

Zusammenfassende Dokumentation

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

Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium
IIB oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie)

Vom 21. März 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf.....	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	25
1.	Bewertungsgrundlagen.....	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2	Nutzenbewertung.....	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	33
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	70

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	75
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO).....	79
5.5	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	93
D.	Anlagen	115
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	115
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	127

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 21. August 2023 hat Nivolumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. September 2023, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2024 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 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. März 2024):

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

Pembrolizumab

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. 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.

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

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

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

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

- zu 1. Zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC sind neben Nivolumab folgende Wirkstoffe zugelassen: Pembrolizumab, Interferon alfa-2a. Interferon alfa-2a ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.
- zu 2. Eine adjuvante Radiotherapie kann im vorliegenden Anwendungsgebiet prinzipiell in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in der Indikation adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß S3-Leitlinie soll im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko im Stadium II ausschließlich nachbeobachtet werden können. Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Es wird im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowohl von der DGHO als auch von der ADO darauf hingewiesen, dass, obwohl die aktuell gültige S3-Leitlinie noch das Angebot einer adjuvanten Interferontherapie empfiehlt, diese Option aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden ist, auch, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden.

Vor diesem Hintergrund kommt Interferon alfa-2a nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für die vorliegende Therapiesituation steht mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eine zugelassene Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 19. Januar 2023 für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber beobachtendem Abwarten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Laut den aktuellen Leitlinien der ASCO² und des SIGN³ wird die Behandlung mit Pembrolizumab in der adjuvanten Therapiesituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC empfohlen. In der mündlichen Anhörung wurde von der ADO ausgeführt, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist.

Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium IIB/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Hinsichtlich der Therapieentscheidung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC ging bereits aus den Stellungnahmen der klinischen Experten zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) hervor, dass die Zahl der betroffenen Jugendlichen niedrig ist und in diesem Krankheitsstadium kein eigener Behandlungsstandard für Jugendliche vorliegt. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der empfohlenen Therapie in den Leitlinien für Erwachsene. Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren hervor.

² Seth et al.: Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update, 2023

³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017, Cutaneous melanoma; Revised 2023

In der Gesamtbetrachtung wird Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst:

„Beobachtendes Abwarten.“

In der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zur Frage der aktuell in der klinischen Praxis eingesetzten Therapie ging aus der Einschätzung der ADO hervor, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist. Dieses findet sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wieder. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wird für den vorliegenden Beschluss Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CA209-76K für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden können.

Der vorliegende Beschluss wird zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie CA209-76K vorgelegt.

Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben, sie durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen und es musste eine negative Wächterlymphknotenbiopsie

vorliegen. Weiterhin sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Autoimmunerkrankung sowie ein metastasiertes Melanom in der Vorgeschichte. In die Studie wurde anders als geplant keine Person unter 18 Jahren eingeschlossen.

Die 790 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 526) oder Placebo (N= 264) zugeteilt.

Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie.

In Teil 1 der Studie CA209-76K erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Es traten geringe Abweichungen zu den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UE auf. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß der Fachinformation in der Studie auf 1 Jahr begrenzt oder endete mit dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder eines Rezidivs.

CA209-76K wird in 129 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Oktober 2019 und ist derzeit noch laufend.

Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Bewertung:

Die Daten der Studie CA209-76K sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab nicht umgesetzt ist.

Fazit:

Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Nivolumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Nivolumab zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Nivolumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Nivolumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 6 oder Nr. 8 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Eine erneute Bewertung nach § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO erfolgt dann nicht, sofern der pharmazeutische Unternehmer von der Möglichkeit der Vorlage geeigneter Auswertungen entsprechend der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Gebrauch machen will und gegenüber dem G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Inkrafttreten dieses Beschlusses unwiderruflich schriftlich die Entfristung des Beschlusses beantragt. Im Falle eines fristgemäßen Entfristungsantrags hebt der G-BA die Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses mit der Folge auf, dass die Feststellungen dieses Beschlusses dann über das Befristungsende hinaus Geltung beanspruchen.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Pembrolizumab bestimmt.

Mit dem vorliegenden Beschluss wurde eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Dabei wurde von zuvor „Beobachtendes Abwarten“ auf „Pembrolizumab“ geändert. Damit wird den Stellungnahmen von klinischen Experten und den Empfehlungen in aktuellen Leitlinien Rechnung getragen, nach denen Pembrolizumab seit der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zum aktuellen Therapiestandard geworden ist. Infolge der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie können die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen nicht herangezogen werden bzw. erlauben diese keine Aussage zum Vergleich mit Pembrolizumab. Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Oktober 2024 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, in einem neuen Dossier geeignete Auswertungen zum Vergleich mit der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Im Ergebnis liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich in seinem Dossier auf die Patientenzahlen der Patientengruppe a) zu dem Beschluss von Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) im gleichen Anwendungsgebiet. In der Dossierbewertung von Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) sind die Angaben trotz Unsicherheiten als in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet worden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Jugendlichen in der GKV-Zielpopulation geringfügig höher liegen kann, da die prognostizierte Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.

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: 12. März 2024):

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2024).

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab				
Erwachsene				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8
Kinder und Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17

Verbrauch:

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

Gemäß der Fachinformation zu Nivolumab beträgt die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ≥ 50 kg mit Melanom entweder 240 mg alle 14 Tage oder 480 mg alle 28 Tage. Die Dosierung bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von < 50 kg beträgt 3 mg pro kg Körpergewicht alle 14 Tage oder 6 mg pro kg Körpergewicht alle 28 Tage.

Gemäß der Fachinformation zu Pembrolizumab beträgt die Dosierung bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 21 Tage oder 400 mg alle 42 Tage. Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht, maximal jedoch 200 mg alle 21 Tage.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,2 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ (für 12-jährige) und „Mikrozensus 2021“ (für 17-jährige) „angenommen“⁴.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren \geq 50 kg KG				
	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26	52 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13	52 x 120 mg
	Jugendliche ab 12 Jahren $<$ 50 kg KG				
	3 mg/kg KG = 141,3 mg	141,3 mg	1 x 40 mg + 1 x 120 mg	26	26 x 40 mg + 26 x 120 mg
	oder				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	13	39 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab					
Erwachsene					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8	32 x 100 mg
Kinder und Jugendliche ab 12 bis $<$ 18 Jahre					
Pembrolizumab	2 mg / kg = 94,2 mg -	94,2 mg -	1 x 100 mg -	17	17 x 100 mg -
	2 mg / kg = 134,4 mg	134,4 mg	2 x 100 mg		34 x 100 mg

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,40 €	2,00 €	28,35 €	493,05 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 291,52 €	2,00 €	70,88 €	1 218,64 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	85,05 €	1 459,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	166,60 €	2 806,22 €
IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a

Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. Januar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. September 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Februar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 6. Februar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Februar 2024 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 12. März 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Februar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Februar 2024 6. März 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. März 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 21. März 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. März 2024 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 7. März 2024 (BAnz AT 10.04.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 1. Februar 2024 zu dem Anwendungsgebiet „neoadjuvante Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Nivolumab

Beschluss vom: 21. März 2024

In Kraft getreten am: 21. März 2024

BAnz AT 19.04.2024 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2023):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. März 2024):

Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

ca. 1 620 – 2 310 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2024):

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	47 526,96 € - 75 915,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	47 705,74 € - 95 411,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13 - 26	1 300 € - 2 600 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8 - 17	800 € - 1700 €

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

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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

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

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

I. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. März 2024 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.

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

Berlin, den 21. März 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 19.04.2024 B6 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. September 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2024 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 29. Februar 2024 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie, \geq 12 Jahre, Monotherapie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2024
- **Beschlussfassung:** Ende März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-10-01-D-982)

Modul 1X

(PDF 374,89 kB)

Modul 2X

(PDF 405,13 kB)

Modul 3X

(PDF 911,13 kB)

Modul 4X

(PDF 3,40 MB)

Modul 4X Anhang 4G

(PDF 6,73 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,95 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Januar 2023

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 895,10 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 137,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2024
 - Mündliche Anhörung: 05.02.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

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

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

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2023-10-01-D-982*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 05.02.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2023 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Februar 2024 um 10:00 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	23.01.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	19.01.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2024
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	23.01.2024
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	24.01.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Rupp	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Böhm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Ehrhart	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Sickmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Mark	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Golla	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)						
Hr. Prof. Dr. Weichenthal	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Prof. Leiter-Stöppke	nein	nein	ja	ja	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

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

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab / OPDIVO® im Anwendungsgebiet X: Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (Vorgangsnummer 2023-10-01-D-982) IQWiG-Berichte – Nr. 1693, Dossierbewertung, A23-94, Version 1.0, 22.12.2023
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entfällt	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Inhaltsverzeichnis dieser Stellungnahme findet sich nach dieser Tabelle in den Ergänzenden Informationen.	
	<p>Einleitung</p> <p>Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Das maligne Melanom ist aufgrund seiner hohen genetischen Heterogenität [1] prognostisch ungünstig und als aggressiver Tumor zu werten [2]. Bei fast allen Patienten mit Tumoren im Stadium II erfolgt die Resektion des Primärtumors [3, 4]. Bis zum Ende des Hochrisikozeitraums von zwei Jahren nach Primärdiagnose erleiden etwa 20 % der Patienten im Stadium IIB und etwa 40 % im Stadium IIC ein Rezidiv (s. Modul 3 X Abschnitt 3.2.2). Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert die Prognose dabei deutlich [5] und ist ausgehend von einem kurativen Therapieansatz als Scheitern der potenziellen Heilung zu werten.</p> <p>Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es für Patienten mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion keine Empfehlungen für aktive adjuvante Therapieoptionen. Der Stellenwert des im Juni 2022 zugelassenen Wirkstoffs Pembrolizumab ist derzeit noch unklar [6, 7].</p>	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und im Folgenden wird dazu im Detail ausgeführt.

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>Aufgrund der oben genannten Faktoren besteht ein dringender therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapieoptionen, die nach erfolgter R0-Resektion ein Rezidiv und insbesondere eine Progression in ein höheres Tumorstadium verhindern und somit langfristig das Gesamtüberleben verlängern.</p> <p>Nivolumab kann diesen therapeutischen Bedarf erfüllen. Dies zeigen die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie CA209-76K: Nivolumab reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod statistisch signifikant um annähernd die Hälfte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beobachtendes Abwarten (Hazard Ratio (HR) für Rezidivfreies Überleben (RFS): 0,53 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 0,40; 0,71), $p < 0,0001$). Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz nahezu. Zudem reduzierte Nivolumab das Risiko für das Auftreten einer Fernmetastase oder den Tod statistisch signifikant um knapp 40 % gegenüber der ZVT (HR für Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS): 0,62 (95 %-KI: 0,43; 0,90), $p = 0,0098$).</p> <p>Die Nebenwirkungen von Nivolumab sind gut charakterisiert und in der Regel gut behandelbar. Die Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden dabei nicht klinisch relevant beeinflusst (s. Modul 4 X, Abschnitt 4.4.2).</p> <p>Für die Zielpopulation von Nivolumab, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vollständiger Resektion in adjuvanter Behandlung, sieht Bristol Myers Squibb (BMS) daher einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten.</p> <p>Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bestätigt die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens und sieht insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab bei den Erwachsenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rezidive</u>: Das IQWiG betrachtet für den Endpunkt Rezidive sowohl das RFS als auch die Rezidivrate. Die Ergebnissicherheit wird als eingeschränkt angesehen, da aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer der Effekt nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden könne. Insgesamt leitet das IQWiG daher lediglich einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. • <u>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität: Patientenberichtete Endpunkte (PRO)</u>: Die vorgelegten Auswertungen über ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM, Mixed Model for Repeated Measurements) erachtet das IQWiG aufgrund des Fehlens 	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>von Folgeerhebungen nach Ende der Behandlung als nicht geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Verträglichkeit und Gesamtschau des Zusatznutzens</u>: Der vorherige Aspekt und die negativen Effekte bei der Verträglichkeit führen aus Sicht des IQWiG in der Gesamtschau zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. <p>BMS ist überzeugt, dass sich basierend auf der Studie CA209-76K ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT beobachtendes Abwarten für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet – inklusive der Jugendlichen ab 12 Jahren – ableiten lässt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rezidive</u>: Das Rezidivfreie Überleben (RFS) ist aus Sicht von BMS relevanter als die Rezidivrate, da auch der Zeitpunkt des Rezidivs oder Todes unmittelbar patientenrelevant ist. Die Beobachtungszeit deckt den Hochrisikozeitraum von 2 Jahren für das Auftreten von Rezidiven adäquat ab. Zusätzlich kann basierend auf der IQWiG-Methodik bei einem sehr kleinen p-Wert ($p < 0,001$) von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT bei den Rezidiven. • <u>Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität: PRO</u>: Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zum MMRM über den 	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>gesamten Behandlungszeitraum sind unter Berücksichtigung des besonderen Studiendesigns relevant für die Nutzenbewertung und erlauben verlässliche Aussagen zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Behandlung. Die Ergebnisse des nun ergänzend dargestellten MMRM über das Behandlungsende hinaus sind konsistent mit den Ergebnissen im Dossier. Insgesamt zeigen die Auswertungen keine klinisch relevanten Ergebnisse. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist somit nicht nachgewiesen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Verträglichkeit und Gesamtschau des Zusatznutzens</u>: Bei der Interpretation der negativen Effekte bei der Verträglichkeit sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen, insbesondere der Vergleich gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten sowie die in der Regel gute Behandelbarkeit der gut charakterisierten Nebenwirkungen. Darüber hinaus sind die Nebenwirkungen vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruchs zu gewichten, sodass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Vergleich zum erheblichen Vorteil bei den Rezidiven nicht gerechtfertigt ist. <p>Im Einzelnen nimmt BMS nachfolgend zu diesen Punkten Stellung:</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen bei den Rezidiven <ol style="list-style-type: none"> a. Ausmaß des Zusatznutzens b. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 2. Eignung der vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung 3. Einordnung der negativen Effekte bei der Verträglichkeit 4. Gemeinsame Betrachtung der Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen 5. Gesamtschau des Zusatznutzens 6. Keine Kosten für zusätzlich notwendige Gesetzliche Krankenversicherung-(GKV-)Leistungen 	
S. I.9 Abs. 3 und S. I.10 Abs. 1 und S. I.11 Abs. 5 und S. I.23 Abs. 2	<p>1. Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen bei den Rezidiven</p> <p>a. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG bestätigt die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens. Es betrachtet für den Endpunkt Rezidive zusätzlich zum Rezidivfreien Überleben (RFS) auch die Rezidivrate und leitet basierend auf dem erheblichen Zusatznutzen beim RFS und dem beträchtlichen Zusatznutzen bei der Rezidivrate insgesamt für den Endpunkt Rezidive nur einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: BMS

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)
<p>und S. I.34 Abs. 2 bis Abs. 3 und S. I.39 Tabelle 14 und S. I.39 Abs. 2 bis S. I.40 Abs. 1 und S. I.41 und S. I.43 Abs. 3 bis S. I.44 Abs. 1 und S. I.47 bis S. I. 49 Tabelle</p>	<p>Aus Sicht von BMS ist das RFS im vorliegenden Anwendungsgebiet klinisch relevanter als die Rezidivrate. Dies sollte bei der Ableitung des Zusatznutzens entsprechend berücksichtigt werden. Während für die Rezidivrate nur die Anteile der Patienten mit Rezidiv oder Tod ausgewertet werden, fließt beim RFS zusätzlich auch der Zeitpunkt des Rezidivs oder des Todes in die Analyse ein. Diese zeitliche Komponente ist unmittelbar patientenrelevant, da es für die Patienten nicht nur eine Rolle spielt, ob sie rezidivieren oder sterben, sondern auch wann. Das frühe Eintreten eines Rezidivs nach vollständiger Resektion bedeutet für den Patienten oftmals das Voranschreiten der Erkrankung in ein höheres Stadium mit niedrigeren Heilungschancen. Darüber hinaus kann das frühe Eintreten eines Rezidivs auf ein Nicht-Ansprechen auf die Therapie hindeuten [8, 9]. Folglich können früher auftretende Rezidive zu einer Einschränkung der Therapieoptionen und einer schlechteren Prognose führen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Nivolumab reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod (RFS-Ereignis) statistisch signifikant um annähernd die Hälfte gegenüber dem Kontrollarm (HR für RFS: 0,53 (95 %-KI: 0,40; 0,71), $p < 0,0001$). Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz nahezu. Deshalb ist aus Sicht von BMS weiterhin ein erheblicher Zusatznutzen sachgerecht.</p> <p>b. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p>	<p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie CA209-76K vorgelegt. Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben, sie durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen und es musste eine negative Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Weiterhin sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Autoimmunerkrankung sowie ein metastasiertes Melanom in der Vorgeschichte. In die Studie wurde anders als geplant keine Person unter 18 Jahren eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: BMS

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)
16 und S. I.50 Tabelle 17 bis S. I.51 Abs. 1	<p>Für den Endpunkt Rezidive erkennt das IQWiG das Verzerrungspotenzial zwar als niedrig an, sieht die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt jedoch trotzdem als eingeschränkt an, da der Effekt aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden könne. Dadurch lassen sich laut IQWiG maximal Anhaltspunkte für den Zusatznutzen aussprechen.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von BMS lässt sich, wie im Dossier beschrieben, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableiten. Die Einstufung der Wahrscheinlichkeit als Hinweis basiert dabei auf den folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Beobachtungsdauer ist ausreichend und deckt den Hochrisikozeitraum von 2 Jahren für das Auftreten von Rezidiven adäquat ab. ▪ Die Kaplan-Meier Kurven trennen sich früh und deutlich. ▪ Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist niedrig. Darüber hinaus sind die p-Werte der Effektschätzer sowohl für RFS als auch die Rezidivrate sehr klein ($p < 0,001$). Daher wird analog zur IQWiG-Methodik von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann [10]. <p>Fazit:</p>	<p>Die 790 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 526) oder Placebo (N= 264) zugeteilt. Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie.</p> <p>In Teil 1 der Studie CA209-76K erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Es traten geringe Abweichungen zu den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UE auf. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß der Fachinformation in der Studie auf 1 Jahr begrenzt oder endete mit dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder eines Rezidivs. CA209-76K wird in 129 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Oktober 2019 und ist derzeit noch laufend. Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p>

Stellungnehmer: BMS

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)
	Insgesamt ergibt sich aus Sicht von BMS ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT bei den Rezidiven.	<p>Bewertung:</p> <p>Die Daten der Studie CA209-76K sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab nicht umgesetzt ist.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
S. I.9 Abs. 3 und S. I.10 Abs. 2 bis Abs. 3 und S. I.11 Abs. 5 und	<p>2. Eignung der vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG erachtet die für patientenberichtete Endpunkte vorgelegte vergleichende Auswertungen der Veränderung seit Studienbeginn über den gesamten Behandlungszeitraum mittels MMRM als für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Laut IQWiG sei es nötig, Folgeerhebungen nach Ende der Behandlung in die Analyse einfließen zu lassen und diese bei vorzeitigem Behandlungsende in nachvollziehbarer Weise den entsprechenden Zeitpunkten ab Randomisierung (d. h. den korrespondierenden</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

