Lane (2018) Survival rates in patients after treatment for metastasis from uveal melanoma

Moser (2015) The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma

Nicholas (2018) Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: The Princess Margaret Cancer Centre experience

Rantala (2019) Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis

Rodriguez-Vidal (2021) Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review

Seedor (2020) An Outcome Assessment of a Single Institution's Longitudinal Experience with Uveal Melanoma Patients with Liver Metastasis

##### Chemotherapy

Lee (2015) Results of a Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Docetaxel and Carboplatin in Metastatic Malignant Melanoma Patients Who Failed First-Line Therapy Containing Dacarbazine

Peuker (2018) Retrospective analysis of the treatment of metastatic uveal melanoma comparing systemic chemotherapy and transarterial chemoembolization

Sacco (2013) Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma (review of published abstract and unpublished manuscript provided by author)

Schinzari (2017) Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: a single institution phase II study

##### Targetted treatment

Caravajal (2014) Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial

Luke (2020) Randomized Phase II Trial and Tumor Mutational Spectrum Analysis from Cabozantinib versus Chemotherapy in Metastatic Uveal Melanoma (Alliance A091201)

Nathan (2019) SELPAC: a 3 arm randomised phase II study of the MEK inhibitor selumetinib alone or in combination with paclitaxel (PT) in metastatic uveal melanoma (UM)

Piperno-Neumann (2020) Genomic Profiling of Metastatic Uveal Melanoma and Clinical Results of a Phase I Study of the Protein Kinase C Inhibitor AEB071.

Steeb (2018) How to MEK the best of uveal melanoma: A systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma.

Sacco (2013) Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma

Scheulen (2017) STREAM: a randomized discontinuation, blinded, placebo-controlled phase II study of sorafenib (S) treatment of chemo-naïve patients (pts) with metastatic uveal melanoma (MUM)

Immune checkpoint inhibitors

Heppt (2017) Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review

Kottschade (2016) The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma

Mignard (2018) Efficacy of Immunotherapy in patients with metastatic mucosal or uveal melanoma

Nathan (2019) Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172)

Heppt (2017) Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/CTLA-4 inhibition

Koch (2021) Immune Checkpoint Blockade for Metastatic Uveal Melanoma: Patterns of Response and Survival According to the Presence of Hepatic and Extrahepatic Metastasis

Najjar (2020) Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study

Pelster (2021) Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study

Piulats (2021) Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402)

Zimmer (2015) Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma

Tebentafusp

Hassel (2021) Phase 3 randomised trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first-line metastatic uveal melanoma

Nathan (2021) Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2021 Sep 23 [cited 2021 Dec 7];385(13):1196–206.

Sacco (2020) A Phase 2 multi-centre study of the safety and efficacy of tebentafusp in patients with metastatic uveal melanoma (IMCgp100-102)

Backgroundinfos aus Leitlinien:

Evidence statements

- There is no robust evidence to support an improvement in survival with cytotoxic chemotherapy.
- Studies of selumetinib (or other MEK inhibitors) either as monotherapy or in various combinations suggest low activity in metastatic UM.
- Similarly, sunitinib, cabozantinib, sorafenib and other targeted agents have not demonstrated clinical efficacy in clinical trials.
- Response rates to immune checkpoint inhibitors are low; ~5% for single agent therapy and in the region of 12-18% for combination; however, this is possibly not fully representative of clinical benefit.
- Immune checkpoint inhibitors have been used a default standard of care in contemporary clinical trials; however, their activity has never been compared to placebo or no treatment.
- Adoptive T cell therapy has shown activity in a single-phase II trial but randomised or other confirmatory data are not available.
- Tebentafusp has demonstrated improved survival in the first line setting in a randomised phase III trial, as well as prolonged survival in a separate single arm study in the second+ line, compared to historical controls.
- Tebentafusp only has activity in patients with the HLA-A\*02:01 genotype.

Discussion of the evidence to recommendations

- There was extensive discussion amongst the group over the lack of comparative data between single agent and combination checkpoint inhibitor treatment. It was felt that patients considering combination treatment should be counselled as to the possible small increase in overall survival in the context of a significant difference in toxicity profile.
- The group discussed the challenges around interpreting the tebentafusp data randomised against single agent investigator's choice therapy (predominantly single agent pembrolizumab) together with single arm studies of combination ipilimumab and nivolumab. The group felt that on level of evidence then randomised phase III data showing a survival advantage over alternative active treatment gave the most robust results.

### **4.5.3 The loco-regional management of hepatic predominant metastatic disease [2022]**

#### Recommendation 63

For patients with technically resectable disease, assessment for hepatic resection should be offered where complete macroscopic clearance (RO) can be achieved. [2022]

#### Recommendation 64

Patient selection to ensure complete macroscopic clearance is important to exclude surgery without benefit, including consideration of early interval imaging in order to exclude rapidly emerging disease. Patient selection should consider these criteria:

- The extent of liver involved with tumour
- No more than one site of extra-hepatic disease which is either stable or with an alternative treatment strategy for that site
- ECOG PS  $\geq$  1
- Functionally significant underlying liver disease [2022]

#### Recommendation 65

Laparoscopic assessment should be performed in patients with radiologically resectable liver metastases, as many of these patients will have a miliary pattern of disease. [2022]

#### Recommendation 66

Liver directed and/or systemic treatments should be considered in selected patients with liver dominant disease where resection is not suitable. [2022]

#### Referenzen aus Leitlinien

Artzner (2019) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: a single center experience.

Broman (2019) Intra-arterial perfusion-based therapies for regionally metastatic cutaneous and uveal melanoma.

Carling (2015) Transarterial Chemoembolization of Liver Metastases from Uveal Melanoma Using Irinotecan-Loaded Beads: Treatment Response and Complications

Eichler (2014) MR-guided laser induced thermotherapy (LITT) in patients with liver metastases of uveal melanoma

Eldredge-Hindy (2016) Yttrium-90 microsphere brachytherapy for liver metastases from uveal melanoma: clinical outcomes and the predictive value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

Gomez (2014) The Liverpool Uveal Melanoma Liver Metastases Pathway: Outcome following liver resection

Gonsalves (2019) A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis.

Gonsalves (2015) Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Chemoembolization With 1,3-Bis-(2-Chloroethyl)-1-Nitrosourea.

Hand (2020) Metastatic uveal melanoma: A valid indication for liver resection.

Karydis (2016) Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma.

Levey (2020) Predictors of Overall and Progression-Free Survival in Patients with Ocular Melanoma Metastatic to the Liver Undergoing Y90 Radioembolization.

Leyvraz (2014) Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial

Meijer (2021) Percutaneous Hepatic Perfusion with Melphalan in Patients with Unresectable Ocular Melanoma Metastases Confined to the Liver: A Prospective Phase II Study

Olofsson (2014) Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit

Reddy (2014) Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases.

Rowcroft (2020) Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases.

Schönfeld (2020) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion is effective in patients with ocular melanoma and cholangiocarcinoma.

Seedor (2020) An Outcome Assessment of a Single Institution's Longitudinal Experience with Uveal Melanoma Patients with Liver Metastasis.

Servois (2019) Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors

Shibayama (2017) Efficacy and toxicity of transarterial chemo- embolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population

Valpione (2015) A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments

Valsecchi (2015) Double-blinded, randomized phase II study using embolization with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in uveal melanoma with hepatic metastases

Vogl (2017) Percutaneous isolated hepatic perfusion as a treatment for isolated hepatic metastases of uveal melanoma: patient outcome and safety in a multi-centre study.

White (2016) Recurrence and survival outcomes after percutaneous thermal ablation of oligometastatic melanoma

Zager (2021) Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases: Preliminary results of FOCUS (PHP-OCM-301/301A) phase III trial

Zager (2012) Chemosaturation therapy with percutaneous hepatic perfusions of melphalan versus standard of care in patients with hepatic metastases from melanoma: a randomized multicenter phase 3 study.