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)
<p>S. I.33 Tabelle 13 und S. I.34 Abs. 4 bis S. I.35 und S. I.39 Tabelle 14 und S. I.40 Abs. 2 und S. I.41 bis S. I.42 und S. I.44 Abs. 2 bis Abs. 3 und S. I.47 bis S. I. 49 Tabelle</p>	<p>zeitlichen Visiten) zuzuordnen. Zusätzlich ist dem IQWiG unklar, warum neben dem MMRM keine vergleichenden Auswertungen auf Basis von Responsekriterien vorgelegt wurden, z.B. für die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module (EORTC-QLQ-C30) Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, bei denen der tatsächliche Zeitpunkt der Folgerhebungen nach Behandlungsende berücksichtigt wird, bzw. für den Gesundheitszustand gemäß Visueller Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) unter Berücksichtigung aller Erhebungen bis Monat 12 oder über 24 Monate.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>BMS stellt aus seiner Sicht nachfolgend die Eignung der vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung dar und zeigt auf, dass diese Analysen v.a. unter Berücksichtigung des besonderen Studiendesigns anderen vergleichenden Auswertungen vorzuziehen sind. Darüber hinaus legt BMS ergänzend Analysen zum MMRM über das Behandlungsende hinaus entsprechend dem Vorschlag des IQWiG vor.</p> <p>Die Studie CA209-76K hat ein besonderes Studiendesign. Sie besteht aus 2 Teilen (s. Modul 4 X Abbildung 2). Der erste, verblindete Teil umfasst die initiale adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Nachbeobachtung. Nach dem Auftreten</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
16 und S. I.50 Tabelle 17 und S. I.51 Abs. 1	<p>des ersten Rezidivs wurden die Patienten und Prüfarzte entblindet. Anschließend hatten die Patienten in beiden Behandlungsarmen unter folgenden Voraussetzungen die Option, in den zweiten, unverblindeten Teil der Studie überzutreten und mit Nivolumab als Folgetherapie behandelt zu werden. Patienten aus dem Nivolumab-Arm konnten erneut Nivolumab erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach Abschluss der adjuvanten Behandlung auftrat. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten innerhalb von 3 Jahren nach der letzten Placebo-Dosis erstmalig Nivolumab erhalten.</p> <p>Folgende Punkte führen somit dem Studiendesign entsprechend zu einer stärkeren Verzerrung der Ergebnisse bei einer Analyse über die Behandlungsdauer hinaus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Zeitpunkt und die Voraussetzungen für die optionale Teilnahme am unverblindeten Teil unterscheiden sich zwischen den beiden Behandlungsarmen. ▪ Die Fragebögen unter Behandlung im unverblindeten Teil werden häufiger als in der Nachbeobachtung des verblindeten Teils erhoben. ▪ Im unverblindeten Teil stammt ein deutlich höherer Anteil der Patienten aus dem Kontrollarm als aus dem Nivolumab-Arm: 11,4 % vs. 0,6 % der Patienten; d.h. rund 11 Prozentpunkte Unterschied. 	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<ul style="list-style-type: none">▪ Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen dem unverblindeten Teil und der Nachbeobachtung des verblindeten Teils ist die Verblindung, deren Fehlen die subjektive Erhebung der patientenberichteten Endpunkte verzerren kann. <p>Folglich waren im Studienprotokoll nur deskriptive Auswertungen präspezifiziert. BMS hat für die Nutzenbewertung vergleichende Auswertungen mit dem MMRM über den gesamten Behandlungszeitraum durchgeführt. Diese erlauben Aussagen zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Behandlung. Die Auswertung bis zum Behandlungsende im verblindeten Teil sind vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte zum besonderen Studiendesign und der vergleichbaren Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen am wenigsten verzerrt.</p> <p>Dem Vorschlag des IQWiG folgend wurde dennoch ergänzend das MMRM unter Einbeziehung der Werte nach Behandlungsende inkl. Zuordnung von Folgerhebungen nach vorzeitigem Ende der Behandlung zu den entsprechenden Zeitpunkten ab Studienbeginn (d. h. den korrespondierenden zeitlichen Visiten ab der ersten Behandlung) ausgewertet. Auch in diesen Nachauswertungen zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (s. Tabelle 1, Tabelle 3, Tabelle 4 und [11, 12]).</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>Darüber hinaus sind die vorgelegten MMRM-Analysen auch Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorzuziehen. Nach kurativ intendierter Operation (OP) mit anschließender adjuvanter Therapie ist nach einer initialen Verschlechterung z.B. aufgrund der frühzeitig auftretenden Nebenwirkungen (s. nachfolgender Abschnitt) und der frühen Therapielinie eine nachfolgende Verbesserung durchaus wahrscheinlich. Analysen zur erstmaligen Verschlechterung erscheinen in diesem Zusammenhang inhaltlich nicht sinnvoll und wurden aus diesem Grund nicht durchgeführt. Diese Vorgehensweise entspricht derjenigen aus ähnlichen Nutzenbewertungsverfahren. So wurden z. B. bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet keine vergleichenden Auswertungen auf der Basis von Responderkriterien durchgeführt [13].</p> <p>Fazit:</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Auswertungen zum MMRM über den gesamten Behandlungszeitraum sind unter Berücksichtigung des besonderen Studiendesigns relevant für die Nutzenbewertung und erlauben verlässliche Aussagen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung. Die Ergebnisse des nun ergänzend dargestellten MMRM über das Behandlungsende hinaus sind konsistent mit den Ergebnissen im Dossier. Somit liegen geeignete Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Nutzenbewertung</p>	

Stellungnehmer: BMS

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. Insgesamt werden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht klinisch relevant beeinflusst (z.B. beeinträchtigt).	
S. I.10 Abs. 4 bis S. I.11 Abs. 5 und S. I.23 Abs. 2 bis Abs. 3 und S. I.27 Abs. 2 bis S. I.28 Abs. 1 und S. I.33 Tabelle 13 und	<p>3. Einordnung der negativen Effekte bei der Verträglichkeit</p> <p>Insgesamt zeigen sich laut IQWiG mehrere negative Effekte für Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit, die zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen. Zusätzlich merkt das IQWiG an, dass sich die beobachteten Effekte dabei ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum bis zu 100 Tage nach Behandlungsende beziehen. Aussagen zu spät auftretenden bzw. länger andauernden Ereignissen seien auf Basis der vorliegenden Daten für diese Endpunkte daher nicht möglich.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) wurden, wie in den bisherigen Nivolumab-Studien (s. z.B. [14, 15]), Ereignisse berücksichtigt, die bis zu 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (hier: des verblindeten Teils) auftraten. Eine Nachbeobachtung bis 100 Tage nach Behandlungsende ist dabei ausreichend, um den Großteil der UE, der durch eine Nivolumab-Behandlung hervorgerufen wird, zu erfassen. Dies zeigen insbesondere die Daten von Nivolumab in einer verwandten</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.36 Abs. 2 bis S. I.37 und S. I.40 Abs. 3 und S. I.42 bis I.43 Tabelle 15 und S. I.44 Abs. 4 bis. S. I.45 Abs. 1 und S. I.46 Abs. 5 bis S. I.49 Tabelle 16 und S. I.50 Tabelle 17 bis</p>	<p>Indikation, der adjuvanten Therapie des resezierten Melanoms im Stadium III und IV (CA209-238). In dieser Studie traten 48 % bzw. 83 % der betrachteten UE mit möglichem Kausalzusammenhang mit der Nivolumab-Behandlung innerhalb von 3 bzw. 12 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Diese waren mit den bekannten Behandlungsempfehlungen in der Regel gut behandelbar und zumeist reversibel [16].</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG zusätzlich „weitere spezifische UE“ an (s. Tabelle 2). Diese UE überschneiden sich zum Teil mit den immunvermittelten UE (nachfolgend wird dieser Begriff des IQWiG für die vom IQWiG herangezogenen UE von besonderem Interesse (UESI) verwendet; in Modul 4 X als spezifische UE (select UE) bezeichnet), sodass bestimmte UE doppelt gezählt werden. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von BMS nicht nachvollziehbar und nicht sachgerecht.</p> <p>Beim Großteil der UE auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term-(PT-)Ebene zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede und wegen der vom IQWiG ausgewählten weiteren spezifischen UE wurde die Therapie nur in Einzelfällen abgebrochen (s. Tabelle 2).</p> <p>Darüber hinaus handelt es sich bei den immunvermittelten UE und den weiteren spezifischen UE überwiegend um unter Nivolumab typischerweise auftretende, gut charakterisierte UE. Die meisten immunvermittelten UE unter Nivolumab waren vom Grad 1 oder 2 (Anteil der Patienten mit immunvermittelten UE Grad ≥ 3 an allen</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.51 Abs. 1	<p>Patienten mit jeglichen immunvermittelten UE: 13,8 % (55/399); s. Modul 4 X separater Anhang 4-G) und die meisten im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden immunvermittelten UE waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts mit Database Lock (DBL) im April 2023 reversibel. Die European Medicines Agency (EMA) bestätigte das bekannte Sicherheitsprofil von Nivolumab und identifizierte keine neuen Sicherheitssignale. Laut einer im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführten Analyse war die Häufigkeit der Nebenwirkungen unter Nivolumab in der Studie CA209-76K vergleichbar zu derjenigen in den gepoolten Nivolumab-Monotherapiestudien ohne bzw. einschließlich CA209-76K [17].</p> <p>Die negativen Effekte bei den UE sind immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten: Durch die größtenteils niedrigen Inzidenzen im Kontrollarm scheinen die verhältnismäßig hohen relativen Risiken (RR) auf große Effekte hinzudeuten. Jedoch waren die absoluten Ereignisraten insgesamt niedrig, sodass die absolute Risikoerhöhung eher gering war. Dieses trifft auf die immunvermittelten UE und die meisten weiteren spezifischen UE zu. So sind z.B. bei Infektionen und parasitären Erkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) die Ereignisraten mit 4,4 % (23/524) unter Nivolumab vs. 0,8 % (2/264) im Kontrollarm niedrig und die absolute Risikoerhöhung mit 3,6 Prozentpunkten gering, das RR von 5,79 scheint allerdings auf einen großen Effekt hinzudeuten.</p>	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>Für die generelle Einordnung der Nebenwirkungen sind darüber hinaus folgende Aspekte relevant:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehr als 60 % der UE, die zum Abbruch der Nivolumab-Therapie führten, sind von Grad 1-2. Das am häufigsten zum Therapieabbruch führende UE war Arthralgie/Gelenkschmerzen (Grad 1-2; 1,9 % der Nivolumab-Patienten). ▪ Auch Patienten, die die Nivolumab-Therapie aufgrund von UE abbrechen, konnten einen Großteil der geplanten Behandlungszyklen erhalten: Bei 90 % der behandelten Patienten im Nivolumab-Arm war die relative Dosisintensität über die gesamte Behandlungszeit mindestens 90 %. ▪ Der Unterschied bei den zum Therapieabbruch führenden UE basiert auf dem Vergleich einer aktiven Therapie mit beobachtendem Abwarten. ▪ Die Lebensqualität wird nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt. ▪ Etwa 90 % der Patienten im Nivolumab-Arm mit Beantwortung des Functional Assessment of Cancer Therapy – Item GP5 (FACT-GP5-Item) fühlten sich im Studienverlauf durch die Nebenwirkungen gar nicht oder nur wenig beeinträchtigt (s. Modul 4 X, Abbildung 6) 	

Stellungnehmer: BMS

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)
	<ul style="list-style-type: none">▪ Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Detaillierte Informationen zu Behandlungsmaßnahmen und zum Umgang mit spezifischen UE unter Nivolumab sind in der Fachinformation zu finden [18]. Die in der Studie CA209-76K aufgetretenen UE entsprechen dem bekannten und zu erwartenden Verträglichkeitsprofil. Daher sind auch diese entsprechend den in der klinischen Routine seit Langem bewährten Behandlungsalgorithmen der Nebenwirkungen von Nivolumab in der Regel gut behandelbar.▪ Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend. <p>Fazit:</p> <p>Die betrachtete Beobachtungsdauer ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als ausreichend anzusehen. Bei der Interpretation der negativen Effekte bei der Verträglichkeit sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen, insbesondere der Vergleich gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten sowie die in der Regel gute Behandelbarkeit der gut charakterisierten Nebenwirkungen.</p>	

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9 Abs. 2 und S. I12 und S. I.26 Abs. 1 und S. I.51 Abs. 3 und Tabelle 18	<p>4. Gemeinsame Betrachtung der Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen</p> <p>Das IQWiG unterteilt nach Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. In die Studie CA209-76K war auch der Einschluss von Jugendlichen ab 12 Jahren vorgesehen, allerdings konnten basierend auf der geringen Inzidenz keine Jugendlichen eingeschlossen werden. Gemäß IQWiG sind deshalb auf Basis der Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen für die Jugendlichen möglich.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Studie CA209-76K wurde für die gemeinsame Betrachtung aller Patienten ab 12 Jahren konzipiert und erlaubt auch eine gemeinsame Bewertung entsprechend dem Vorgehen bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet mit vergleichbarer Fallkonstellation [13].</p> <p>Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch zum vorliegenden Anwendungsgebiet die ZVT für das komplette Anwendungsgebiet – ohne Aufteilung des Patientenkollektivs – bestimmt und keine Hinweise zum Evidenztransfer gegeben [6]. Dieser Festlegung ist BMS ebenfalls gefolgt.</p> <p>Darüber hinaus sind das Krankheitsbild und die Therapie sowie der Wirkmechanismus, die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Nivolumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren und</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>Erwachsenen – auch laut EMA – basierend auf der vorliegenden Evidenz als vergleichbar anzusehen [17].</p> <p>Fazit:</p> <p>Der Zusatznutzen lässt sich für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet inkl. der Jugendlichen ab 12 Jahren ableiten.</p>	
<p>S. I.11 Abs. 3 bis S. I.12 und S. I.43 Abs. 2 bis S. I.45 Abs. 1 und S. I.46 bis S. I.51</p>	<p>5. Gesamtschau des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG bestätigt die Quantifizierbarkeit des Zusatznutzens und sieht insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Nivolumab bei den Erwachsenen.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>BMS teilt diese Einschätzung bzgl. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und der Unterteilung des Anwendungsgebiets nicht. Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich wie oben dargestellt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm. Darüber hinaus ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für das Fernmetastasenfreie Überleben (DMFS). Aus Sicht von BMS ist gerade auch das DMFS patientenrelevant, da insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose und dem Scheitern des kurativen Therapieansatzes verbunden ist [5].</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte zu Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und</p>	<p>1.1.5 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Nivolumab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Nivolumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Pembrolizumab bestimmt.</p> <p>Mit dem vorliegenden Beschluss wurde eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Dabei wurde von zuvor „Beobachtendes Abwarten“ auf „Pembrolizumab“ geändert. Damit wird den Stellungnahmen von klinischen Experten und den Empfehlungen in aktuellen Leitlinien Rechnung getragen, nach denen Pembrolizumab seit der Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet zum aktuellen Therapiestandard geworden ist. Infolge der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie können</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesundheitsbezogener Lebensqualität sind die vorgelegten MMRM-Analysen aus Sicht von BMS grundsätzlich geeignet. Diese zeigen keine klinisch relevanten Ergebnisse. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen ist somit nicht nachgewiesen.</p> <p>Für die Verträglichkeit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab. Die Einordnung der negativen Effekte bei der Verträglichkeit ist oben dargestellt. Insbesondere der Vergleich gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten sowie die gute Behandelbarkeit der gut charakterisierten Nebenwirkungen sind zu berücksichtigen.</p> <p>In der Gesamtschau werden die negativen Effekte bei der Verträglichkeit gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten zwar als relevant für die Patienten betrachtet. Sie werden jedoch vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet und rechtfertigen angesichts des erheblichen Vorteils bei den Rezidiven keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>Darüber hinaus fällt laut Registerdaten der erhebliche Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven bei Melanomen in den Stadien IIB und IIC besonders ins Gewicht: Obwohl diese Stadien bei der Erstdiagnose einen relativ kleinen Anteil der Melanom-Fälle (12 bzw. 14 %) ausmachen, führen sie im Verlauf der Erkrankung zu 44 % der Melanom-Todesfälle [19, 20]. Damit kann die erhebliche Reduktion des Rezidivrisikos in der klinischen Praxis einen absolut großen Effekt haben (sog. „low-risk-paradox“).</p>	<p>die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen nicht herangezogen werden bzw. erlauben diese keine Aussage zum Vergleich mit Pembrolizumab. Der vorliegende Beschluss wird bis zum 1. Oktober 2024 zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, in einem neuen Dossier geeignete Auswertungen zum Vergleich mit der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.</p> <p>Im Ergebnis liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BMS

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)
	<p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre. Dieses beruht vor allem auf der weitgehenden Vermeidung und Verzögerung von Rezidiven, welches ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation ist. Dadurch verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung der Patienten von der Tumorerkrankung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz nahezu. Dieses stellt insgesamt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Nivolumab gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Beobachtendes Abwarten (ZVT) dar.</p>	
<p>S. II.9 Abs. 2 und S. II.9 Abs. 5 und S. II.10</p>	<p>6. Keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>BMS begrüßt, dass das IQWiG die von BMS berechneten Arzneimittelkosten für Nivolumab als plausibel einstuft. Bzgl. der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ist das IQWiG der Ansicht, dass für Nivolumab Kosten für eine Infusion zu berücksichtigen sind.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang</p>	<p>2.4 Therapiekosten</p> <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>	<p>als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen</p>

Inhaltsverzeichnis

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	35
Einleitung.....	35
Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	37
1. Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen bei den Rezidiven.....	40
2. Eignung der vorgelegten MMRM-Analysen für die Nutzenbewertung	43
3. Einordnung der negativen Effekte bei der Verträglichkeit	48
4. Gemeinsame Betrachtung der Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen	53
5. Gesamtschau des Zusatznutzens	54
6. Keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
Inhaltsverzeichnis.....	58
Tabellenverzeichnis.....	59
Ergänzende Informationen (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)	60
Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-76K	63
Literaturverzeichnis.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der MMRM-Analysen für patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität	60
Tabelle 2: Therapieabbrüche unter den vom IQWiG ausgewählten „weiteren spezifischen UE“ aus Studie CA209-76K	62
Tabelle 3: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM) unter Einbeziehung der Werte nach Behandlungsende	64
Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM) unter Einbeziehung der Werte nach Behandlungsende.....	67

Ergänzende Informationen (diese gehören nicht zu Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen)

Tabelle 1: Gegenüberstellung der MMRM-Analysen für patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