Backgroundinfos aus Leitlinien:

Evidence statements

- In selected patients, liver resection with the aim of macroscopic clearance may be associated with longer survival than patients who do not undergo surgery.
- There is no evidence of survival benefit to support hepatic de-bulking surgery.
- Regional liver directed treatments (PHP/IHP, SIRT, TACE, IE) can reduce measurable tumour burden. In the absence of randomised data there may be improved outcomes in selected patients compared with historical controls.

Discussion of the evidence to recommendations

The GDG found it difficult to compare the studies as treatment was delivered at different times in terms of diagnosis and progression of liver metastases as well as lines of prior therapy. The discussion was focussed on determining whether

1. there was any difference between therapies
2. there was a particular patient group that may benefit.

Unfortunately, the evidence as published does not allow a clear distinction between therapies but with the caveat of data quality, PHP and SIRT were found to have the longest OS outcomes of the liver directed therapies. In terms of patient selection, the group concluded that surgery should only be considered if macroscopic clearance was possible with no extra hepatic disease and that for liver directed treatments should be considered for less than 50% liver involvement with metastatic disease, with minimal extra hepatic disease.

---

**Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team. 2021 [1].**

Alberta Health Services

Uveal melanoma

**Zielsetzung/Fragestellung**

How should uveal melanoma, including patients who experience metastatic or recurrent disease, be managed?

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Gremium aus Vertretungen der chirurgischen und medizinischen Onkologie, Radioonkologie, Dermatologie, Krankenpflege, Pathologie, Pharmazie und methodischer Beratung, ohne Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und Finanzierung dargelegt, Umgang mit Konflikten und Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz dargelegt, systematische Bewertung unklar;
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2014 through 2021 March

LoE

- I - Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
- II - Small, randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III - Prospective cohort studies
- IV - Retrospective cohort studies or case-control studies
- V - Studies without control group, case reports, expert opinion

GoR

- A - Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
- B - Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
- C - Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
- D - Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally, not recommended
- E - Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

### Sonstige methodische Hinweise

- Ursprüngliche Leitlinie vom Juli 2014, Überarbeitung im Mai 2021

### **Management of Patients with Metastatic Disease and High-Risk Patients**

#### Recommendation 2 (Strength of Recommendation: see below)

Systemic therapy for the management of metastases:

- When possible, enrollment in a clinical trial is recommended.
- A phase III clinical trial comparing treatment with tebentafusp against investigator's choice chemo-/immunotherapy in advanced uveal melanoma patients with positive HLA-A\*02:01 haplotype achieved its primary end point of OS in the intent-to-treat population with a hazard ratio (HR) of 0.51 (95% CI, 0.36-0.71;  $p < 0.0001$ ), favouring tebentafusp over investigator's choice of therapy (1-year OS 73 vs 59% median OS 22 vs 16 months) (Level of Evidence: I<sup>20</sup>, Strength of Recommendation: A)
- A prospective, non-comparative phase II clinical trial demonstrated an overall response rate (ORR) of 18% and a median OS of 19.1 months in a cohort of patients treated with the combination of ipilimumab and nivolumab. (Level of Evidence: ipilimumab and nivolumab II<sup>77</sup>, Strength of Recommendation: B)
- Objective tumour responses have been documented with the use of pembrolizumab and nivolumab as monotherapy. (Level of Evidence: pembrolizumab III<sup>78</sup> nivolumab II<sup>79</sup>, Strength of Recommendation: B)
- Outside of a clinical trial, the routine use of palliative cytotoxic chemotherapy is not recommended; the use of chemotherapy for the treatment of patients with metastatic ocular melanoma is associated with very low objective response rates and has never been shown to extend OS. (Level of Evidence: I<sup>80, 81</sup> II<sup>82-98</sup>, Strength of Recommendation: D)

#### Recommendation 4 (Strength of Recommendation: C)

Ablative techniques (i.e., thermoablation, radioembolization) are used in the setting of metastatic uveal melanoma, with higher-quality evidence in support of radioembolization. (Level of Evidence: II<sup>102</sup> IV<sup>103</sup> V<sup>104, 105</sup>)

#### Referenzen aus Leitlinien

20. Immunocore's tebentafusp granted Breakthrough Therapy Designation for unresectable or metastatic uveal melanoma from FDA. 2021. Accessed March 1, 2021. <https://www.immunocore.com/news/immunocores-tebentafusp-granted-breakthrough-therapy-designation-unresectable-or-metastatic-uveal-melanoma-fda>
77. Pelster MS, et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. Feb 20 2021;39(6):599-607.
78. Rossi E, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. Jul 2019;68(7):1179-1185.
79. Nomura M, et al. Multicenter prospective phase II trial of nivolumab in patients with unresectable or metastatic mucosal melanoma. *Int J Clin Oncol*. May 2020;25(5):972-977.
80. Carvajal RD, et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. Apr 20 2018;36(12):1232-1239.
81. Leyvraz S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. Mar 2014;25(3):742-746.
82. Bhatia S, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512. *PLoS One*. 2012;7(11):e48787.
83. Mahipal A, et al. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Dec 2012;22(6):440-6.
84. Homsy J, et al. Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Dec 2010;20(6):507-10.
85. Huppert PE, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol*. Jun 2010;74(3):e38-44.

86. Fiorentini G, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. Jan-Feb 2009;23(1):131-7.
87. O'Neill PA, et al. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Jun 2006;16(3):245-8.
88. Schmidt-Hieber M, et al. A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Dec 2004;14(6):439-42.
89. Schmittel A, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol*. Dec 2006;17(12):1826-9.
90. Patel K, et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res*. Aug 2005;15(4):297-304.
91. Schmittel A, et al. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. Oct 2005;15(5):447-51.
92. Agarwala SS, et al. Phase I/II randomized trial of intrahepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin and chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge in patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Melanoma Res*. Jun 2004;14(3):217-22.
93. Alexander HR, et al. A phase I-II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. Aug 2000;6(8):3062-70.
94. Kivelä T, et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer*. May 2003;39(8):1115-20.
95. Bedikian AY, et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma. *Melanoma Res*. Jun 2003;13(3):303-6.
96. Pyrhönen S, et al. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer*. Dec 1 2002;95(11):2366-72.
97. Becker JC, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer*. Oct 7 2002;87(8):840-5.
98. Carvajal RD, et al. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *Jama*. Jun 18 2014;311(23):2397-405.
102. Gonsalves CF, et al. A Prospective Phase II Trial of Radioembolization for Treatment of Uveal Melanoma Hepatic Metastasis. *Radiology*. Oct 2019;293(1):223-231.
103. Derek E, et al. Combined surgical resection and radiofrequency ablation as treatment for metastatic ocular melanoma. *Surg Today*. Apr 2013;43(4):367-71.
104. Al-Jamal RT, et al. Long-term progression-free survival in metastatic uveal melanoma after chemoimmunotherapy and consolidation thermoablation. *Acta Oncol*. 2009;476-9. vol. 3.
105. Lieberman S, et al. Irrigation of the bile ducts with chilled saline during percutaneous radiofrequency ablation of a hepatic ocular melanoma metastasis. *AJR Am J Roentgenol*. Sep 2004;183(3):596-8.

Backgroundinfos aus Leitlinien:

*Immunotherapy.*

Most recently, data from a randomized phase III clinical trial confirms a survival advantage for HLA-A\*02:01 positive adult patients treated with the novel immunotherapy tebentafusp, a novel bispecific protein comprised of a soluble T cell receptor fused to an anti-CD3 immune-effector function (clinicaltrials.gov identifier: NCT03070392).<sup>20</sup> When compared against investigator's choice of therapy (including ipilimumab, pembrolizumab or dacarbazine chemotherapy), treatment with tebentafusp improved OS (HR 0.51) with a one-year OS rate of 73% and median OS of 22 months.