MMRM ⁽¹⁾	Gesamter Behandlungszeitraum ⁽²⁾ (Auswertungen aus Modul 4 X)		Über das Behandlungsende hinausgehender Beobachtungszeitraum ⁽³⁾	
	Nivolumab vs. Kontrollarm		Nivolumab vs. Kontrollarm	
	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
<i>Morbidität - Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30⁽⁴⁾</i>				
Fatigue	1,16 (-0,80; 3,12) 0,2442	0,09 (-0,06; 0,24)	1,62 (-0,36; 3,61) 0,1088	0,12 (-0,03; 0,27)
Übelkeit und Erbrechen	0,60 (-0,18; 1,38) 0,1292	0,12 (-0,03; 0,27)	0,76 (-0,07; 1,59) 0,0737	0,14 (-0,01; 0,29)
Schmerz	2,18 (0,29; 4,07) 0,0237	0,18 (0,02; 0,33)	2,56 (0,64; 4,49) 0,0091	0,20 (0,05; 0,35)
Dyspnoe	-0,51 (-2,26; 1,25) 0,5702	-0,04 (-0,20; 0,11)	-0,81 (-2,61; 0,99) 0,3788	-0,07 (-0,22; 0,08)
Schlaflosigkeit	0,42 (-1,84; 2,69) 0,7139	0,03 (-0,12; 0,18)	0,67 (-1,60; 2,94) 0,5633	0,04 (-0,11; 0,20)
Appetitminderung	2,12 (0,71; 3,54) 0,0034	0,23 (0,07; 0,38)	1,97 (0,46; 3,49) 0,0108	0,20 (0,05; 0,35)
Obstipation	0,53 (-0,97; 2,03) 0,4890	0,05 (-0,10; 0,21)	0,15 (-1,32; 1,61) 0,8444	0,02 (-0,14; 0,17)
Diarrhoe	1,07 (-0,24; 2,39) 0,1101	0,12 (-0,03; 0,28)	1,45 (0,17; 2,74) 0,0269	0,17 (0,02; 0,32)
<i>Morbidität - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS⁽⁵⁾</i>				
EQ-5D-VAS	-1,36 (-2,68; -0,03) 0,0447	-0,16 (-0,31; 0,00)	-1,17 (-2,57; 0,23) 0,1025	-0,13 (-0,28; 0,03)
<i>Lebensqualität - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30⁽⁵⁾</i>				
Globaler Gesundheitsstatus	-1,38 (-3,03; 0,26) 0,0988	-0,13 (-0,28; 0,03)	-2,18 (-3,88; -0,48) 0,0121	-0,19 (-0,35; -0,04)
Körperliche Funktion	-1,00 (-2,22; 0,23) 0,1100	-0,12 (-0,28; 0,03)	-1,36 (-2,69; -0,03) 0,0453	-0,15 (-0,31; 0,00)
Rollenfunktion	-2,39 (-4,33; -0,44) 0,0161	-0,19 (-0,34; -0,03)	-2,64 (-4,64; -0,65) 0,0094	-0,20 (-0,35; -0,05)
Emotionale Funktion	0,15 (-1,55; 1,85) 0,8595	0,01 (-0,14; 0,17)	-0,08 (-1,81; 1,65) 0,9286	-0,01 (-0,16; 0,14)
Kognitive Funktion	0,52 (-1,04; 2,08) 0,5121	0,05 (-0,10; 0,20)	0,41 (-1,18; 1,99) 0,6123	0,04 (-0,11; 0,19)
Soziale Funktion	-1,29 (-2,86; 0,28) 0,1079	-0,12 (-0,28; 0,03)	-1,74 (-3,37; -0,10) 0,0371	-0,16 (-0,31; -0,01)

MMRM ⁽¹⁾	Gesamter Behandlungszeitraum ⁽²⁾ (Auswertungen aus Modul 4 X)		Über das Behandlungsende hinausgehender Beobachtungszeitraum ⁽³⁾	
	Nivolumab vs. Kontrollarm		Nivolumab vs. Kontrollarm	
	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
<p>EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); VAS = Visuelle Analogskala; vs. = Versus</p> <p>(1) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.</p> <p>(2) Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte im verblindeten Teil mit mindestens 10 Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden.</p> <p>(3) Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patienten (EORTC) bzw. 20 Patienten (EQ-5D-VAS) in jedem der beiden Behandlungsarme berücksichtigt wurden. Da die Modelle für die Analyse des EQ-5D-VAS zunächst nicht konvergierten, wurde die Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt pro Behandlungsarm auswertbar sein mussten, von 10 auf 20 angehoben. Folgerhebungen nach Ende der Behandlung wurden bei vorzeitigem Behandlungsende den entsprechenden Zeitpunkten ab Studienbeginn (d. h. den korrespondierenden zeitlichen Visiten ab der ersten Behandlung) zugeordnet.</p> <p>(4) Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Nachteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p> <p>(5) Ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p>				

Tabelle 2: Therapieabbrüche unter den vom IQWiG ausgewählten „weiteren spezifischen UE“ aus Studie CA209-76K

Endpunkt RCT CA209-76K	Nivolumab vs. Kontrollarm Ereignisanteil (%)	Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund des SOC-Terms abgebrochen haben
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UE)	51,7 % vs. 34,1 %	2,1 % vs. 0 %
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUE)	4,4 % vs. 0,8 %	N.A.
SOC Untersuchungen (schwere UE)	8,2 % vs. 3,4 %	1,7 % vs. 0,4 %
SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UE)	3,1 % vs. 0,8 %	0,4 % vs. 0 %
SOC Gefäßerkrankungen (schwere UE)	2,9 % vs. 0,4 %	0 % vs. 0 %
<p>N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs. = Versus</p>		

Ergänzende Auswertungen der RCT CA209-76K

Nachfolgend werden ergänzend zu Modul 4 X Auswertungen für die Endpunkte der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 und Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM) unter Einbeziehung der Werte nach Behandlungsende

Table 36.1
Mixed Model Repeated Measures Analysis of EORTC QLQ-C30
All Randomized Subjects - Whole Study Period

EORTC QLQ-C30 Domain	Nivolumab (N = 526)			Placebo (N = 264)			Nivolumab vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	Difference in Mean Change (95% CI) P-value (3)	SMD as Hedges' g (95% CI)
PHYSICAL FUNCTIONING	499	92.5 (13.4)	-2.01 (-2.81, -1.21)	254	91.5 (14.9)	-0.65 (-1.74, 0.44)	-1.36 (-2.69, -0.03) 0.0453	-0.15 (-0.31, 0.00)
ROLE FUNCTIONING	501	91.2 (19.2)	-2.28 (-3.48, -1.08)	254	88.8 (21.8)	0.36 (-1.27, 1.99)	-2.64 (-4.64, -0.65) 0.0094	-0.20 (-0.35, -0.05)
EMOTIONAL FUNCTIONING	501	86.1 (16.8)	0.96 (-0.08, 2.00)	252	87.5 (15.8)	1.04 (-0.38, 2.45)	-0.08 (-1.81, 1.65) 0.9286	-0.01 (-0.16, 0.14)
COGNITIVE FUNCTIONING	501	93.0 (13.5)	-2.30 (-3.25, -1.35)	252	95.1 (10.3)	-2.71 (-4.00, -1.42)	0.41 (-1.18, 1.99) 0.6123	0.04 (-0.11, 0.19)
SOCIAL FUNCTIONING	501	92.4 (16.7)	0.02 (-0.97, 1.00)	252	91.8 (18.3)	1.76 (0.42, 3.09)	-1.74 (-3.37, -0.10) 0.0371	-0.16 (-0.31, -0.01)

Apr 2023 DBL. NE = Not estimated. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline assessment.

(2) Estimates are based on a MMRM, with change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score and AJCC T Stage at Study Entry as covariates, and visit week as repeated measure. Models run using an UN covariance matrix, if any model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.

(3) Hedges g = (mean chg nivolumab - mean chg Placebo)/pooled-SD, all multiplied by (1-(3/(4*df-1))).

Functional scale/GHS/QoL: pos. (neg.) diff. favors nivolumab (Pbo.). Symptom scale/item: pos. (neg.) diff. favors Pbo. (nivolumab). All available assessments from the study are taken into account.

However, only timepoints with 10 subjects or more in each treatment group are included in the analysis.

Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma76k_202304/prog/tables

Program Name: rt-sy-mmrm-ebr1575.sas

12JAN2024:11:59:07

Table 36.1
Mixed Model Repeated Measures Analysis of EORTC QLQ-C30
All Randomized Subjects - Whole Study Period

EORTC QLQ-C30 Domain	Nivolumab (N = 526)			Placebo (N = 264)			Nivolumab vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	Difference in Mean Change (95% CI) P-value (3)	SMD as Hedges' g (95% CI)
GLOBAL HEALTH STATUS	500	81.6 (17.2)	-4.16 (-5.18, -3.14)	251	82.3 (15.4)	-1.98 (-3.37, -0.59)	-2.18 (-3.88, -0.48) 0.0121	-0.19 (-0.35, -0.04)
FATIGUE	500	12.0 (16.7)	6.10 (4.90, 7.29)	254	12.1 (17.1)	4.48 (2.86, 6.10)	1.62 (-0.36, 3.61) 0.1088	0.12 (-0.03, 0.27)
NAUSEA AND VOMITING	500	1.7 (9.0)	1.57 (1.07, 2.07)	254	0.8 (3.8)	0.81 (0.14, 1.49)	0.76 (-0.07, 1.59) 0.0737	0.14 (-0.01, 0.29)
PAIN	502	9.8 (19.1)	2.79 (1.63, 3.95)	254	10.1 (18.0)	0.23 (-1.35, 1.80)	2.56 (0.64, 4.49) 0.0091	0.20 (0.05, 0.35)
DYSPNEA	500	6.5 (16.9)	2.39 (1.30, 3.48)	254	5.6 (15.9)	3.20 (1.73, 4.67)	-0.81 (-2.61, 0.99) 0.3788	-0.07 (-0.22, 0.08)

Apr 2023 DBL. NE = Not estimated. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline assessment.

(2) Estimates are based on a MMRM, with change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score and AJCC T Stage at Study Entry as covariates, and visit week as repeated measure. Models run using an UN covariance matrix, if any model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.

(3) Hedges g = (mean chg nivolumab - mean chg Placebo)/pooled-SD, all multiplied by (1-(3/(4*df-1))).

Functional scale/GHS/QoL: pos. (neg.) diff. favors nivolumab (Pbo.). Symptom scale/item: pos. (neg.) diff. favors Pbo. (nivolumab). All available assessments from the study are taken into account.

However, only timepoints with 10 subjects or more in each treatment group are included in the analysis.

Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma76k_202304/prog/tables

Program Name: rt-sy-mmrm-ebr1575.sas

12JAN2024:11:59:07

Table 36.1
Mixed Model Repeated Measures Analysis of EORTC QLQ-C30
All Randomized Subjects - Whole Study Period

EORTC QLQ-C30 Domain	Nivolumab (N = 526)			Placebo (N = 264)			Nivolumab vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	Difference in Mean Change (95% CI) P-value (3)	SMD as Hedges' g (95% CI)
INSOMNIA	499	17.6 (25.1)	0.11 (-1.26, 1.48)	254	14.8 (23.8)	-0.56 (-2.41, 1.29)	0.67 (-1.60, 2.94) 0.5633	0.04 (-0.11, 0.20)
APPETITE LOSS	500	3.7 (13.3)	3.46 (2.54, 4.38)	254	3.0 (10.5)	1.49 (0.25, 2.72)	1.97 (0.46, 3.49) 0.0108	0.20 (0.05, 0.35)
CONSTIPATION	500	5.1 (15.0)	0.91 (0.03, 1.80)	254	5.2 (15.1)	0.77 (-0.42, 1.96)	0.15 (-1.32, 1.61) 0.8444	0.02 (-0.14, 0.17)
DIARRHEA	501	4.1 (12.5)	1.82 (1.03, 2.60)	252	4.1 (12.5)	0.36 (-0.68, 1.41)	1.45 (0.17, 2.74) 0.0269	0.17 (0.02, 0.32)

Apr 2023 DBL. NE = Not estimated. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline assessment.

(2) Estimates are based on a MMRM, with change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score and AJCC T Stage at Study Entry as covariates, and visit week as repeated measure. Models run using an UN covariance matrix, if any model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.

(3) Hedges g = (mean chg nivolumab - mean chg Placebo)/pooled-SD, all multiplied by (1-(3/(4*df-1))).

Functional scale/GHS/QoL: pos. (neg.) diff. favors nivolumab (Pbo.). Symptom scale/item: pos. (neg.) diff. favors Pbo. (nivolumab). All available assessments from the study are taken into account.

However, only timepoints with 10 subjects or more in each treatment group are included in the analysis.

Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma76k_202304/prog/tables

Program Name: rt-sy-mmrm-ebr1575.sas

12JAN2024:11:59:07

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM) unter Einbeziehung der Werte nach Behandlungsende

Table 37.1
Mixed Model Repeated Measures Analysis of EQ-5D-5L VAS
All Randomized Subjects - Whole Study Period

EQ-5D-5L Domain	Nivolumab (N = 526)			Placebo (N = 264)			Nivolumab vs. Placebo	
	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	N (1)	Baseline Mean (SD)	Change from Baseline: LS Mean (95% CI) (2)(3)	Difference in Mean Change (95% CI) P-value (3)	SMD as Hedges' g (95% CI)
VAS	501	84.8 (13.8)	-1.05 (-1.89, -0.21)	256	84.7 (12.1)	0.12 (-1.03, 1.27)	-1.17 (-2.57, 0.23) 0.1025	-0.13 (-0.28, 0.03)

Apr 2023 DBL. NE = Not estimated. SMD = standardized mean difference.

(1) N is the number of randomized subjects with non-missing baseline and at least one post-baseline assessment.

(2) Estimates are based on a MMRM, with change from baseline as the primary dependent variable, treatment and treatment*visit week interaction as fixed effects, baseline PRO score and AJCC T Stage at Study Entry as covariates, and visit week as repeated measure. Models run using an UN covariance matrix, if any model failed to converge, CS and then AR(1) were used, respectively.

(3) Hedges g = (mean chg nivolumab - mean chg Placebo)/pooled-SD, all multiplied by (1-(3/(4*df-1))).

Positive difference favors nivolumab, negative difference favors Placebo.

All available assessments from the study are taken into account.

However, only timepoints with 20 subjects or more in each treatment group are included in the analysis.

Program Path: /projects/bms214671/stats/market/ma76k_202304/prog/tables

Program Name: rt-sy-mmrm-ebr1575t20.sas

16JAN2024:07:48:43

Die zugehörigen Abbildungen des zeitlichen Verlaufs der Änderung gegenüber Studienbeginn sind als Quellen [11] und [12] hinterlegt.

Literaturverzeichnis

1. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499(7457):214–8. doi: 10.1038/nature12213.
2. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *Genes & development* 2006; 20(16):2149–82. doi: 10.1101/gad.1437206.
3. Roche. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 3A: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Stand: 17.02.2012; 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf, aufgerufen am 02.08.2023.
4. Rockberg J, Amelio JM, Taylor A, Jörgensen L, Ragnhammar P, Hansson J. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence (inkl. supplementary material). *International Journal of Cancer* 2016; 139(12):2722–9. doi: 10.1002/ijc.30407.
5. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit W, Plaisier PW et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(5):825–31. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.225.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-302; Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Datum des Gesprächs: 27. Januar 2023; Niederschrift vom: 3. Mai 2023; inklusive 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: 2022-B-302 Nivolumab; 2023.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.3 - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer 032/024OL; 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf, aufgerufen am 19.01.2024.
8. Kluger HM, Tawbi HA, Ascierto ML, Bowden M, Callahan MK, Cha E et al. Defining tumor resistance to PD-1 pathway blockade: recommendations from the first meeting of the SITC Immunotherapy Resistance Taskforce. *J Immunother Cancer* 2020; 8(1). doi: 10.1136/jitc-2019-000398.
9. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, Palmieri DJ, Lee B, Rohaan MW et al. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy. *Ann Oncol* 2020; 31(8):1075–82. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.471.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023. Verfügbar unter:

https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 17.01.2024.

11. Bristol Myers Squibb. Study CA209-76K. Plot of Mixed Model Repeated Measures Analysis of EORTC QLQ-C30 by Timepoint. All Randomized Subjects - Whole Study Period. Apr 2023 DBL. Data on File; 2024.
12. Bristol Myers Squibb. Study CA209-76K. Plot of Mixed Model Repeated Measures Analysis of EQ-5D-5L VAS by Timepoint. All Randomized Subjects - Whole Study Period. Apr 2023 DBL. Data on File; 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre). Vom 19. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9202/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_TrG.pdf, aufgerufen am 02.08.2023.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1074, Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4276/2020-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-628.pdf, aufgerufen am 17.01.2024.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1209, Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4919/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-707.pdf, aufgerufen am 17.01.2024.
16. Mandala M, Larkin J, Ascierto PA, Del Vecchio M, Gogas H, Cowey CL et al. Adjuvant nivolumab for stage III/IV melanoma: evaluation of safety outcomes and association with recurrence-free survival. *J Immunother Cancer* 2021; 9(8). doi: 10.1136/jitc-2021-003188.
17. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; Nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0130; 20.07.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, aufgerufen am 17.01.2024.
18. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 17.01.2024.
19. Whiteman DC, Baade PD, Olsen CM. More people die from thin melanomas (≤ 1 mm) than from thick melanomas (4 mm) in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol* 2015; 135(4):1190–3. doi: 10.1038/jid.2014.452.
20. Landow SM, Gjelsvik A, Weinstock MA. Mortality burden and prognosis of thin melanomas overall and by subcategory of thickness, SEER registry data, 1992-2013. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(2):258–63. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.018.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	18.01.2024
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gewichtung positiver und negativer Effekte im kurativen Setting, insbesondere bei Placebo-Vergleich</p> <p>Bei Patienten mit einem Melanom des Stadiums II besteht in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung ein erhöhtes Rezidivrisiko [1]. Vorrangiges Therapieziel im kurativen Setting bzw. nach erfolgreicher R0-Resektion ist daher die Vermeidung von Rezidiven, beispielsweise durch eine adjuvante Behandlung mit Anti-PD1-Inhibitoren. Der Chance auf Heilung steht dabei ein relativ kurzer mit Nebenwirkungen behafteter Therapiezeitraum gegenüber.</p> <p>Im eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Immuntherapie mit einem Placebo, welches natürlich ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, verglichen. Bei dieser Gegenüberstellung ist von hoher Relevanz, dass die allermeisten Nebenwirkungen der Immuntherapie transient und gut behandelbar sind. In der Abwägung zwischen therapeutischem Nutzen - insbesondere der Chance auf Heilung - und Nebenwirkungen überwiegt daher der Nutzen bei weitem und sollte entsprechend auch bei der Feststellung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss kommt zu dem Ergebnis, dass Nachteile bei den Nebenwirkungen im kurativen Setting "die Vorteile in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage [stellen]" [2].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Nutzenbewertungen für Kinder und Jugendliche</p> <p>Auch wenn es schwierig ist, Studien bei Kindern und Jugendlichen durchzuführen, die den Anforderungen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung genügen, ist es aus Sicht von MSD zu begrüßen, dass pharmazeutische Unternehmen den therapeutischen Bedarf</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anerkennen und durch Zulassungserweiterungen für pädiatrische Patienten zu ihrer ethischen Verantwortung gegenüber diesen jungen Patienten stehen. Randomisierte Studien sind in dieser Patientengruppe aufgrund der ausgesprochenen Seltenheit der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen [3] schwierig bei gleichzeitig unbestrittenem hohen therapeutischen Bedarf. Es wäre daher wünschenswert, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss in seinen Entscheidungen der Nutzenbewertungen grundsätzlich die Besonderheiten bei der Studiendurchführung bei Arzneimitteln zur Anwendung bei Kindern künftig stärker berücksichtigen würde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3 – Juli 2020. AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [032-024OL S3 Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge 2020-08.pdf \(awmf.org\)](#) [letzter Zugriff: 18.01.2024]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie). Stand: 19.09.2019. [2019-09-19 AM-RL-XII Pembrolizumab nAWG D-446 TrG.pdf \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 18.01.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre). Stand: 19.01.2023. [2023-01-19 AM-RL-XII Pembrolizumab D-847 BAnz.pdf \(g-ba.de\)](#) [letzter Zugriff: 18.01.2024]