More robust data supporting the use of ICI for metastatic uveal melanoma is emerging. Nivolumab and pembrolizumab both demonstrate activity in prospective, non-comparative phase II clinical trials,<sup>78, 79</sup> and a single-arm phase II clinical trial utilizing the combination of nivolumab with ipilimumab resulted in an objective response rate of 18%, and median OS of nearly two years.<sup>77</sup>

*Molecularly targeted agents.*

Greater than 80% of primary uveal melanomas carry active mutations in the GNAQ or GNA11 genes, which encode for G protein alpha subunits, leading to activation of the mitogen-activated protein kinase (MEK) pathway. Advancements in our understanding of the molecular and genetic mechanisms of pathophysiology has generated interest in the use of receptor tyrosine kinase inhibitors, including the MEK inhibitors selumetinib and trametinib, and the c-KIT (CD117) inhibitor sunitinib.<sup>83, 181, 182</sup> Invariably resistance to these agents develops in a matter of months. While modest clinical activity with the use of these agents has been reported, none have yet been shown to improve OS.<sup>98</sup> Clinicians and patients who decide to use targeted therapies in the metastatic setting should understand that treatment-related toxicities may be significant and a detriment to the quality of life.

*Ablation.*



Ablative techniques (i.e., thermoablation<sup>104</sup> and radiofrequency ablation<sup>105</sup> and radioembolization<sup>102</sup>) have been used in the setting of metastatic uveal melanoma. Studies have shown prolonged survival when liver metastases are treated by either surgical resection and/or percutaneous ablation. Although liver resection remains the Gold Standard, thermal ablation has the advantage of sparing liver parenchyma as well as providing a minimally invasive outpatient procedure.<sup>163, 164</sup>

A retrospective review of the charts of eight patients with liver metastasis from ocular melanoma who underwent surgery and/or radiofrequency ablation at the University of Southern California revealed that four patients had all metastatic liver lesions addressed: one patient underwent left lateral segmentectomy and three patients had combinations of left lateral segmentectomies, wedge resections and radiofrequency ablation of two to four lesions. The median survival of patients who underwent surgery alone or in conjunction with radiofrequency ablation to address all liver lesions was 46 months.<sup>103</sup> In a phase II trial of radioembolization for the treatment of uveal melanoma hepatic metastasis, treatment-naïve patients (n=24) achieved a median OS of 18.5 months with a 1-year survival of approximately 61%.<sup>102</sup> Participants treated with radioembolization in whom prior immunoembolization treatment failed (n=23) achieved a median OS of 19.2 months with a 1-year survival of approximately 70%. Grade 3 treatment-related toxicities were reported in three of the treatment-naïve patients and in one of the patients who received prior immunoembolization. These results suggest that radioembolization is safe and effective first- or second-line treatment in this setting.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2023)  
am 10.08.2023

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Eye Neoplasms] this term only
3	MeSH descriptor: [Melanoma] this term only
4	(uvea* OR choroid* OR "ciliary body" OR ciliochoroid* OR iridociliary OR iris OR eye* OR ocular OR periocular OR intraocular):ti,ab,kw NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan* OR melanom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 10.08.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	Uveal Neoplasms [mh]
2	Uveal melanoma [Supplementary Concept]
3	Eye Neoplasms[mh:noexp]
4	uvea*[tiab] OR choroid*[tiab] OR ciliary body[tiab] OR ciliochoroid*[tiab] OR iridociliary[tiab] OR iris[tiab] OR eye[tiab] OR eyes[tiab] OR ocular[tiab] OR periocular[tiab] OR intraocular[tiab]
5	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab] OR melanom*[tiab]
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR