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2024
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2024 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC oder des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Zielgruppe der Erwachsenen. Ausschlaggebend für die Bewertung war der beträchtliche Zusatznutzen bei Rezidiven, der jedoch mit negativen Effekten bei unerwünschten Ereignissen saldiert wurde. Für die Jugendlichen ab 12 Jahren sei laut IQWiG ein Zusatznutzen nicht belegt, da diese Altersgruppe in der Studie nicht eingeschlossen wurde. Der Hersteller beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes der Behandlung mit Nivolumab.</p>	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Saldierung kritisch zu hinterfragen</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene Saldierung erscheint überzogen. Es ist fraglich, ob die deutlichen Vorteile bei den Rezidiven, auch vom IQWiG als beträchtlicher Zusatznutzen anerkannt, durch die Nachteile bei unerwünschten Ereignissen nahezu neutralisiert werden. Ob hier lediglich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorliegt, sollte vor dem Hintergrund der Bedeutung für die Versorgung diskutiert</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>werden. Zudem ist das formalistische Vorgehen bei der pädiatrischen Teilpopulation in Frage zu stellen, hier wäre es wünschenswert, wenn Vorteile auch für diese besonders vulnerable Patientengruppe anerkannt würden.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	22.01.2024
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB/IIC (D-982)
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)
<p>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 im Stadium IIB und IIC vom 22.12.2023 Stellung.</p> <p>Hintergrund</p> <p>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.[1]</p> <p>Im fernmetastasierten Stadium betrug die durchschnittliche Überlebenszeit von Melanompatienten bis vor einigen Jahren lediglich sechs Monate im Median bei einer 1-Jahres-Überlebensrate von nur 25 Prozent. Damit gehört das metastasierte Melanom prinzipiell zu den sehr aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.[2]</p> <p>Mit der Zulassung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden. Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Ipilimumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert. 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. 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. [3-5]</p> <p>Trotz bestehender Erfolge verstirbt ein erheblicher Teil der Patienten mit einem fernmetastasierten Melanom immer noch an der Erkrankung. Daher ergibt sich für Patienten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit erkennbar hohem Risiko einer Fernmetastasierung auch heute noch die Frage nach einer effektiven prophylaktischen (adjuvanten) Therapie.</p> <p>Adjuvante Therapie:</p> <p>Bis vor einiger Zeit 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.</p> <p>Aufgrund der begrenzten Wirksamkeit in der adjuvanten Behandlung des Melanoms wie auch in anderen Indikationen ist rekombinantes Interferon alpha 2 (a und b) seit Anfang 2021 auf dem deutschen wie auch den übrigen Märkten nicht mehr in Verkehr.</p> <p>Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms</p> <p>Bislang zielten alle nach 2015 neu zugelassenen Therapien in der adjuvanten Situation beim Melanom auf das resezierte Stadium III (lokoregionäre Metastasierung) und - begrenzt - komplett resezierte Fernmetastasen ab.</p> <p>Der erfolgreiche Einsatz von PD-1-Antikörpern beim metastasierten Melanom war Grundlage für deren Einsatz in Studien zur adjuvanten Therapie. Nivolumab wurde in der BMS-CA209-238 Phase-III-Studie (Checkmate 238) gegenüber Ipilimumab geprüft.[6] Nach einem Jahr hatten knapp 40 Prozent der Patienten unter Ipilimumab ein Rezidiv erlitten, unter Nivolumab 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).</p> <p>Daten zum Einsatz des PD1-Antikörpers Pembrolizumab in der adjuvanten Situation bei Hochrisiko-Melanomen zeigte im Vergleich konsistente Ergebnisse. Patienten (n=1.019) mit Melanom im vollständig resezierten Stadium III erhielten für ein Jahr Pembrolizumab alle drei</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß S3-Leitlinie soll im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko im Stadium II ausschließlich nachbeobachtet werden können.</p> <p>Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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). [7]</p> <p>Für Patienten mit einem BRAF-V600 mutierten Melanom im vollständig resezierten Stadium III steht mit Dabrafenib/Trametinib eine weitere Therapieoption in der adjuvanten Situation zur Verfügung. Auch hier findet sich in der Phase-III Combi-AD-Studie mit einer Hazard-Ratio von 0,47 (95% CI: 0,39–0,58) eine signifikante Verbesserung des rezidivfreien Überlebens.[8]</p> <p>Es zeigt sich in der Tendenz eine ähnliche Größenordnung der Risikoreduktion mit einer Hazard-Ratio um 0,5 sowohl für Pembrolizumab als auch für Dabrafenib/Trametinib bei BRAF-positiven Patienten.</p> <p>2018 erfolgte die zunächst Zulassung von Nivolumab für Patienten mit lokoregionär oder fernmetastasiertem Melanom nach vollständiger chirurgischer Resektion in Europa, im Dezember 2018 auch die für Pembrolizumab im resezierten Stadium III.</p> <p>Im September 2018 erfolgte die Zulassung für kombinierte BRAF- und MEK-Inhibition mit Dabrafenib/Trametinib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF V600-Mutation nach vollständiger Resektion.</p> <p>Damit liegen aktuelle mehrere Therapieoptionen vor, die für Patienten im resezierten Stadium III eine erhebliche Verbesserung der Prognose bedeuten.</p> <p>Adjuvante Therapie im Stadium II</p> <p>Eine Besonderheit beim Melanom ist die Tatsache, dass sich die Prognose für Patienten mit Stadium II und solchen im Stadium III nach vollständiger Resektion überlappt. Beispielsweise ist die Prognose im Stadium IIIA besser als die im Stadium IIB und IIC und selbst im Stadium IIIB ist sie immer noch besser als im Stadium IIC. [9, 10]</p> <p>Damit besteht im klinischen Stadium IIB und IIC ein zum Stadium III vergleichbares Rezidiv- und Überlebensrisiko, ohne dass bisher eine der genannten effektiven Therapien zur</p>	<p>(Beschluss vom 19. Januar 2023) ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Es wird im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowohl von der DGHO als auch von der ADO darauf hingewiesen, dass, obwohl die aktuell gültige S3-Leitlinie noch das Angebot einer adjuvanten Interferontherapie empfiehlt, diese Option aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden ist, auch, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden. Vor diesem Hintergrund kommt Interferon alfa-2a nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation steht mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eine zugelassene Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 19. Januar 2023 für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber beobachtendem Abwarten ein Hinweis auf einen</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verfügung steht. Wie bereits eingangs beschrieben ist die adjuvante Therapie mit Interferonen komplett aufgegeben, so dass Patienten in den letzten Jahren in der klinischen Routine lediglich eine beobachtende Nachsorge erhalten haben.</p> <p>Mit der Studie Keynote 716 lagen erstmals randomisiert kontrollierte Daten zum Einsatz eines PD1-Antikörpers in der adjuvanten Anwendung im Stadium IIB und IIC des vollständig resezierten Melanoms vor.[11]</p> <p>In einer 1:1 Randomisierung erhielten 483 Patienten für ein Jahr nach der Operation eines Melanoms Stadium IIB/C eine Therapie mit Pembrolizumab 200 mg i.v. alle 3 Wochen (2 mg/kg in pädiatrischen Patienten), 486 Patienten erhielten ein Placebo. Etwa zwei Drittel in beiden Armen war im Stadium IIB, ein Drittel in Stadium IIC.</p> <p>Nach 27,4 Monaten Follow-up zeigte sich ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben für die Verumgruppe mit einer Hazard-Ratio von 0,64 (95%-VB 0,50-0,84). Der Effekt war über die Strata IIB und IIC konsistent wie auch über die zugrundeliegenden T-Klassen der TNM-Klassifikation.</p> <p>In der Subanalyse der Rezidivsituation zeigte sich auch das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) mit einer Hazard-Ratio von 0,64 (95%-VB 0,47-0,88) signifikant überlegen. Dies ist insofern bedeutsam als dass das Auftreten von Fernmetastasen nach wie vor mit einer hohen Mortalität von mindestens 50% beim Melanom verbunden ist und die DMFS-Rate einen relativ robusten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben darstellt.</p> <p>Die Therapie war insgesamt gut verträglich, die Lebensqualität unter anti-PD1-Therapie unterschied sich nicht signifikant von der in der Placebo-Gruppe. Es traten die von PD1-Antikörpern bekannten Nebenwirkungen auf, am häufigsten im Vergleich zu Placebo solche der Schilddrüse, daneben oftmals gastrointestinale, muskuloskelettale und Hautnebenwirkungen. Stärkere als therapiebedingt eingeschätzte Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) traten in 17 Prozent unter Pembrolizumab (4,3% unter Placebo) auf, überwiegend gastrointestinal, muskuloskelettal und dermatologisch. In den meisten Fällen führten diese protokollgemäß zum Therapieabbruch.[11]</p>	<p>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Laut den aktuellen Leitlinien der ASCO2 und des SIGN3 wird die Behandlung mit Pembrolizumab in der adjuvanten Therapiesituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC empfohlen. In der mündlichen Anhörung wurde von der ADO ausgeführt, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist.</p> <p>Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium IIB/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Hinsichtlich der Therapieentscheidung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC ging bereits aus den Stellungnahmen der klinischen Experten zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) hervor, dass die Zahl der betroffenen Jugendlichen niedrig ist und in diesem Krankheitsstadium kein eigener Behandlungsstandard für Jugendliche vorliegt. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der empfohlenen Therapie in den Leitlinien für Erwachsene. Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren hervor.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund dieser Studiendaten erfolgte im Juni 2022 die Zulassung von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit komplett reseziertem Melanom Stadium IIB und IIC in Europa.</p> <p>Adjuvante Therapie im Stadium IIB/IIC mit Nivolumab</p> <p>Zwischenzeitlich konnte mit einem weiteren anti-PD-1 Antikörper (Nivolumab), dessen Wirkung praktisch äquivalent zu Pembrolizumab ist, eine weitere Phase-III-Studie zum adjuvanten Einsatz bei Melanom im Stadium IIB/IIC zum Abschluß gebracht werden.</p> <p>Die primäre Analyse der CheckMate-76K-Studie hat ein ähnliches Ergebnis für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab in dieser Patientengruppe wie die Keynote 54 für die Behandlung mit Pembrolizumab ergeben. In Checkmate 76K wurden 790 Patienten mit reseziertem Melanom im Stadium IIB/C im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder mit Nivolumab 480 mg 4- wöchentlich für 1 Jahr oder mit Placebo behandelt.</p> <p>Bei einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 7,8 Monaten und einem medianen Follow-up von 15,8 Monaten zeigte sich ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben für die Verumgruppe. Das rezidivfreie Überleben lag nach 1 Jahr bei 89 % in der Nivolumab-Gruppe und 79 % in der Kontrollgruppe (HR 0,42, p < 0,001) und das 1-Jahres-fernetastasenfreie Überleben betrug 92,3 % in der Nivolumab-Gruppe und 86,7 % in der Kontrollgruppe (HR 0,47 [0,30-0,72]). [12]</p> <p>Die Therapie war insgesamt gut verträglich, die Lebensqualität unter anti-PD1-Therapie unterschied sich nicht signifikant von der in der Placebo-Gruppe. Es traten die von PD1-Antikörpern bekannten Nebenwirkungen auf, am häufigsten im Vergleich zu Placebo solche der Schilddrüse, daneben oftmals gastrointestinale, muskuloskelettale und Hautnebenwirkungen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung wird Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund dieser Studiendaten erfolgte im Juli 2023 die Zulassung von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit komplett reseziertem Melanom Stadium IIB und IIC in Europa.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung stuft das IQWiG die positiven Effekte für Nivolumab als Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ein. Nach "Aufrechnung" mit den negativen Auswirkungen einer Immuntherapie kommt das Gutachten zu einer Herabstufung des Zusatznutzens auf nunmehr lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Grundsätzlich ist die primäre Einstufung des Nutzens einer adjuvanten Immuntherapie als "beträchtlich" oder auch "erheblich" zu diskutieren, da eine Hazard-Ratio < 0,5 immerhin einer faktischen Halbierung des Rezidivrisikos, insbesondere auch des Risikos für Fernmetastasen darstellt.</p> <p>Im Verfahren zu Pembrolizumab im Stadium III Melanom adjuvant mit einem ähnlichen Therapieeffekt wurde dementsprechend seinerzeit vom IQWiG auch ein "erheblicher" Zusatznutzen zuerkannt.</p> <p>Es sollte in der vorliegenden Situation allerdings auch eine sorgfältige konkrete Abwägung der auftretenden Nebenwirkungen gegenüber dem therapeutischen Nutzen vorgenommen werden.</p> <p>Während im Vergleich beispielsweise zu der in der metastasierten Situation eingesetzten kombinierten Immuntherapie bei anti-PD1 Monotherapien sehr schwere bzw. lebensbedrohliche Nebenwirkungen die Ausnahme bilden, ist der Nutzen für die Patienten besonders im Hinblick auf eine mögliche Heilung der Erkrankung besonders hoch einzustufen. Daher erscheint die rein schematische Abwertung des Zusatznutzens aufgrund einer vergleichsweise niedrigen Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen unverhältnismäßig.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse des Grades 3-4 wurden bei 10,3 % der Nivolumab-behandelten Patienten in CheckMate76K beobachtet und führten in 5,5% zum Therapieabbruch. Diese</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>waren überwiegend gastrointestinal und dermatologisch und damit regelhaft ohne Folgeschäden komplett reversibel.</p> <p>Potenziell langfristig persistierende endokrine Nebenwirkungen kamen ebenfalls relativ häufig vor ca. 17 % entwickelten eine Schilddrüsenentzündung, meist mit nachfolgender persistierender Hypothyreose. Insgesamt benötigten 14,9 % der Patienten in der Nivolumab-Gruppe eine Hormonersatztherapie, vor allem aufgrund von Schilddrüsenanomalien, die bei Immuntherapien relativ häufig auftreten und beherrschbar sind. Diese Patienten müssen üblicherweise langfristig mit Schilddrüsenhormonen substituiert werden, was allerdings generell problemlos und ohne wesentliche Einbußen der Lebensqualität möglich ist.</p> <p>Schwere endokrine Nebenwirkungen traten bei einer Reihe von Patienten auf, darunter Hypophysitis (1,7 %) und Nebenniereninsuffizienz (2 %). In der Checkmate76K Studie kam es zu einem Todesfall in der Verumgruppe (0.2%) aufgrund Herzversagens, welches jedoch nicht im Rahmen einer Autoimmun-Myocarditis aufgetreten war. Patienten mit einer therapiebedingten Hypophysitis müssen üblicherweise langfristig mit Hydrocortison substituiert werden, haben darunter aber meistens eine normale Lebensqualität. [12]</p> <p>Blickt man über die Daten der vorliegenden Studie hinaus, so zeigt sich die Sicherheit der Therapie mit anti-PD1-Antikörpern im Hinblick auf tödlich verlaufende Nebenwirkungen mit Fatalitätsraten von 0,36-0,43 % als vergleichsweise niedrig und auch deutlich niedriger als beispielsweise für die kombinierte Immuntherapie mit anti-PD1/CTLA4-Antikörpern.[13, 14]</p> <p>Schließlich wird im Verfahren zum speziellen Zusatznutzen für Kinder und Jugendliche gefragt. Hierzu liegen erwartungsgemäß keine verwertbaren Studiendaten vor. Wie in anderen Verfahren zur Wirksamkeit von Immuncheckpointinhibition in dieser Altersgruppe ausführlich diskutiert, gibt es keinen belastbaren Anhalt, dass die positiven und negativen Effekte in dieser Altersgruppe grundsätzlich anders sind als in der Erwachsenenpopulation. Zwar kann die Relevanz von langfristigen Folgen, z.B. einer endokrinen Nebenwirkung im jungen Alter theoretisch schwerer gewichtet werden, allerdings gilt dies für die positiven Effekte, insbesondere der langfristigen Rezidivfreiheit, ebenso.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab bei Patienten mit Melanom im resezierten Stadium IIB und IIC folgende Punkte adressieren:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die adjuvante Therapie mit Nivolumab bringt einen klinisch relevanten Prognosevorteil für Melanompatienten im Stadium IIB und IIC.2. Für Patienten im resezierten Stadium IIB und IIC steht derzeit ausschließlich die Immuncheckpointblockade als adjuvante Therapie zur Verfügung.3. 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.4. Nach den vorliegenden Daten zur Immuntherapie in der adjuvanten Situation beim Melanom bleiben die Effekte auch bei längerer Nachbeobachtung stabil erhalten[15], so dass Nivolumab mit hoher Wahrscheinlichkeit die Heilungsrate von Patienten im operierten Stadium IIB/C des Melanoms erhöht.	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10 I.12 I.51	<p>Aus den o.g. Gründen ist die zusammenfassende Einstufung als "geringer Zusatznutzen" nicht adäquat. Die im Vergleich zum Schaden durch ein Rezidiv in Hinblick auf Häufigkeit und Patientenrelevanz deutlich geringeres Schadensausmaß einer immunvermittelten schweren Nebenwirkung ergibt für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen. Selbs unter Anerkennung der besonderen Risikobewertung in der adjuvanten Situation ist letztlich auch analog der Situation im resezierten Stadium III aus unserer Sicht der Zusatznutzen mindestens als "beträchtlich" einzustufen.</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Begründung:</p> <p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie CA209-76K vorgelegt.</p> <p>Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben, sie durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen und es musste eine negative</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Weiterhin sollten die Patientinnen einen guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Autoimmunerkrankung sowie ein metastasiertes Melanom in der Vorgeschichte. In die Studie wurde anders als geplant keine Person unter 18 Jahren eingeschlossen.</p> <p>Die 790 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 526) oder Placebo (N= 264) zugeteilt. Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie. In Teil 1 der Studie CA209-76K erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Es traten geringe Abweichungen zu den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UE auf. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß der Fachinformation in der Studie auf 1 Jahr begrenzt oder</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>endete mit dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder eines Rezidivs.</p> <p>CA209-76K wird in 129 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Oktober 2019 und ist derzeit noch laufend.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Bewertung:</p> <p>Die Daten der Studie CA209-76K sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die vom G-BA für den vorliegenden Beschluss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab nicht umgesetzt ist.</p> <p>Fazit:</p> <p>Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab vor.</p> <p>Somit ist ein Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Katalinic, A., N. Eisemann, and A. Waldmann, *Hautkrebscreening in Deutschland*. Deutsches Ärzteblatt, 2015. **112**(38): p. 629-34.
2. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(4): p. 527-34.
3. Schadendorf, D., et al., *Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(17): p. 1889-94.
4. McDermott, D., et al., *Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma*. Cancer Treatment Reviews, 2014. **40**(9): p. 1056-64.
5. Ugurel, S., et al., *Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019*. Eur J Cancer, 2020. **130**: p. 126-138.
6. Weber, J., et al., *Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(19): p. 1824-1835.
7. Eggermont, A.M.M., et al., *Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2018. **378**(19): p. 1789-1801.
8. Long, G.V., et al., *Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(19): p. 1813-1823.
9. Gershenwald, J.E., et al., *Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017. **67**(6): p. 472-492.
10. Garbe, C., et al., *Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment*. J Clin Oncol, 2022. **40**(32): p. 3741-3749.
11. Luke, J.J., et al., *Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial*. Lancet, 2022. **399**(10336): p. 1718-1729.
12. Kirkwood, J.M., et al., *Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial*. Nat Med, 2023. **29**(11): p. 2835-2843.
13. Zhao, B., H. Zhao, and J. Zhao, *Fatal adverse events associated with programmed cell death protein 1 or programmed cell death-ligand 1 monotherapy in cancer*. Ther Adv Med Oncol, 2020. **12**: p. 1758835919895753.
14. Wang, D.Y., et al., *Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Oncol, 2018. **4**(12): p. 1721-1728.
15. Eggermont, A.M.M., et al., *Five-Year Analysis of Adjuvant Pembrolizumab or Placebo in Stage III Melanoma*. NEJM Evidence, 2022. **1**(11).

5.5 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2024
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute, frühe Nutzenbewertung von Nivolumab (Opdivo®) in der adjuvanten Therapie des Melanoms wird jetzt nach Ausweitung der Indikation auf Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion durchgeführt. 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">G-BA</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis - sicherheit</th> <th>Subpopulationen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">keine</td> <td rowspan="2">beobachtendes Abwarten</td> <td rowspan="2">erheblich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>Erwachsene</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>Jugendliche ab 12 Jahre</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit	keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	Erwachsene	gering	Anhaltspunkt	Jugendliche ab 12 Jahre	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>		
G-BA	ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer				IQWiG																						
		Zusatznutzen	Ergebnis - sicherheit	Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnis sicherheit																						
keine	beobachtendes Abwarten	erheblich	Hinweis	Erwachsene	gering	Anhaltspunkt																						
				Jugendliche ab 12 Jahre	nicht belegt	-																						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Standard in der adjuvanten Therapie des vollständig resezierten Melanoms in den Stadien IIB und IIC ist – nach den Marktrücknahmen der zugelassenen Interferon-alpha-Präparate in Deutschland – ein abwartendes Verhalten. Das ist in der Zulassungsstudie mit dem Placebo-Arm angemessen abgebildet.• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, Phase-III-Studie CA209-76K (Checkmate 76K) zum Vergleich von Nivolumab versus Placebo. Die adjuvante Therapie erfolgte in vierwöchentlichen Intervallen über 1 Jahr.• Nivolumab führte zu einer Verlängerung des rezidivfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,529. Der Unterschied war vor allem durch eine Reduktion des Auftretens von Fernmetastasen bedingt.• Die Rate schwerer Nebenwirkungen lag unter Nivolumab höher als im Placebo-Arm, auch die Therapieabbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen. Hier weichen die Zahlen im Dossier etwas von den publizierten Daten ab.• Der IQWiG-Bericht schlägt eine Aufrechnung des positiven Zusatznutzens beim rezidivfreien Überleben gegenüber den Nebenwirkungen der Immuntherapie vor. Hierzu fehlt eine gemessene Methodik.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Der IQWiG-Bericht schlägt auch eine Subgruppenbildung für Pat. im Alter von 12 bis <18 Jahren vor. Das ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahlen nicht sinnvoll. In die Zulassungsstudie wurden keine Pat. aus dieser Altersgruppe aufgenommen. In der Versorgung wird die Therapieentscheidung bei Jugendlichen patientenindividuell mit Orientierung an den aktuellen Leitlinien für Erwachsene getroffen. • Auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1 mit der Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) erhält Nivolumab die Bewertung A. <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam beim Melanom, auch in der adjuvanten Therapie in den Stadien IIB und IIC.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2020 wurden etwa 24.000 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 63, für Männer bei 69 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.</p> <p>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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Prognose von Pat. mit Melanom ist vor allem vom Stadium bei Diagnosestellung abhängig. Die relativen 5-Jahresüberlebensraten in Deutschland liegen im Stadium III bei 69-75%, und im Stadium II bei 79-83% [1]. Das Stadium II ist biologisch und prognostisch heterogen [2]. Die Datenbasis des American Joint Committee on Cancer zeigte diese 10-Jahres-Überlebensraten [3]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Stadium IIA: 85%- Stadium IIB: 82%- Stadium IIC: 75% <p>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 in der adjuvanten Therapie im Stadium II war die Therapie mit Interferon alpha [4]. Durch die Entscheidung von zwei pharmazeutischen Unternehmen zur Einstellung der Produktion steht diese Therapie jetzt nicht mehr zur Verfügung.</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Gemäß S3-Leitlinie soll im Tumorstadium IIB/C eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. In der S3-Leitlinie wird zudem darauf hingewiesen,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Standard in der adjuvanten systemischen Therapie im klinischen Stadium II war zuletzt die abwartende engmaschige Nachsorge. Im August 2023 wurde mit Nivolumab der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Stadien IIB und IIC nach vollständiger Remission durch die EU Kommission zugelassen. Die FDA folgte im Oktober 2023.</p> <p>Daten der Zulassungsstudie zur adjuvanten Immuntherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit Melanom in den Stadien IIB/C</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RFÜ³ (HR⁴)</th> <th>FMFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA209-76K, Kirkwood, 2023 [5]</td> <td>Stadium IIB/C</td> <td>Placebo</td> <td>Nivolumab</td> <td>790 (2:1)</td> <td>36,14 vs n. e.^{6,8} 0,529⁷ p < 0,0001</td> <td>36,14 vs n. e. e. 0,623⁷ p = 0,0098</td> <td>nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td>KEYNOTE 716,</td> <td>Stadium IIB/C</td> <td>Placebo</td> <td>Pembrolizumab</td> <td>976</td> <td>n. e. vs n. e.</td> <td>n. e. vs n. e. e.</td> <td>nicht berichtet</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RFÜ ³ (HR ⁴)	FMFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)	CA209-76K, Kirkwood, 2023 [5]	Stadium IIB/C	Placebo	Nivolumab	790 (2:1)	36,14 vs n. e. ^{6,8} 0,529 ⁷ p < 0,0001	36,14 vs n. e. e. 0,623 ⁷ p = 0,0098	nicht berichtet	KEYNOTE 716,	Stadium IIB/C	Placebo	Pembrolizumab	976	n. e. vs n. e.	n. e. vs n. e. e.	nicht berichtet	<p>dass Patientinnen und Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko im Stadium II ausschließlich nachbeobachtet werden können.</p> <p>Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) ging hervor, dass der Einsatz von Interferon alfa in der adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium IIB/C mit einer nur begrenzten Wirksamkeit verbunden ist. Vor dem Hintergrund der Abwägung zwischen Nutzen und Nebenwirkungen einer solchen Behandlung wurde Interferon alfa laut klinischen Experten nur eingeschränkt im deutschen Versorgungskontext eingesetzt. Es wird im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sowohl von der DGHO als auch von der ADO darauf hingewiesen, dass, obwohl die aktuell gültige S3-Leitlinie noch das Angebot einer adjuvanten Interferontherapie empfiehlt, diese Option aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden ist, auch, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden. Vor diesem Hintergrund kommt Interferon alfa-2a nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation steht mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eine zugelassene Behandlungsoption in der Versorgung zur Verfügung. In der Nutzenbewertung wurde mit</p>	
Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RFÜ ³ (HR ⁴)	FMFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)																				
CA209-76K, Kirkwood, 2023 [5]	Stadium IIB/C	Placebo	Nivolumab	790 (2:1)	36,14 vs n. e. ^{6,8} 0,529 ⁷ p < 0,0001	36,14 vs n. e. e. 0,623 ⁷ p = 0,0098	nicht berichtet																				
KEYNOTE 716,	Stadium IIB/C	Placebo	Pembrolizumab	976	n. e. vs n. e.	n. e. vs n. e. e.	nicht berichtet																				

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Luke				(1:	0,62⁷	0,59⁷	et	<p>Beschluss vom 19. Januar 2023 für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion gegenüber beobachtendem Abwarten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Laut den aktuellen Leitlinien der ASCO2 und des SIGN3 wird die Behandlung mit Pembrolizumab in der adjuvanten Therapiesituation des Melanoms im Stadium IIB oder IIC empfohlen. In der mündlichen Anhörung wurde von der ADO ausgeführt, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist.</p> <p>Da bezüglich der nicht-medikamentösen Behandlung mit einer adjuvanten Radiotherapie für das Stadium IIB/C keine Evidenz vorliegt, kommt eine adjuvante Radiotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Hinsichtlich der Therapieentscheidung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC ging bereits aus den Stellungnahmen der klinischen Experten zu Pembrolizumab (Beschluss vom 19. Januar 2023) hervor, dass die Zahl der betroffenen Jugendlichen niedrig ist und in diesem Krankheitsstadium kein eigener Behandlungsstandard für Jugendliche vorliegt. Die Therapie dieser Patientinnen und Patienten orientiert sich an der empfohlenen</p>	
2023 [6,				1)	(KI 0,49 –	(KI 0,44–			
7]					0,79)	0,79)			

¹ N - Anzahl Patienten; ² RFÜ - rezidivfreies Überleben (Lokales Rezidiv, In-transit-Metastasen, Regionales Lymphknoten-Rezidiv, Fernmetastasen, Neues primäres Melanom (inkl. Melanoma in situ, Tod jeglicher Ursache), in Monaten; ³ FMFÜ – Fernmetastasenfreies Überlebens, 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;** ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie in den Leitlinien für Erwachsene. Aus den vorliegenden Leitlinien gehen diesbezüglich auch keine separaten Empfehlungen für die adjuvante Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren hervor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard und folgt der gutachterlichen Expertise der Fachgesellschaften im Rahmen der Beratung.</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</u></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie: Pembrolizumab</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Für die adjuvante Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Tumorstadium IIB oder IIC wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst: „Beobachtendes Abwarten.“</p> <p>In der mündlichen Anhörung im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zur Frage der aktuell in der klinischen Praxis eingesetzten Therapie ging aus der Einschätzung der ADO hervor, dass Pembrolizumab seit der Zulassung zum aktuellen Therapiestandard in der klinischen Praxis geworden ist. Dieses findet sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wieder. Aufgrund der Weiterentwicklung des Stands der medizinischen Erkenntnisse wird für den vorliegenden Beschluss Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Änderung der</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie CA209-76K für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden können. Der vorliegende Beschluss wird zeitlich befristet, womit dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht wird, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung ist die Studie CA209-76K (Checkmate 76K) zum randomisierten Vergleich von Nivolumab vs Placebo. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Standardarms. Relevante Parameter aus der Zusammenstellung des Patientenkollektivs sind u. a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter <ul style="list-style-type: none"> o Median: 61-62 Jahre o <18 Jahre: 0 Pat. - Stadium 	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Begründung:</p> <p>Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich die Bewertung von Nivolumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen infolge einer Anwendungsgebietserweiterung.</p> <p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab hat der pharmazeutische Unternehmer</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ IIB: 60,5% ○ IIC: 39,5% <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5]. Datenschnitte erfolgten im April 2022 und im April 2023.</p>	<p>die Ergebnisse der Phase-III-Studie CA209-76K vorgelegt.</p> <p>Die Studie CA209-76K ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Nivolumab und Placebo in der adjuvanten Behandlung des Melanoms. In die Studie sollten Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene eingeschlossen werden, bei denen die vollständige Resektion eines kutanen Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC (nach Version 8 der Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer [AJCC]) erfolgt ist. Darüber hinaus durften die Patientinnen und Patienten keine weitere Behandlung des Melanoms erhalten haben, sie durften zu Studienbeginn keine Hinweise auf eine Resterkrankung aufweisen und es musste eine negative Wächterlymphknotenbiopsie vorliegen. Weiterhin sollten die Patientinnen eine guten Allgemeinzustand (für Erwachsene entsprechend einem Leistungsstatus nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 vorweisen. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Autoimmunerkrankung sowie ein metastasiertes</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Melanom in der Vorgeschichte. In die Studie wurde anders als geplant keine Person unter 18 Jahren eingeschlossen.</p> <p>Die 790 eingeschlossenen Patientinnen wurden 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Nivolumab (N = 526) oder Placebo (N= 264) zugeteilt. Die Studie CA209-76K gliedert sich in 2 Teile, von denen Teil 1 die initial adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Beobachtungszeit umfasst. Bei Auftreten eines Rezidivs haben die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen unter bestimmten Bedingungen die Option, in den unverblindeten Teil 2 der Studie überzutreten und mit Nivolumab behandelt zu werden. Die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beziehen sich auf Teil 1 der Studie. In Teil 1 der Studie CA209-76K erfolgte die Behandlung mit Nivolumab im Interventionsarm weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Es traten geringe Abweichungen zu den Empfehlungen zur Wiederaufnahme nach Abklingen von UE auf. Die Dauer der adjuvanten Behandlung des Melanoms war gemäß der Fachinformation in der Studie auf 1</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Jahr begrenzt oder endete mit dem Auftreten von inakzeptabler Toxizität oder eines Rezidivs.</p> <p>CA209-76K wird in 129 Studienzentren in Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die Studie startete im Oktober 2019 und ist derzeit noch laufend.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das rezidivfreie Überleben (RFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte bei Patienten mit Melanom. Aufgrund der bisher niedrigen Ereignisraten wurden die Daten weder in der Publikation noch im Dossier dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Rezidivfreies Überleben</p> <p>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.</p> <p>Das rezidivfreie Überleben war primärer Endpunkt von CA209-76K. Nivolumab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des rezidivfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,529). Die rezidivfreien Überlebensraten nach 36 Monaten lagen bei 69,1 vs 58,3%.</p> <p>Die häufigsten Ereignisse waren Fernmetastasen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-76K die validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D verwandt. Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EORTC-QLQ-C30 zeigte sich fünf der sechs Skalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Bei der Skala Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab.	
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 lag unter Nivolumab deutlich höher als im Placebo-Arm (15,9 vs 27,9%). Im Vordergrund stehen immunvermittelte Nebenwirkungen wie Diarrhoe/Enterokolitis, Exanthem, Hepatitis, Hyperthyreose/Hypothyreose und Fatigue. Nebenwirkungen führten zu einer deutlich höheren Abbruchrate der adjuvanten Therapie unter Nivolumab gegenüber Placebo (3,4 vs 22,1%).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Fokus des Bewertungsvorschlags ist eine Art von Aufrechnung der Verlängerung der rezidivfreien Überlebenszeit gegenüber den unerwünschten Ereignissen. Hierzu fehlt im IQWiG-Bericht eine evidenzbasierte Methodik.</p>	Die Ausführungen 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Daten zur Lebensqualität werden nicht berücksichtigt. Diese Daten sind relevant für die Einordnung der subjektiven Belastung der Pat. durch unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p>	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische 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 kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [6].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab: A</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Nivolumab wird als Monotherapie und regelhaft nicht in Kombinationstherapien eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Dieses Verfahren zur adjuvanten Immuntherapie von Nivolumab beim Melanom erweitert die bisherige Zulassung auf die Stadien IIB und IIC. Ziel der adjuvanten Therapie ist eine Verhinderung von Rezidiven. In diesem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nivolumab in der erweiterten, adjuvanten Therapie ergeben sich Diskussionspunkte auf mehreren Ebenen:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Hier hatte sich der Standard in den letzten Jahren geändert. Interferon alpha ist aufgrund der Marktrücknahmen nicht mehr verfügbar. Andere Immuncheckpoint-Inhibitoren oder BRAF-/MEK-Inhibitoren sind nicht zugelassen. Entsprechend ist</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>abwartendes Verhalten der aktuelle Standard, in der Zulassungsstudie mit dem Placebo-Arm angemessen umgesetzt.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das rezidivfreie Überleben ist ein sinnvoller Endpunkt in der Beurteilung der Wirksamkeit adjuvanter Therapiestrategien. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab mit einer Hazard Ratio von 0,593.</p> <p><u>Plausibilität</u></p> <p>Die Ergebnisse mit Nivolumab bestätigen die Ergebnisse mit Pembrolizumab in derselben Indikation. Im Jahr 2022 wurden die Daten von KEYNOTE 716 erstmals publiziert [6], im Jahr 2023 aktualisiert []. In einem Kollektiv von 976 Pat. mit Melanom im Stadium IIB oder IIC führte Pembrolizumab bei einer 1:1 Randomisierung zur Erhöhung der rezidivfreien Überlebensrate nach 3 Jahren von 63,4% im Placebo- auf 76,2% im Verum-Arm [6, 7].</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Subpopulation / Subgruppen</u></p> <p>Das IQWiG schlägt eine separate Bewertung von Pat. zwischen 12 und <18 Jahren vor. Wir halten das nicht sinnvoll. Kriterien für die Bildung einer Subpopulation/Subgruppe sind</p> <ul style="list-style-type: none">- Klinische Relevanz<ul style="list-style-type: none">o eigener Therapiestandard in aktuellen Leitlinieno ausreichend hohe, relative und absolute Häufigkeit (Patientenzahl)- Präspezifikation in der Zulassungsstudie- externe Evidenz (biologische oder soziologische Rationale)- positive Homogenitäts- oder Interaktionstests <p>Diese Kriterien sind hier nicht erfüllt. Es gibt weder einen eigenen Therapiestandard für Jugendliche mit Melanom im Stadium IIB/IIC, noch ist die Patientenzahl hierfür ausreichend. In die Zulassungsstudie wurden 0 (null) Pat. in dieser Altersgruppe aufgenommen. Auch die aktuellen Zahlen des RKI zeigen, dass die Zahl der betroffenen Jugendlichen niedrig ist. In der Versorgung wird die</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieentscheidung patientenindividuell mit Orientierung an den aktuellen Leitlinien für Erwachsene getroffen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>Das Management der immunvermittelten Nebenwirkungen von der Diagnostik bis zur Therapie ist in Deutschland inzwischen standardisiert und gut etabliert. Die aktuelle S3 Leitlinie zur supportiven Therapie beschäftigt sich intensiv mit diesem Thema. Entscheidend bei den Nebenwirkungen ist auch das subjektive Erleben der Pat., in CA209-76K ist die Abbruchrate – analog zu anderen Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Situation – relativ hoch.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine pseudowissenschaftliche Berechnung des Zusatznutzens mit einer Formel „Verbesserung des rezidivfreien Überlebens minus Nebenwirkungen = Zusatznutzen“ wie im IQWiG Bericht wird der realen Versorgungssituation nicht gerecht.</p> <p>Immuncheckpoint-Inhibitoren sind hoch wirksam, auch in der adjuvanten Therapie. Die Daten zu Nivolumab beim Melanom im Stadium IIB und IIC bestätigen die bisherigen Ergebnisse. Weitere biologische Parameter zur besseren Definition der Pat. mit hohem Rezidivrisiko stehen aus.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020 \(krebsdaten.de\)](#)
2. Lee R, Mandala M, Long GV et al.: Adjuvant therapy for stage II melanoma: the need for further studies. Eur J Cancer 189:112914, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2023.05.003](#)
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al.: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA 67:472-492, 2017. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
4. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL I S3 Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge 2018-07 01.pdf
5. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J et al.: Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nature Medicine 29:2835-2842, 2023. DOI: [Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial | Nature Medicine](#)
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. Long GV, Luke JJ, Khattak MA et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1378-1388, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00559-9](#)
8. [Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: Final analysis of distant metastasis-free survival in the phase 3 KEYNOTE-716 study. | Journal of Clinical Oncology \(ascopubs.org\)](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Nivolumab (D-982)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Februar 2024

von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Rupp

Frau Böhm

Frau Ehrhart

Herr Dr. Sickmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Frau Prof. Leiter-Stöppke

Herr Prof. Gutzmer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Mark

Frau Golla

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Nivolumab, neues Anwendungsgebiet, Melanom im Stadium IIB oder IIC, adjuvante Therapiesituation. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember des vergangenen Jahres zu der, zum einen der pharmazeutische Unternehmer BMS, MSD Sharpe & Dome, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Stellungnahmen abgegeben haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein: Frau Dr. Rupp, Frau Böhm, Frau Ehrhart und Herr Dr. Sickmann; für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie: Herr Professor Dr. Wörmann; für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie: Herr Professor Dr. Weichenthal, Frau Professor Leiter-Stöppke – sie fehlt – und Herr Professor Gutzmer,

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Herr Professor Gutzmer ist leider kurzfristig verhindert, während Frau Professor Leiter eigentlich da sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann streichen wir Herrn Gutzmer. Vielleicht kommt Frau Leiter noch dazu. Für MSD müssten anwesend sein: Frau Dr. Mark – Fragezeichen – und Frau Golla sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ich frage noch einmal nach Frau Professor Leiter-Stöppke. Sie ist noch nicht da.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

Frau Böhm (BMS): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Böhm, Sie haben das Wort.