#	Suchfrage
	selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 10.08.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	Uveal Neoplasms [mh]
2	Uveal melanoma [Supplementary Concept]
3	Eye Neoplasms[mh:noexp]
4	Melanoma[mh:noexp]
5	uvea*[tiab] OR choroid*[tiab] OR ciliary body[tiab] OR ciliochoroid*[tiab] OR iridociliary[tiab] OR iris[tiab] OR eye[tiab] OR eyes[tiab] OR ocular[tiab] OR periocular[tiab] OR intraocular[tiab]
6	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab] OR melanom*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
10	(#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### **Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.08.2023**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Cutaneous Tumour Team.** Uveal melanoma [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2021. [Zugriff: 11.08.2023]. (Clinical practice guideline; Band CU-015C version 2). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-cu015-uveal-melanoma.pdf>.
  2. **Nathan P, Coupland S, Lewis R, Modi S, Rashid S, Sacco J, et al.** Uveal melanoma: full guideline [online]. Cambridge (GBR): Melanoma Focus; 2022. [Zugriff: 11.08.2023]. URL: [https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2023/01/2\\_UM\\_Guideline\\_v7\\_6.pdf](https://melanomafocus.org/wp-content/uploads/2023/01/2_UM_Guideline_v7_6.pdf).
  3. **Pham J, On L, Ardolino L, Sim HW, Joshua A.** Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis [online]. CRD42022343608. In: PROSPERO. Last update: 19.05.2023. [Zugriff: 22.08.2023]. URL: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42022343608](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022343608).
  4. **Pham JP, On L, Ardolino L, Hurwitz J, Salaun H, Sim HW, et al.** Efficacy of immune checkpoint inhibition in metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2023;33(4):316-325.
  5. **Rantala ES, Hernberg M, Kivelä TT.** Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res* 2019;29(6):561-568.
  6. **Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, Lago-Baameiro N, Pardo M, Silva P, et al.** Treatment of metastatic uveal melanoma: systematic review. *Cancers (Basel)* 2020;12(9).
  7. **Seth R, Messersmith H, Funchain P.** Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2022;40(21):2375-2377.
  8. **Steeb T, Wessely A, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C.** How to MEK the best of uveal melanoma: a systematic review on the efficacy and safety of MEK inhibitors in metastatic or unresectable uveal melanoma. *Eur J Cancer* 2018;103:41-51.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-207

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	18. August 2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Der Behandlungsstandard ist Tebentafusp, das seit April 2022 auf Grundlage der Studie IMCgp100-202 in Deutschland zugelassen wurde (1) und das erste und einzige Arzneimittel mit nachgewiesenem Vorteil für das Gesamtüberleben dieser Patienten darstellt (Vergleichsarm: überwiegend Pembrolizumab).In der Versorgungspraxis erhalten die Patienten die wöchentliche Infusionstherapie die ersten drei Wochen stationär (aufgrund des Risikos eines Zytokinreisetzungs-syndroms (CRS), in der Regel in dermatoonkologischen Zentren) und dann im teilstationären oder ambulanten Setting. Die Therapie wird in der Regel auch über den Progress hin fortgeführt, weil sich auch für diese Patienten ein Gesamtüberlebensvorteil zeigt.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast scheint die Wirksamkeit von Tebentafusp nach klinischer Erfahrung eingeschränkt, in der Zulassungsstudie waren lediglich Patienten mit maximal dreifach erhöhten Transaminasen erlaubt. Deshalb erhalten diese Patienten bei einer meist vorliegenden führenden Lebermetastasierung vor Einleitung von Tebentafusp in der Regel ein lokales Leberverfahren, wie zum Beispiel eine Chemosaturation, um die Tumorlast zu senken. Allerdings fehlen bislang Daten aus Studien zu diesem klinisch pragmatischen Vorgehen.

*Referenzliste:*

1. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2021 Sep 23; 385(13): 1196-1206.