Frau Böhm (BMS): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, zur heutigen erneuten Anhörung zu Nivolumab bei Ihnen zu sein. Bevor ich kurz auf die Punkte eingehe, die für uns wichtig sind, möchte ich Ihnen gerne meine Kolleginnen und meinen Kollegen vorstellen, die heute gemeinsam mit mir im Raum sitzen und ihre Fragen beantworten werden. Das ist zum einen Frau Ehrhart. Sie ist für alle methodischen Aspekte zuständig. Herr Dr. Sickmann wird Ihre Fragen zu medizinischen Aspekten und zur Studie beantworten. Frau Dr. Rupp beantwortet alle weiteren Fragen zum Dossier. Mein Name ist Doris Böhm. Ich leite bei BMS Deutschland den Bereich Neurostatistik.

Zunächst ein paar Worte zum Anwendungsgebiet: Mit der vorliegenden Zulassungserweiterung steht Nivolumab nun auch Patienten mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion zur adjuvanten Behandlung zur Verfügung. Insgesamt ist das Rezidivrisiko besonders in den ersten zwei Jahren nach Primärdiagnose sehr hoch, selbst wenn eine vollständige Resektion erfolgte. Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert dabei die Prognose enorm. Dies unterstreicht die Notwendigkeit von effektiven Therapiestrategien zur Prävention von Rezidiven und der Verhinderung einer Progression der Erkrankung in höhere Tumorstadien.

Das Ziel der adjuvanten Therapie ist somit, das Risiko eines Rezidivs zu verringern und damit die Chance auf Heilung zu erhalten, ohne dabei die Lebensqualität zu beeinträchtigen. Dass Nivolumab dieses Therapieziel in erheblichem Maße erfüllt, zeigt die Zulassungsstudie CheckMate 76K, die sich zum aktuellen Datenschnitt mit einer medianen Beobachtungsdauer

von zwei Jahren über diesen Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs erstreckt und somit valide Ergebnisse für die Quantifizierung eines Zusatznutzens liefert.

In der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab beim rezidivfreien Überleben. Die Behandlung mit Nivolumab reduziert das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod um 47 Prozent gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten. Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung. Auch das Risiko für ein Fernrezidiv oder den Tod konnte um 38 Prozent gesenkt werden. Die Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Patienten werden durch die adjuvante Therapie mit Nivolumab nicht klinisch relevant beeinträchtigt. Diese positiven Effekte werden ohne das Auftreten neuer Risiken bei einem bekannten Sicherheitsprofil von Nivolumab erzielt.

Im Nachfolgenden würde ich gerne auf drei Punkte eingehen, die uns wichtig sind.

Punkt 1 ist die Relevanz des Endpunkts rezidivfreies Überleben bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab. Das IQWiG bewertet den positiven Effekt in seiner Dossierbewertung von Nivolumab primär anhand der Rezidivrate, also dem binären Endpunkt, und zieht das Ergebnis für das rezidivfreie Überleben nicht heran. Aus unserer Sicht ist aber nicht nur die Frage, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch der Zeitpunkt des Auftretens für den Patienten relevant. Er korrespondiert mit der Dauer der tumorfreien Zeit. Beim rezidivfreien Überleben sehen wir Effekte in einer Größenordnung, die als erheblich einzustufen sind. Aus unserer Sicht ist dies bei der Bilanzierung des Zusatznutzes zu berücksichtigen.

Punkt 2 ist die Eignung der vorgelegten Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten. In unserem Nutzendossier haben wir die Auswertung bis zum Behandlungsende, also über den verblindeten Teil der Studie, dargestellt und dieses Vorgehen methodisch begründet. Mit der Stellungnahme haben wir aufgrund der kritischen Anmerkungen des IQWiG Auswertungen nachgereicht, in denen auch Erhebungen über das Behandlungsende hinaus berücksichtigt wurden. Auch diese MMRM-Analysen zeigen, dass es keine relevanten Unterschiede in Bezug auf Symptomatik und Lebensqualität zwischen den Behandlungsarten gibt.

Insgesamt sehen wir die Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten anhand der mittleren Veränderung über den Zeitverlauf mittels MMRM als bewertungsrelevant an, und sie sollten entsprechend dem Vorgehen bei anderen Bewertungsverfahren mit ähnlicher Fallkonstellation berücksichtigt werden.

Punkt 3 ist die Einordnung der Ergebnisse zur Verträglichkeit. Zunächst noch einmal die besondere Situation in der Studie CheckMate 76K: Hier wird eine aktive Therapie, also Nivolumab, mit einer Behandlung ohne pharmakologisch aktiven Wirkstoff verglichen. In einer solchen Situation ist es zu erwarten, dass man unerwünschte Ereignisse häufiger im aktiven Therapiearm beobachtet.

Zur Einordnung der Nebenwirkungen: Die in der Studie 76K gemeldeten unerwünschten Ereignisse liegen im Rahmen dessen, was angesichts des gut charakterisierten Verträglichkeitsprofils von Nivolumab erwartbar war. Die Sicherheit von Nivolumab ist umfassend untersucht. Es gibt bewährte Behandlungsmechanismen und Algorithmen, mit denen Nebenwirkungen gut beherrschbar sind. Die Vorteile bei den Nebenwirkungen sollten zudem vor dem Hintergrund einer möglichen dauerhaften Heilung betrachtet werden.

Somit ist festzuhalten, dass die negativen Effekte bei der Verträglichkeit gegenüber der nicht aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar als relevant für den Patienten zu betrachten sind, aber nicht, unter Berücksichtigung des kurativen Therapieansatzes, zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen sollten.

Zusammenfassend erfüllt die Behandlung mit Nivolumab im Vergleich zum gegenwärtigen Versorgungsstandard somit in erheblichem Maße die gesteckten Therapieziele für die Patienten. Mit „Patienten“ meinen wir aufgrund des vergleichbaren Krankheitsbildes und des identischen Wirkmechanismus von Nivolumab: Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahren.

Damit ergibt sich aus unserer Sicht in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab im gesamten Anwendungsgebiet.

Dieser Zusatznutzen beruht vor allem auf der bedeutend längeren Vermeidung von Rezidiven gegenüber dem beobachtenden Abwarten, was sich im Endpunkt rezidivfreies Überleben widerspiegelt. Dies ist das essentielle Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation; denn es gilt hier, die Tumorfreiheit so lange wie möglich zu erhalten.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm, für diese Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Frau Professor Leiter-Stöppke zwischenzeitlich auch zugeschaltet ist.

Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft den Punkt, den Sie am Schluss angesprochen haben, nämlich die Erwachsenen und die Jugendlichen und die vom IQWiG vorgenommene Unterteilung. Ich möchte die Kliniker fragen: Wie beurteilen Sie die Vergleichbarkeit von Jugendlichen und Erwachsenen im Stadium IIB und IIC in der adjuvanten Behandlungssituation im Hinblick auf das Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf, sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab? Sehen Sie da Unterschiede oder ist das möglicherweise vergleichbar? – Ich habe die erste Wortmeldung von Herrn Professor Weichenthal. Bitte schön, Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Es ist nicht das erste Mal, dass wir beim Melanom mit der Fragestellung Jugendliche konfrontiert sind, und die Antwort ist eigentlich immer die gleiche, dass die Datenlage dort und in der Epidemiologie schlichtweg nicht ausreicht, um ein krankheitsspezifisches Urteil zu treffen. Mittlerweile hat man, was den Einsatz von Anti-PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitoren angeht, so viele Daten, dass man sagen kann, dass der Einsatz für die wenigen Patienten, für die es in Frage kommt, aus der praktischen Sicht völlig gleichwertig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Jetzt hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur als kleine Ergänzung, ansonsten komplett identisch mit dem, was Herr Weichenthal gesagt hat. Erster Punkt für uns ist, wir haben bisher keine Hinweise darauf, dass Jugendliche unter Immuncheckpoint-Inhibitoren andere Nebenwirkungen haben als Ältere. Das wissen wir aber nicht speziell vom Melanom, sondern von anderen Erkrankungen mit überlappender Indikation, vor allem aus der Hämatologie. Deshalb unterstützt das das, was Herr Weichenthal sagt, dass wir keine Unterschiede sehen.

Der zweite Punkt ganz konkret: Wenn wir es richtig gesehen haben, waren null Patienten in der Zulassungsstudie für diese Patienten da. Jetzt kann man sagen, es gibt keine Daten, aber das heißt nicht, dass wir für null Patienten eine Subgruppe bilden können. Das haben wir früher schon einmal kritisiert. Das finden wir außerordentlich schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Leiter-Stöppke, okay, oder haben Sie noch eine Anmerkung?

Frau Prof. Leiter-Stöppke (ADO): Keine Nachbemerkung, vielen Dank. Ich hatte Probleme mit der Technik. Deshalb war ich etwas später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Überhaupt kein Problem. Danke schön. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie absehen, wann aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt werden können? Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe noch keine Wortmeldung. Ich sehe Herrn Dr. Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Wir haben hier eine besondere Situation in Bezug auf das Overall Survival; denn in dieser Anwendung im Stadium IIB, IIC findet die Intervention sehr früh statt. Gleichzeitig gibt es in dieser sehr vorangeschrittenen Indikation, was die wirksamen Therapieindikationen für subsequente Therapien in der Adjuvanz und im metastasierten Setting anbelangt, eine sehr große Auswahl. All dies wird dazu führen, dass ein signifikantes OS tatsächlich erst in mehreren Jahren zu erwarten ist, und dem entspricht auch unsere Planung.

Eine erste Interimsanalyse ist bei 166 Ereignissen vorgesehen. Wir rechnen mit etwa fünf Jahren oder länger bis dahin. Die finale Analyse für das OS ist bei 277 Ereignissen vorgesehen oder neun Jahre nach Studienbeginn, je nachdem, was früher eintritt. – Nur um das Ganze in den Kontext zu rücken. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes, über dessen Daten wir heute sprechen, hatten wir 34 Ereignisse. Das zeigt, wie weit wir noch von einer aussagefähigen Situation entfernt sind, die eine Analyse sinnvoll erscheinen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sickmann. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung? Wer möchte? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV): Einen schönen guten Morgen! Vielen Dank an die Vorredner. Wir hätten eine Frage zum Hochrisikozeitraum. In der Literatur finden sich verschiedene Angaben, wie lang sich dieser Zeitraum beim Melanom erstrecken kann. Die Frage geht an die Kliniker. Welchen Zeitraum würde man im Anwendungsgebiet in Bezug auf die Rezidive als Hochrisikozeitraum ansetzen? Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist eine Frage, die uns im Hinblick auf unsere Nachsorgeleitlinien intensiv bewegt hat. Von daher kann man die Analyse der Hazard-Kurven für diese Patientengruppen relativ gut heranziehen. Als Daumenregel kann man sagen, die ersten drei Jahre sind der relevante Risikozeitraum. Danach wird es sehr flach. Das heißt, über die folgenden fünf, sechs, sieben Jahre nähern sich die Risiken wieder dem Niedrigrisikomelanom an. Aber diese ersten drei Jahre, würde ich sagen, sind der vulnerable Zeitraum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. Gibt es Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Herr Schmidt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Schmidt (GKV): Die Frage ist beantwortet. Wir haben uns dazu ein wenig umgeschaut und waren auf Daten aus einer schwedischen Studie gestoßen, die im Grunde gezeigt hat, dass wohl mindestens die ersten drei Jahre, wenn nicht sogar etwas länger anzusetzen sind. Die Kurve für das Auftreten von Rezidiven ist im Stadium II doch deutlich anders als bei III und IV. Gerade bei III und IV sieht man in den ersten Jahren einen größeren Anstieg. Im Stadium II schien es uns aber nichtsdestotrotz auch im Nachgang zu dem, was Herr Weichenthal gesagt hat; mindestens drei Jahre hätten wir auch erwartet, dass das rückgemeldet wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink (IQWiG): Das schließt an das an, was schon gesagt wurde. Wir haben im Moment in der Studie noch eine relativ kurze Beobachtungsdauer, nämlich von median ungefähr 23 Monaten. Das bedeutet, dass wir bereits ab Monat zwölf in relevantem Umfang Zensierungen in der Kaplan-Meier-Kurve beim rezidivfreien Überleben sehen. Das ist ein sehr kurzer Zeitraum, der zu kurz ist, um sicherere Aussagen zu treffen.

Ich wollte noch gerne an die Frage von Herrn Hecken dazu anknüpfen, wann mit neuen Datenschnitten zu rechnen ist. Sie hatten zum OS fünf Jahre gesagt. Sie meinen fünf Jahre ab jetzt oder fünf Jahre ab Studienbeginn? Aus den Zulassungsunterlagen war zu entnehmen, dass es sowohl eine Analyse für das rezidivfreie Überleben im IV. Quartal 2024 geben soll, als

auch die OS-Analyse im I. Quartal 2029. Ist das der Zeitraum, mit dem Sie im Moment rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Machen Sie das wieder, Herr Sickmann?

Herr Dr. Sickmann (BMS): Richtig, Herr Professor Hecken. – Eine weitere Analyse ist im April dieses Jahres geplant, aber ganz wichtig für Ihre Fragestellung ist: Hier geht es tatsächlich um das RFS, wie ich eben ausgeführt habe, nicht um das OS. Wir erfüllen damit eine Auflage der EMA, Ende des Jahres einen weiteren Datenschnitt einzureichen. Gleichzeitig verfolgen wir damit unsere systematische Erhebung von Langzeitdaten, also Dreijahresdaten, für diese Studie. Zum OS habe ich mich eben schon geäußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sickmann. – Frau Nink?

Frau Nink (IQWiG): Das heißt, fünf Jahre ab jetzt, also im I. Quartal 2029? Das war meine Frage. Sie haben gesagt, fünf Jahre. Mir war unklar, ab wann Sie sozusagen losrechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Die Aussagen, die ich gemacht habe, fünf oder neun Jahre, bezogen sich auf Studienbeginn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay oder Nachfrage?

Frau Nink (IQWiG): Wenn ich noch einmal kurz nachfragen darf? Die Studie ist schon 2019 gestartet, das heißt fünf Jahre ab 2019 würde eher so etwas in der Größenordnung 2024 bedeuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sickmann.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Der Zeitpunkt der Analyse für das OS, der ersten Interimsanalyse, ist an den Ereignissen festgemacht. Das sind diese 166 Ereignisse, von denen wir noch relativ weit entfernt sind. Es war nur eine Schätzung gewesen, dass das fünf Jahre oder länger dauern könnte. Nicht die Zeit ist das Entscheidende, sondern tatsächlich die Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage ist beantwortet, Frau Nink?

Frau Nink (IQWiG): Ja, vielen Dank. Ich glaube, präziser kann man das jetzt noch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Schmidt, GKV, noch einmal.

Herr Schmidt (GKV): Wir haben noch eine Frage mit Blick auf die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese richtet sich vor allem an die ADO. Sie haben in ihrer Stellungnahme auf das hohe Rezidiv- und Sterberisiko im Anwendungsgebiet hingewiesen und auch auf die Prognose der Patienten, die insbesondere im Stadium IIC schlecht ist und damit eigentlich eine effektive aktive Therapie erforderlich macht. Weiterhin haben Sie ausgeführt, dass aufgrund fehlender effektiver therapeutischer Optionen eine beobachtende Nachsorge der therapeutische Standard in den letzten Jahren war. Das habe ich jetzt als Vergangenheitsform gelesen.

Herr Professor Gutzmer hat in der mündlichen Anhörung zu Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet vor ungefähr einem Jahr gesagt, dass in der Klinik Erwachsene und auf Antrag auch Jugendliche bereits mit PD-(L)1-Inhibitoren behandelt werden. Mit Pembrolizumab liegt bereits seit Mai 2022 eine aktive, wirksame, sichere und zugelassene Therapie für die Patienten in diesem Anwendungsgebiet vor.

Wir würden insbesondere nach Ihrer Aussage in der letzten mündlichen Anhörung davon ausgehen, dass diese Therapien bereits in der Versorgung etabliert sind und Ihre Stellungnahme so verstehen, dass Sie die aktive Therapie mit den Immuncheckpoint-

Inhibitoren als einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet sehen würden. Haben wir Sie da richtig verstanden? Dazu würde ich mir eine Rückmeldung wünschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Weichenthal, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist richtig. Wir haben diese Situation schon des Öfteren gehabt, dass im Grunde wirkstoffäquivalente Zulassungen insbesondere bei Anti-PD-(L)1-Antikörpern mit Versatz von wenigen Monaten erfolgten und wo es tatsächlich so ist, dass diese Therapien zumindest bei uns in der klinischen Praxis auch in einem solchen kurzen Zeitraum praktischer Standard geworden sind. Inwieweit das die Einschätzung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie beeinflusst, ist, glaube ich, eine andere Frage, weil der Ausgangspunkt – und deshalb die Vergangenheitsform – die Realität der letzten drei, vier Jahre ist, wo wir nur auf besonderen Antrag und insbesondere bei Stadium IIC analog zum Stadium III eine Therapie beantragt hatten, aber im Grunde die engmaschige Nachsorge der Standard war – wenn ich Ihre Frage damit beantworte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Herr Schmidt, Nachfrage oder okay?

Herr Schmidt (GKV): Ja. Ich glaube, die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss im Gemeinsamen Bundesausschuss diskutiert werden. Aber ich habe Sie jetzt so verstanden, dass der Behandlungsstandard trotz der kurzen Zeit, für die wir von der Zulassung ausgehen können, sich in Richtung aktive Therapie verändert hat, was aufgrund dieses hohen Rezidiv- und Versterberisikos im Anwendungsgebiet begründet ist.

Ich hätte noch eine Frage: Könnten Sie vielleicht etwas zum Verhältnis von Nivolumab zu Pembrolizumab sagen, wie Sie das einsetzen? Gibt es da einen Vorrang, oder sieht man das gleichauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Aus allen vorliegenden Daten im Anwendungsgebiet Melanom, sowohl in der adjuvanten Situation, wo wir sie im Stadium III schon sehr lange einsetzen, als auch im Stadium IV, als auch Daten zu den melanomfremden Anwendungsgebieten, muss man sagen, kann man die verfügbaren Nivolumab- und Pembrolizumab-Antikörper, -Schemata und -Dosierungen praktisch als äquivalent ansehen. Das ist in Zentren durchaus manchmal heterogen, aber es gibt keine medizinisch begründbare Präferenz. Das Einzige, was gelegentlich eine Rolle spielt, ist, dass es bei Pembrolizumab sechswöchige Zyklen gibt, die für manche Patienten komfortabler sind, während bei anderen Patienten vielleicht die engmaschigere Verabreichung eine Rolle spielt, aber für die Effektivität und die Sicherheit der Anwendung spielt die Wahl ansonsten keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Sickmann hat sich noch gemeldet.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich würde gerne noch einen Aspekt zu Ihrer Frage, Herr Schmidt, zur Berücksichtigung von Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie beitragen. Wie wir gehört haben, hat sich Pembrolizumab als ein systemischer Therapiestandard im adjuvanten Setting für das Stadium IIB, IIC etabliert. Allerdings ist es nach wie vor von der Leitlinie noch nicht erfasst, und – das ist mein wichtiger Punkt an dieser Stelle – 30 bis 50 Prozent der Patienten lehnen diese systemische Therapie ab, obwohl sie dafür geeignet wären. Das heißt, für einen beträchtlichen Teil der Patienten ist das beobachtende Abwarten nach wie vor die Therapie in der klinischen Praxis. Daraus würde ich ableiten, falls man einen Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie wünscht, dann müssten beide Optionen in der klinischen Praxis nach wie vor eine Rolle spielen, also Pembrolizumab-Adjuvant und das beobachtende Abwarten als zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sickmann. – Herr Schmidt?

Herr Schmidt (GKV): Vielen Dank an Herrn Weichenthal, dass er die Frage gleich beantworten konnte, und an Herrn Sickmann für den Kommentar dazu. Es ist richtig, dass die deutsche S3-Leitlinie darauf im Moment nicht eingeht und die DGHO nichts Entsprechendes vorliegen hat, dass das alles gerade in Überarbeitung ist, aber wenn man zum Beispiel in die NCCN-Leitlinie von 2023 schaut, da ist das Ganze schon mit der konkreten Präzisierung für die beiden Substadien, über die wir jetzt im Stadium II reden, spezifiziert. – Das nur als Hinweis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Professor Leiter-Stöppke, Sie nicken mit dem Kopf.

Frau Prof. Leiter-Stöppke (ADO): Ich möchte Herrn Schmidt in dieser Hinsicht zustimmen, dass das andere Leitlinien wie zum Beispiel NCCN schon aufgegriffen haben und die deutsche hinterherhinkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Frau Nink vom IQWiG noch einmal.

Frau Nink (IQWiG): Ich hätte noch eine Nachfrage zur Erfassung und Auswertung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse. Sie haben mit dem Dossier verschiedene Operationalisierungen immunvermittelter UE vorgelegt, darunter eine sogenannte Zusammenstellung von Select-UE. Das war eine prädefinierte Zusammenstellung immunvermittelter UE, basierend auf der MedDRA-Systematik. Die haben wir im Rahmen der Dossierbewertung herangezogen. Daneben gibt es aber eine sogenannte UESI-Zusammenstellung. Das sind weitere UE von besonderem Interesse, in die auch Ereignisse eingehen, die potenziell immunvermittelt sind, also so etwas wie Myokarditis oder Uveitis, um nur einige Beispiele zu nennen. Die Frage wäre hier, warum Sie keine gemeinsame Auswertung dieser immunvermittelten Ereignisse gemacht haben? Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Wer macht das für den pU? – Bislang sehe ich keine Regelung. Wir haben noch eine halbe Stunde Zeit, bis dahin müsste sich jemand melden. – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (BMS): Die halbe Stunde wollte ich jetzt nicht ausreizen. – Frau Nink, Sie sprachen die unterschiedliche Art der Gruppierungen an. Es ist in Nivolumab-Studien tatsächlich Standard, diese Gruppierungen vorzunehmen. Die Differenzierung zwischen Select-UE und UESI splittet nicht vollständig. Das heißt, wir haben da einige Überlappungen. Die Studie ist konzipiert, um das Sicherheitsprofil von Nivolumab zu untersuchen und dementsprechend umfassend angelegt.

Sie haben sicherlich recht, dass wir in der Nutzenbewertung einiges an Überlappungen haben, dennoch haben wir die unerwünschten Ereignisse vollständig dargestellt. Ich denke, anhand der Effektschätzer, die wir geliefert haben, ist es auch dem IQWiG möglich gewesen, hier zu bewerten. Wir sehen natürlich die aktive Therapie gegen eine nicht-aktive Therapie und dementsprechend dort eine größere Wahrscheinlichkeit, unerwünschte Ereignisse im aktiven Arm zu sehen, dennoch sind die Effekte, die wir dort sehen, derart, dass wir nicht denken, dass diese Effekte die positiven Effekte zunichtemachen, sondern in diesem Zusammenhang bewertet werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Frau Nink?

Frau Nink (IQWiG): Okay. Ich habe das jetzt so verstanden, dass die UESI teilweise in diesen Select-UE enthalten sind, aber nicht vollständig, und dass es keine umfassende Auswertung zu den Immunvermittelten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm.

Frau Böhm (BMS): Das ist so zu sehen. Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, okay?

Frau Nink (IQWiG): Ja, vielen Dank. Das nehme ich erst einmal so mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Herr Sickmann vom pharmazeutischen Unternehmer noch einmal.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Ich habe eine Frage zu dem Hochrisikozeitraum, den wir eben angesprochen haben. Wir haben uns auch auf die deutsche S3-Leitlinie bezogen, die sagt, dass drei Jahre allgemein der Hochrisikozeitraum für das Melanom sei, über alle Stadien hinweg. 80 Prozent der Rezidive ereignen sich in diesem Zeitraum. Aber für das Stadium, das wir heute in dieser Anwendung besprechen, das Stadium IIB, IIC, wird gesagt, dass die ersten zwei Jahre ein besonders hohes Risiko haben. Darum wollte ich eine Nachfrage an die medizinischen Fachkreise stellen, ob man es vielleicht so sehen kann, dass drei Jahre insgesamt der Zeitraum sind, den man im Blick haben sollte, aber dass die ersten zwei Jahre ein noch höheres Risiko innerhalb dieses Zeitraums aufweisen und daher besonders relevant sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Wenn man die Hazard-Funktionen, also die Risikofunktionen für den Relapse über die Zeit anschaut, dann stimmt das, dann hat man diesen Peak tatsächlich nicht so weit verschoben, wobei das ein wenig Kaffeesatzleserei ist, weil es ein quantitativer Übergang, kein schwarz-weißer Übergang ist, wo man da einen Cut setzt. Aber Sie haben Recht. Das Maximum sitzt tatsächlich in den ersten zwei Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich noch einmal Herrn Sickmann. Sie sind hier aber nicht der Fragesteller. Ich mache das, weil wir noch etwas Zeit haben, nur, dass wir Anhörungen so machen, dass die Bänke und wir Fragen stellen und Sie kein hochnotpeinliches Verhör der Experten machen oder sogar uns befragen. Aber ich gebe Ihnen noch einmal das Wort.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Nichts liegt mir ferner als eine peinliche Befragung.

Ich wollte noch einmal auf die Antwort von Herrn Weichenthal zurückkommen. Vielen Dank dafür. Es war unser Standpunkt, dass wir gesagt haben, wir legen ausreichende Daten für diese ersten zwei Jahre vor und sind davon überzeugt, damit zwar nicht den gesamten Zeitraum, wie Sie gesagt haben, drei Jahre abzudecken, aber ein repräsentatives Bild gegeben zu haben und die Wirksamkeit der Medikation im Stadium IIB, IIC in der Adjuvanz mit kurativer Absicht darzulegen. Ganz klar, weitere Daten werden das Bild abrunden.

Aber die Frage in dem Verfahren ist: Lassen sich aus diesen Daten repräsentative Rückschlüsse auf die Wirksamkeit ziehen? Da würden wir sagen – das ist unser Verständnis – ja, das ist der Fall. Wir haben hier einen sehr starken Effekt beim RFS mit einer Hazard Ratio von 0,53 Prozent. Wir haben zudem die Reduktion des Risikos für Fernmetastasen. Wir wissen, dass die tatsächlich in der Folge prognostisch sehr negativ wirksam sind und glauben, insgesamt mit diesen zwei Jahresdaten gezeigt zu haben, dass diese Medikation in der Lage ist, das Rezidivrisiko deutlich zu verhindern und dass auf dieser Basis schon eine Bewertung der Wirksamkeit möglich ist. – Danke, Herr Hecken, dass Sie mir ermöglicht haben, das zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt wieder korrekt. Das war eine Kommentierung. Das dürfen Sie. Das war alles okay, wir sind wieder voll im grünen Bereich. – Danke. Weitere Fragen, bitte. Keiner mehr? – Doch, Herr Broicher von der KBV.

Herr Broicher (KBV): Hallo, guten Morgen! Ich habe eine Frage zu den Abbrüchen aufgrund von UE. Wir haben einen relativ deutlichen Unterschied mit 22 Prozent Abbruchraten unter Nivolumab gegen 3 Prozent Abbruch unter Placebo. Allerdings haben wir nur einen sehr geringen Unterschied in den Behandlungsdauern. Heißt das, dass die Leute erst gegen Ende dieser einjährigen Behandlungsphase abbrechen? Oder wie kommt es dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Sickmann, bitte.

Herr Dr. Sickmann (BMS): Wir haben tatsächlich den Fall, dass 90 Prozent der Patienten im Nivolumab-Arm dennoch 90 Prozent der Medikation erhalten. Das ist nur möglich, wenn die Abbrüche insgesamt relativ spät erfolgen. Das ist inhärent nicht unbedingt, falls das Ihre Frage war, gleichzusetzen, dass die Nebenwirkungen auch entsprechend spät erfolgen. Tatsächlich ist es so, dass bei den Patienten im Nivolumab-Arm, die wegen Nebenwirkungen abbrechen, etwa 40 Prozent aufgrund von schweren Nebenwirkungen erfolgen, 60 Prozent aufgrund von Nebenwirkungen Grad 1 bis 2. Aber von Ihrer zeitlichen Vermutung her würde ich zustimmen, es muss so sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz als Ergänzung: Wir haben uns die Daten zu den Abbrüchen sehr intensiv angeschaut, weil das ein großes Thema ist. Wir sehen konsistent inzwischen in fast allen Adjuvant-Studien eine Abbruchrate zwischen 20 und 30 Prozent. Das liegt fast doppelt so hoch, wie wir es bei den Patienten in der nicht kurativen Option sehen. Ich glaube, die höchsten Daten, die wir gesehen haben, waren beim Mammakarzinom, damals Pembrolizumab, 30 Prozent Abbruchrate. Bei der Erststudie zu Nivolumab beim Melanom-Stadium III waren es 26 Prozent Abbruchrate.

Für uns ist das relevant, weil es offensichtlich so ist, dass Patienten, glaube ich, genau wie Sie es in der Studie erleben, relativ lange versuchen, es auszuhalten. Irgendwann geht es nicht mehr. Deshalb wundert es uns aus der Erfahrung heraus nicht, dass es relativ lang ist, weil Patienten schon ein hohes Vertrauen in diese Therapie haben. Insofern erscheinen uns diese Daten insgesamt relativ plausibel. Wichtig ist, glaube ich, zu sehen, dass trotz dieser Abbruchraten in allen Studien, wo die Zulassung erfolgt ist, der Unterschied beim rezidivfreien Überleben so hochsignifikant ist wie hier auch. Das heißt, der Unterschied in der Effektivität geht nicht verloren, obwohl ein Viertel der Patienten irgendwann nach der Therapie herausfällt. Auch das hängt möglicherweise damit zusammen, dass es Patienten so lange aushalten, wie es geht, und irgendwann nach ihrer eigenen Einschätzung das Verhältnis Nutzen gegen Risiko nicht mehr so hoch ist. Uns erscheinen diese Ergebnisse plausibel und liegen exakt in dem Rahmen, den wir inzwischen von anderen adjuvanten PD-(L)1-Inhibitor-Studien haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet? – Okay, danke schön. Wer möchte noch Fragen stellen? – Keiner mehr. Dann gebe ich Frau Böhm die Gelegenheit, kurz zusammenzufassen, was für Sie in den letzten 42 Minuten wichtig war. Dann können wir die Anhörung beenden.

Frau Böhm (BMS): Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die interessante Diskussion. Die für uns wichtigen Punkte, die ich noch einmal betonen möchte, sind adressiert worden. Wir sehen unter Nivolumab einen statistisch signifikanten Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod wird um 47 Prozent gesenkt. Die Chance auf eine potenzielle Heilung wird dadurch folglich verdoppelt.

Zur Validität dieser Auswertung: Wir haben über die Hochrisikodauer diskutiert. Frau Nink vom IQWiG hat angemerkt, dass sie Unsicherheiten sieht. Ich möchte das noch einmal in den Kontext setzen. Wir haben uns die Beobachtungsdauern angeschaut, und anhand der Perzentilen können wir sagen, dass über 80 Prozent der Patienten länger als eineinhalb Jahre nachbeobachtet wurden. Zudem ist dieser Unterschied oder diese hohe Zensierungsrate, die Frau Nink ab Monat zwölf sieht, aus unserer Sicht nicht derart, dass sie dieses Ergebnis infrage stellt. Wir sehen ein sicheres und valides Ergebnis zum rezidivfreien Überleben. Zudem hat dieser Effekt die Lebensqualität der Patienten nicht relevant beeinflusst.

Die vorgelegten MMRM-Analysen stellen aus unserer Sicht die geeignetste Auswertungsmethode dar, um valide Ergebnisse für diese Nutzenbewertung zu liefern. Des Weiteren sind die aufgetretenen Nebenwirkungen unter Nivolumab gegenüber der inaktiven

Therapie erwartbar und müssen zudem vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruchs gewichtet werden. Das Ziel der adjuvanten Therapie ist die potenzielle, langfristige Heilung.

Aus unserer Sicht zeigen die vorliegenden Daten einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Stadium IIB und IIC für Erwachsene und Kinder. Auch dazu hatten wir aufschlussreiche Diskussionen. Grundlage für diese Einstufung ist der eindrucksvolle Effekt beim Endpunkt RFS, der für eine bedeutende Senkung des Rezidivrisikos und damit für eine Verlängerung der tumorfreien Zeit steht.

Ich denke, dass die Fragen, die noch im Wege standen oder die Sicherheit der Daten ausgeräumt werden konnten und dass für den Patienten durch die adjuvante Behandlung mit Nivolumab eine Verbesserung der langfristigen Perspektive gewährleistet ist. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Böhm. Herzlichen Dank auch an Frau Leiter-Stöppke, Herrn Weichenthal und Herrn Wörmann, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich diskutieren und wägen, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Resttag. Wir machen in exakt 15 Minuten mit dem Morbus Fabry weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:45 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: 2022-B-302 Nivolumab

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

Nivolumab

[adjuvante Behandlung des Melanoms, Jugendliche ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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 und 19. Januar 2023
- Nivolumab: Beschluss vom 16. September 2021
- Dabrafenib: Beschluss vom 22. März 2019
- Trametinib: Beschluss vom 22. März 2019

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion indiziert.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA (außer Vertrieb)	<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.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Adjuvante Behandlung des Melanoms</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.
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.
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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-302 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Referenzen.....	32

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events / Unerwünschtes Ereignis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronic Lymphocytic Leukaemia
CLND	Complete Lymphnode Dissection
CR	Cochrane Review
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
MDT	Multidisciplinary Team
NED	Kein nachweisbarer Tumor
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PEG-IFN	pegyliertes Interferon alpha
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie

SGB V	Sozialgesetzbuch V
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLR	Systematische Literaturrecherche
SR	Systematischer Review
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

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

2 Systematische Recherche

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

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR für das vorliegende AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine SR für das vorliegende AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Seth R et al., 2020 [8].

American Society of Clinical Oncology

Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

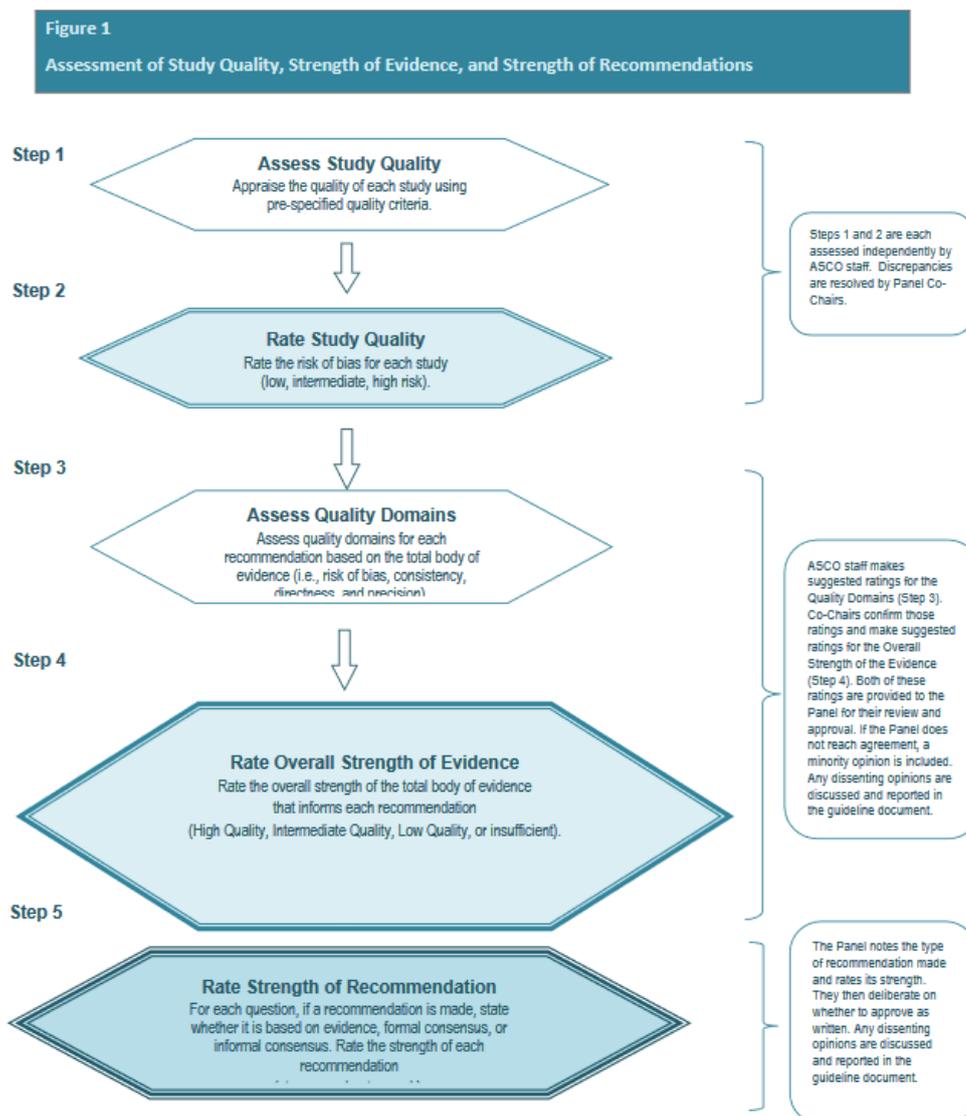
Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched, and articles were selected for inclusion based on the following criteria:
 - Population: patients with any form of melanoma
 - Interventions and comparisons: trials of systemic therapy versus other systemic therapy or observation/ placebo

- Fully published reports of phase III RCTs, rigorously conducted systematic reviews, or meta-analyses published in 2011 or later
- Further resources: a recent Cochrane group systematic review published by Pasquali et al (the Cochrane review) that included trials of systemic therapy for metastatic cutaneous melanoma published in 2016 or earlier.
- A systematic review conducted by ASCO staff of phase III randomized clinical trials (RCTs) of adjuvant/neoadjuvant systemic therapy for cutaneous melanoma, systemic therapy for metastatic melanoma published after 2016, and systemic therapy for noncutaneous melanoma.