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-207

<b>Verfasser</b>	
Institution	Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Datum	30. September 2023

<b>Indikation</b>
Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Standard in der Therapie von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten (Pat.) mit inoperablem oder metastasiertem, uvealem Melanom ist die Therapie mit Tebentafusp.
<u>Fragestellung</u> Dies ist die erste gutachterliche Expertise in dieser Indikation.
<u>Stand des Wissens</u> Das Aderhautmelanom ist eine seltene maligne Erkrankung. Es macht etwa 85% der Melanome im Auge aus. Die Häufigkeit in Deutschland wird auf 4-5 Erkrankungen / 1.000.000 Einwohner geschätzt. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten stabil geblieben [1-4]. Biologisch unterscheidet sich das Aderhautmelanom von Melanomen der Haut oder der Schleimhäute. Bei über 80% der Pat. finden sich onkogene Mutationen in den G-Protein-a-Untereinheiten <i>GNAQ</i> oder <i>GNA11</i> . Diese führen zur kontinuierlichen Aktivierung des <i>RAS/RAF/MEK/ERK</i> Signalübertranswegs [5-7]. Klinisch ist das Aderhautmelanom neben der lokalen Symptomatik durch eine frühe Metastasierung und präferenziellen Befall der Leber charakterisiert.



Bei Pat. mit inoperablem, metastasiertem Aderhautmelanom bestehen mehrere Therapiemöglichkeiten. Dacarbazin galt über viele Jahre als Therapie der Wahl, allerdings mit sehr niedrigen Remissionsraten (<5%), kurzem progressionsfreiem Überleben (<3 Monate) und einer medianen Gesamtüberlebenszeit <10 Monate. Polychemotherapien wie die Kombination von Treosulfan und Gemcitabin haben auch keinen nennenswerten Erfolg gebracht [10, 11]. Neue Arzneimittel wie die Tyrosinkinase-Inhibitoren Selumetinib und Sunitinib wurden in randomisierten Studien jeweils gegen Dacarbazin getestet, ohne dass sich ein Vorteil im Gesamtüberleben (OS) zeigen ließ [8, 9].

Auf Grund des starken Hepatotropismus und der geringen Wirksamkeit systemischer Therapieoptionen sind diverse Leber-direktive Therapien etabliert worden, darunter die transarterielle Chemoembolisation (TACE), die selektive interne Radiotherapie (SIRT), die Radiofrequenzablation (RFA) sowie die intraarterielle Chemotherapie [12]. Für die Leberperfusion mit Melphalan und mit Fotemustin liegen Daten randomisierter Studien vor, allerdings ohne Nachweis einer Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit [13]. Im oligometastasierten Stadium kann auch eine palliative intendierte Metastasenresektion der Leber klinisch sinnvoll sein.

Analog zum Melanom von Haut und Schleimhäuten wurde die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren evaluiert. Ipilimumab blockt CTLA-4 und ist für die Therapie des Melanoms zugelassen. Retrospektive Analysen und Phase-II-Studien zeigen eine geringe Wirksamkeit, Daten randomisierter Studien liegen nicht vor. Auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind für die Therapie des Melanoms zugelassen, sind in der Monotherapie beim uvealen Melanom aber nur wenig wirksam [12]. Zwei Studien mit der Kombination von Ipilimumab und Nivolumab zeigte Ansprechraten von 18% (35 Pat.) und 11,5% (52 Pat.) bei einer Gesamtüberlebensrate nach 1 Jahr von >50% in beiden Studien [13, 14]. Allerdings waren in diese Studien bis zu 20% Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung eingeschlossen und damit eher untypisch für Pat. mit uvealem Melanom. Daten randomisierte Studien im Vergleich mit einer anti-PD1-Monotherapie existieren nicht, aber in einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass ein Vorteil für Ipilimumab und Nivolumab nur bei Pat. mit rein extrahepatischer Metastasierung bestand [15]. Eine Therapie mit anti-PD-1 Antikörper +/- Ipilimumab ist in vielen Zentren als Alternative zu lokalen Leberverfahren Standard, insbesondere wenn die Patienten für HLA-A0201 negativ sind.

Tebentafusp (IMCgp100) gehört zu einer neuen Substanzklasse. Es ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (Immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer). Tebentafusp besteht aus einem löslichen T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist. Der T-Zell-Rezeptor von Tebentafusp erkennt ein Glykoprotein (gp)-100-Epitop, welches auf einer Tumorzelle im Kontext mit HLA-Antigenen präsentiert wird. Gp100 wird bevorzugt in Melanomzellen exprimiert. Da es sich aber um ein Differenzierungsantigen handelt, ist es auch in gesunden Melanozyten vorhanden, was die Hauttoxizität von Tebentafusp im Sinne einer On Target/Off Tumor-Toxizität erklärt. Die Funktion von Tebentafusp ist von HLA-A\*02:01 (engl. human leukocyte antigen-A\*02:01) - Molekülen auf der Tumorzelle abhängig. Diese HLA-Variante ist bei etwa 50 % der Kaukasier und somit der deutschen Bevölkerung vorhanden. Tebentafusp wird intravenös und einmal wöchentlich appliziert.

In der multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Zulassungsstudie IMCgp100-202 zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin) führte Tebentafusp gegenüber der Kontrolle zur statistisch

signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 5,6 Monate) und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,73; Median 0,4 Monate). Die häufigsten Nebenwirkungen waren durch Symptome eines Cytokine-Release-Syndroms bedingt.

Im Verfahren der Frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Tebentafusp die Festlegung „Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“.

In der aktuellen ASCO Leitlinie zum Melanom vom August 2023 wird Tebentafusp als einzige Empfehlung für die Therapie von HLA -A\*02:01-positiven Pat. mit metastasiertem Uveamelanom und mit dem Grad „strong recommendation“ aufgeführt [17].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Im Prinzip sind gleichwertige Alternativen derzeit nicht verfügbar. Jedoch zeigt die klinische Erfahrung, dass Tebentafusp bei weit fortgeschrittenener Erkrankung mit einer sehr hohen Tumorlast nur selten zur Stabilisierung führt. Somit wird solchen Pat. mit führender Lebermetastasierung alternativ ein lokales Leberverfahren angeboten und eine Tebentafusp-Therapie ggf. nachgeschaltet.

#### Referenzliste:

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83:1664-1678, 1998. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrc23>3.0.co;2-g)
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 118:1881–1885, 2011. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al.: Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64:9–29, 2014. DOI: 10.3322/caac.21208
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al.: Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 2007;114:2309–2315, 2007. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032
5. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB et al.: Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363:2191–2199, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1000584
6. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al.: Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:5230–5234, 2008. DOI: 10.1167/iovs.08-2145
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al.: Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457:599–602, 2009. DOI:10.1038/nature07586
8. Leyvraz S, Keilholz U: Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 24:162-169, 2012. DOI: [10.1097/CCO.0b013e32834ff069](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32834ff069)

9. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al.: Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 101:38-44, 2017. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2016-309034](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034)
10. Corrie PG, Shaw J, Spanswick VJ et al.: Phase I trial combining gemcitabine and treosulfan in advanced cutaneous and uveal melanoma patients. *Br. J. Cancer* 92: 1997-2003, 2005. DOI: [10.1038/sj.bjc.6602586](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602586)
11. Schmittl A, Schuster R, Bechrakis NE et al.: A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 15: 447-451, 2005. DOI: [10.1097/00008390-200510000-00014](https://doi.org/10.1097/00008390-200510000-00014)
12. Rantala ES, Hermberg MM, Piperno-Neumann S et al.: Metastatic uveal melanoma: The final frontier. *Prog Ret Eye Res* Jan 6;101041, 2022. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2022.101041](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101041)
13. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, et al.: Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol* 25:742–746, 2014. DOI:10.1093/annonc/mdt585
14. Pelster MS, Gruschus SK, Gombos DS et al.: Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 39: 599:607, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00605](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605)
15. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L et al.: Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 39:586-598, 2021. DOI: [10.1200/JCO.20.00550](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550)
16. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P et al.: Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 385:1196-1206, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485
17. [Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update | Journal of Clinical Oncology \(ascopubs.org\)](https://ascopubs.org)