LoE/GoR

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



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

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

Sonstige Hinweise

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

Empfehlungen

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

Recommendation 2.1

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

Cancer Council Australia. Melanoma Guidelines Working Party, 2020 [5].

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

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

Sonstige Hinweise

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

Empfehlungen

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

Last modified 6 August 2018

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

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

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

Referenzen

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

Summary of recommendations and practice points: Immunotherapy for melanoma

Last modified 29 January 2020

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

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

How should melanoma in children be managed?

Practice point?

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

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

Deutsche Krebsgesellschaft

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

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

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

Tabelle 1: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

6. Diagnostik und Therapie bei lokoregionaler Metastasierung

6.4. Adjuvante medikamentöse Therapie

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

6.4.1. Adjuvante Therapie im Stadium II

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

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

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

Hintergrundinformationen:

6.4.1. Adjuvante Therapie in Stadium II

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 Therapiedauern und Applikationen (i.v. und s.c.) gegenüber Beobachtung verglichen haben. Einige Studien wurden lediglich als Abstract veröffentlicht und gehen nicht in die Bewertung ein. Placebokontrollierte Studien liegen nicht vor. In zwei Studien konnte ein Vorteil bezogen auf das Gesamtüberleben [397, 398], in sechs Studien ein Vorteil bezogen auf das progressionsfreie Überleben [387, 388, 397-400] 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 [389, 391, 395, 401].

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 [401]. 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%).

Weder für eine bestimmte Dosierung, Behandlungsdauer noch für den Einsatz in verschiedenen Tumorstadien konnte innerhalb der Metaanalysen eine statistisch signifikante Überlegenheit herausgearbeitet werden.

In den Metaanalysen von Wheatley et al. und Mocellin et al. ist das progressionsfreie Überleben für die Hochdosistherapie mit 26% bzw. 25% gegenüber der Niedrigdosistherapie mit 15% deutlich höher [391, 394]. In der Metaanalyse (Mocellin et al. 2013) wird dieser Unterschied nicht als signifikant angesehen [401].

In nahezu allen Studien wurde nach Subgruppen gesucht, um Patienten identifizieren zu können, die von einer Interferontherapie profitieren. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und die Daten reichen nicht zu einer klaren Empfehlung aus. In der Metaanalyse von Wheatley et al. [394], einer Analyse des Sunbelt trials [402] und einer aktuellen Zusammenfassung zweier EORTC Studien [403] wird ein Vorteil für Patienten mit ulzeriertem Primärtumor sowie in den letzteren Arbeiten auch für Patienten mit mikrometastatischem Lymphknotenbefall postuliert. Die Publikation von der skandinavischen Melanomgruppe [399] konnte diesen Effekt nicht zeigen. Um diesen Zusammenhang zu überprüfen läuft derzeit eine randomisierte Studie der EORTC.

Die Pegylierung von Interferon alpha bewirkt bei gleicher biologischer Aktivität eine längere Halbwertszeit und ermöglicht damit eine nur wöchentliche Medikamentengabe im Vergleich zu konventionellem Interferon alpha. Erstmals wurde pegyliertes Interferon alpha in der EORTC 18991 Studie gegen Beobachtung untersucht. Nach 7 Jahren waren signifikant mehr Patienten im Therapiearm (39% versus 35%) ohne Rezidiv. Das Gesamtüberleben wurde durch die Therapie nicht beeinflusst [400, 404].

In der EADO Studie von Grob et al. wurde pegyliertes Interferon alpha direkt mit konventionellem Interferon alpha bei 898 Patienten verglichen. Es fanden sich nach 5 Jahren nahezu identische Überlebensraten in beiden Therapiearmen mit 65,9% versus 64,8% für das progressionsfreie Überleben und 71,1% versus 72,6% für das Gesamtüberleben. Unter Therapie mit pegyliertem Interferon alpha traten dagegen signifikant mehr Nebenwirkungen auf (Fatigue, Gewichtsverlust, Laborparameter) [405]. In einer weiteren Studie der ADO, in der bei 903 randomisierten Patienten pegyliertes Interferon gegen „low-dose“ Interferon verglichen wurde, konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen bezüglich folgender Endpunkte gezeigt werden: 5-Jahres fernmetastasierungsfreies Überleben [PEG-IFN 61.0% vs IFN 67.3%; HR 1.16, $P = 0.21$], 5-Jahres Überleben (PEG-IFN 73.2% vs IFN 75.2%; HR 1.05, $P = 0.70$) und 5-Jahres progressionsfreies Überleben (PEG-IFN 57.3% vs IFN 60.9%; HR 1.09, $P = 0.40$) [406].

Zusammenfassend zeigen alle Interferon-alpha Studien zusammen bei einer Patientenzahl 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 progressionsfreien 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 alpha auf das rezidivfreie Überleben und des Gesamtüberlebens wurde von den Autoren lediglich eine Empfehlungsstärke „kann“ zur Konsentierung empfohlen.

Referenzen:

387. Grob, J.J., et al., Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*, 1998. 351(9120): p. 1905-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256>
388. Pehamberger, H., et al., Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1998. 16(4): p. 1425-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047>
389. Garbe, C., et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist*, 2011. 16(1): p. 5-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212434>
390. Lens, M.B. and M. Dawes, Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 2002. 20(7): p. 1818-25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919239>
391. Mocellin, S., et al., Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(7): p. 493-501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179267>
392. Pirard, D., et al., Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*, 2004. 208(1): p. 43-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730236>
393. Verma, S., et al., Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1431-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511841>
394. Wheatley, K., et al., Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*, 2003. 29(4): p. 241-252.
395. Ives, N.J., et al., Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2017. 82: p. 171-183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949>
396. Eggermont, A.M., et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1845-1855. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717298>
397. Garbe, C., et al., Adjuvant low-dose interferon 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281266>
398. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8558223>
399. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256809>
400. 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18620949>
401. Aubin, J.M., et al., Systematic review and meta-analysis of liver resection for metastatic melanoma. *Br J Surg*, 2013. 100(9): p. 1138-47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775340>
402. McMasters, K.M., et al., Final Results of the Sunbelt Melanoma Trial: A Multi-Institutional Prospective Randomized Phase III Study Evaluating the Role of Adjuvant High-Dose Interferon

- Alfa-2b and Completion Lymph Node Dissection for Patients Staged by Sentinel Lymph Node Biopsy. *J Clin Oncol*, 2016. 34(10): p. 1079-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858331>
403. Eggermont, A.M., et al., Long term follow up of the EORTC 18952 trial of adjuvant therapy in resected stage IIB-III cutaneous melanoma patients comparing intermediate doses of interferon-alpha-2b (IFN) with observation: Ulceration of primary is key determinant for IFN-sensitivity. *Eur J Cancer*, 2016. 55: p. 111-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26790144>

6.4.3. Adjuvante Misteltherapie

6.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2019
Empfehlungsgrad A	Eine adjuvante Therapie mit Mistelpräparaten soll nicht verabreicht werden.	
Level of Evidence 1b	De-novo-Recherche: [412-415]	
Konsensstärke: 100,0 %		

Referenzen:

412. Albarranweick, M., Retrospektive Fall-Kontroll-Studie zum Stellenwert der adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Iscador P.c.Hg. 1998, University Freiburg: Freiburg.
413. Augustin, M., et al., Safety and efficacy of the long-term adjuvant treatment of primary intermediate- to high-risk malignant melanoma (UICC/AJCC stage II and III) with a standardized fermented European mistletoe (*Viscum album* L.) extract. Results from a multicenter, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. *Arzneimittelforschung*, 2005. 55(1): p. 38-49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15727163>
414. Grossarth-Maticcek, R. and R. Ziegler, Efficacy and safety of the long-term treatment of melanoma with a mistletoe preparation (Iscador). *Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin*, 2007.
415. Kleeberg, U.R., et al., Final results of the EORTC 18871/DKG 80-1 randomised phase III trial. rIFN-alpha2b versus rIFN-gamma versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer*, 2004.

6.4.4. Adjuvante Radiotherapie

Siehe auch Kapitel [6.3](#).

Hinweis: Kapitel 6.3 bezieht sich auf die "Adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie". In den Tumorstadien IIB und IIC liegen gemäß Stadieneinteilung des malignen Melanoms (AJCC 2009) keine regionären Lymphknotenmetastasen vor. Deshalb wird das Kapitel 6.3 vorliegend nicht dargestellt.

6.4.5. Lebensqualität unter einer adjuvanten Therapie

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

Referenzen

421. Lens M, Testori A, Ferucci PF. Ipilimumab targeting CD28-CTLA-4 axis: new hope in the treatment of melanoma. *Curr Top Med Chem* 2012;12(1):61-66.
422. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3):393-403.
423. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM, Goldhirsch A, Barylak E, Borden E. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2666-2673.
424. Dixon S, Walters SJ, Turner L, Hancock BW. Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. *Br J Cancer* 2006;94(4):492-498.
425. Egger ME, Kimbrough CW, Stromberg AJ, Quillo AR, Martin 2nd RCG, Scoggins CR, et al. Melanoma patient-reported quality of life outcomes following sentinel lymph node biopsy, completion lymphadenectomy, and adjuvant interferon: results from the Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(3):1019-1025.
426. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer* 2017;85: 122-132.
427. Kilbridge KL, Cole BF, Kirkwood JM, Haluska FG, Atkins MA, Ruckdeschel JC, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of high-dose adjuvant interferon alpha-2b for high-risk melanoma patients using intergroup clinical trial data. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1311-1318.
428. Mueller T, Voigt W. Fermented wheat germ extract – nutritional supplement or anticancer drug? *Nutr J* 2011;10:89.
429. Rataj D, Jankowiak B, Krajewska-Kułak E, Van Damme-Ostapowicz K, Nowecki ZI, Rutkowski P, et al. Quality-of-life evaluation in an interferon therapy after radical surgery in cutaneous melanoma patients. *Cancer Nurs* 2005;28(3):172-178.
430. Reuter K, Albrecht K, Seelig H, Meiss F, Mauch C, Kreuzberg N, et al. Health-related quality of life, fatigue, and depression under low-dose IFN- α therapy in melanoma patients. *J Immunother* 2014;37(9):461-467.
431. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 2004;13(8):526-536.
432. Ziefle S, Egberts F, Heinze S, Volkenandt M, Schmid-Wendtner M, Tilgen W, et al. Health-related quality of life before and during adjuvant interferon- α treatment for patients with malignant melanoma (DeCOG-trial). *J Immunother* 2011;34(4):403-408.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [Scoping Review 2019] [6,7].

Cutaneous melanoma: a national clinical guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

Empfehlungen

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

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

7. Adjuvant treatment of stage II and III melanoma

Pathological features of primary melanoma, particularly Breslow thickness and ulceration, make it possible to identify patients with stage II disease who are at high risk of local or systemic recurrence (see section 4.7). Once patients have had melanoma recurrence in the local regional lymph nodes (stage III disease), over 50% will subsequently develop further metastatic spread. These observations support attempts to identify adjuvant treatment such as chemotherapy, immunotherapy and radiotherapy, given after complete clinical surgical clearance of melanoma.

7.2 IMMUNOTHERAPY

7.2.1 INTERFERON

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

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

1⁺⁺

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

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

7.3 IMMUNOSUPPRESSION

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

1-
2⁺⁺
2⁺



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

2-

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

3

2++

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

3

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

10 Melanoma in women

10.1 PREGNANCY

Pregnancy is frequently associated with increased activity of benign melanocytes leading to pigmentary changes. This has led to concern that pregnancy is deleterious for women with melanoma.

The prognoses of women with thickness-matched melanomas who embarked on a pregnancy after apparently successful surgical treatment of AJCC stage I or II melanoma have been compared.²⁴⁰⁻²⁴³ No difference in disease-free or overall survival is found between women who have, and women who have not, become pregnant after melanoma treatment. Prognosis is mainly dependent on tumour thickness.²⁴⁰⁻²⁴³ 2⁺⁺

There is no substantial evidence of an effect of pregnancy in women with stage III and IV melanoma, but as the prognosis for these groups is already poor, the possibility of a maternal death during pregnancy or when the child is an infant is high. 3

The placenta of an infant born to a mother with stage III or IV melanoma should be examined for the presence of melanoma metastases. If they are present there is a 20% risk of death of the baby from transplacental melanoma.²⁴⁴⁻²⁴⁶

Women who develop melanoma during a pregnancy show a greater mean thickness of the primary lesion at the time of excision than age-matched non-pregnant women.^{242,243} This suggests either delayed diagnosis or accelerated growth due to the hormonal and immunological environment of pregnancy. There is no evidence to support the suggestion that it is physiological for melanocytic naevi to change during pregnancy.²⁴⁷ 2⁺⁺

There are no good data on prognosis for women who embark on a pregnancy having had a melanoma diagnosed and treated during a previous pregnancy. One paper reports that patients with stage I or II disease have no greater recurrence rate than non-pregnant age-matched controls but that those with nodal disease have significantly higher recurrence rates.²⁴⁸ 4

✓ Women with a significant risk of recurrence (localised disease of ≥ 1 mm thickness) who wish to become pregnant after surgery for stage I or II melanoma should be advised to delay pregnancy for two years postsurgery, as the likelihood of recurrence is highest during this period.

Pregnant women who present with growing or changing pigmented lesions should be treated as non-pregnant women.

10.2 ORAL CONTRACEPTION AFTER MELANOMA TREATMENT

Meta-analysis provides no evidence that use of the oral contraceptive is a risk factor for melanoma.²⁴⁹ Five large studies indicate that oral contraceptive use by women after surgery for stage I or II melanoma does not adversely affect their prognosis.^{248,250-254} 2⁺⁺

✓ Women who have had a melanoma treated should select contraception in the same way as women who have not had a melanoma

10.3 HORMONE REPLACEMENT THERAPY AFTER MELANOMA TREATMENT

Five case controlled studies show no effect of hormone replacement therapy (HRT) as a risk factor for melanoma.^{251,252,255-257} 2⁻

✓ Women who have had stage I and II melanoma and who wish to take HRT should be treated as women who have not had melanoma.

Referenzen

140. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.
141. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
142. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2776-83.

143. Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1710-3.
144. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
145. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *French Cooperative Group on Melanoma. Lancet* 1998;351(9120):1905-10.
146. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1425-9.
147. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2444-58.
148. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. *Br J Cancer* 2001;84(9):1146-9.
149. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiter DJ. The EORTC melanoma group translational research program on prognostic factors and ultrastaging in association with the adjuvant therapy trials in stage II and stage III melanoma. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):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.
152. Dahlke E, Murray CA, Kitchen J, Chan A-W. Systematic review of melanoma incidence and prognosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Res* 2014;3:10.
153. Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):210-8.
154. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008;148(10):728-36.
155. Kubica AW, Brewer JD. Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012;87(10):991-1003.
156. Brin L, Zubair AS, Brewer JD. Optimal management of skin cancer in immunosuppressed patients. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(4):339-56.
157. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016;352:i262.
158. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-9 e1.
159. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanstrom H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor-alpha antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311(23):2406-13.
160. Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology, and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol* 2011;147(7):790-6.
161. Matin RN, Mesher D, Proby CM, McGregor JM, Bouwes Bavinck JN, del Marmol V, et al. Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases. *Am J Transplant* 2008;8(9):1891-900.
162. Frankenthaler A, Sullivan RJ, Wang W, Renzi S, Seery V, Lee MY, et al. Impact of concomitant immunosuppression on the presentation and prognosis of patients with melanoma. *Melanoma Res* 2010;20(6):496-500.
163. Dillon P, Thomas N, Sharpless N, Collichio F. Regression of advanced melanoma upon withdrawal of immunosuppression: case series and literature review. *Med Oncol* 2010;27(4):1127-32.

240. Wong JH, Sterns EE, Kopald KH, Nizze JA, Morton DL. Prognostic significance of pregnancy in stage I melanoma. Arch Surg 1989;124(10):1227-30; discussion 30-1.
241. Slingluff CL, Jr., Reintgen DS, Vollmer RT, Seigler HF. Malignant melanoma arising during pregnancy. A study of 100 patients. Ann Surg 1990;211(5):552-7; discussion 8-9.
242. MacKie RM, Bufalino R, Morabito A, Sutherland C, Cascinelli N. Lack of effect of pregnancy on outcome of melanoma. For The World Health Organisation Melanoma Programme. Lancet 1991;337(8742):653-5.
243. Travers RL, Sober AJ, Berwick M, Mihm MC, Jr., Barnhill RL, Duncan LM. Increased thickness of pregnancy-associated melanoma. Br J Dermatol 1995;132(6):876-83.
244. Potter JF, Schoeneman M. Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. Cancer 1970;25(2):380-8.
245. Baergen RN, Johnson D, Moore T, Benirschke K. Maternal melanoma metastatic to the placenta: a case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1997;121(5):508-11.
246. Ferreira CM, Maceira JM, Coelho JM. Melanoma and pregnancy with placental metastases. Report of a case. Am J Dermatopathol 1998;20(4):403-7.
247. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. Semin Cutan Med Surg 1998;17(3):167-71.
248. Shiu MH, Schottenfeld D, Maclean B, Fortner JG. Adverse effect of pregnancy on melanoma: a reappraisal. Cancer 1976;37(1):181-7.
249. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. Br J Dermatol 1998;138(1):122-4.
250. Danforth DN, Jr., Russell N, McBride CM. Hormonal status of patients with primary malignant melanoma: a review of 313 cases. South Med J 1982;75(6):661-4.
251. Lederman JS, Lew RA, Koh HK, Sober AJ. Influence of estrogen administration on tumor characteristics and survival in women with cutaneous melanoma. J Natl Cancer Inst 1985;74(5):981-5.
252. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. Int J Cancer 1988;42(6):821-4.
253. Stevens RG, Lee JA, Moolgavkar SH. No association between oral contraceptives and malignant melanomas. N Engl J Med 1980;302(17):966.
254. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. Br J Cancer 2002;86(7):1085-92.
255. Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Bidoli E, Colonna S. Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors. Int J Epidemiol 1990;19(3):522-6.
256. Le MG, Cabanes PA, Desvignes V, Chanteau MF, Mlika N, Avril MF. Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma in a case-control study of French women. Cancer Causes Control 1992;3(3):199-205.
257. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. Int J Epidemiol 1998;27(5):751-7.

3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

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

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

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

Siehe unter Beachtung des gleichen methodischen Hinweises auch Aldrink et al. [1].

5 Radiotherapy

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

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

8 Adjuvant therapy in resected stage II-III melanoma

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

Referenzen

49. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al. Adjuvant lymph-nodefield radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1049-1060.
50. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, et al. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e486-e497.
56. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1139-1148.
59. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-1835.
60. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789-1801.
75. Navid F, Herzog CE, Sandoval J, et al. Feasibility of pegylated interferon in children and young adults with resected high-risk melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(7):1207-1213.
76. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(6):CD008955. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008955.pub2>

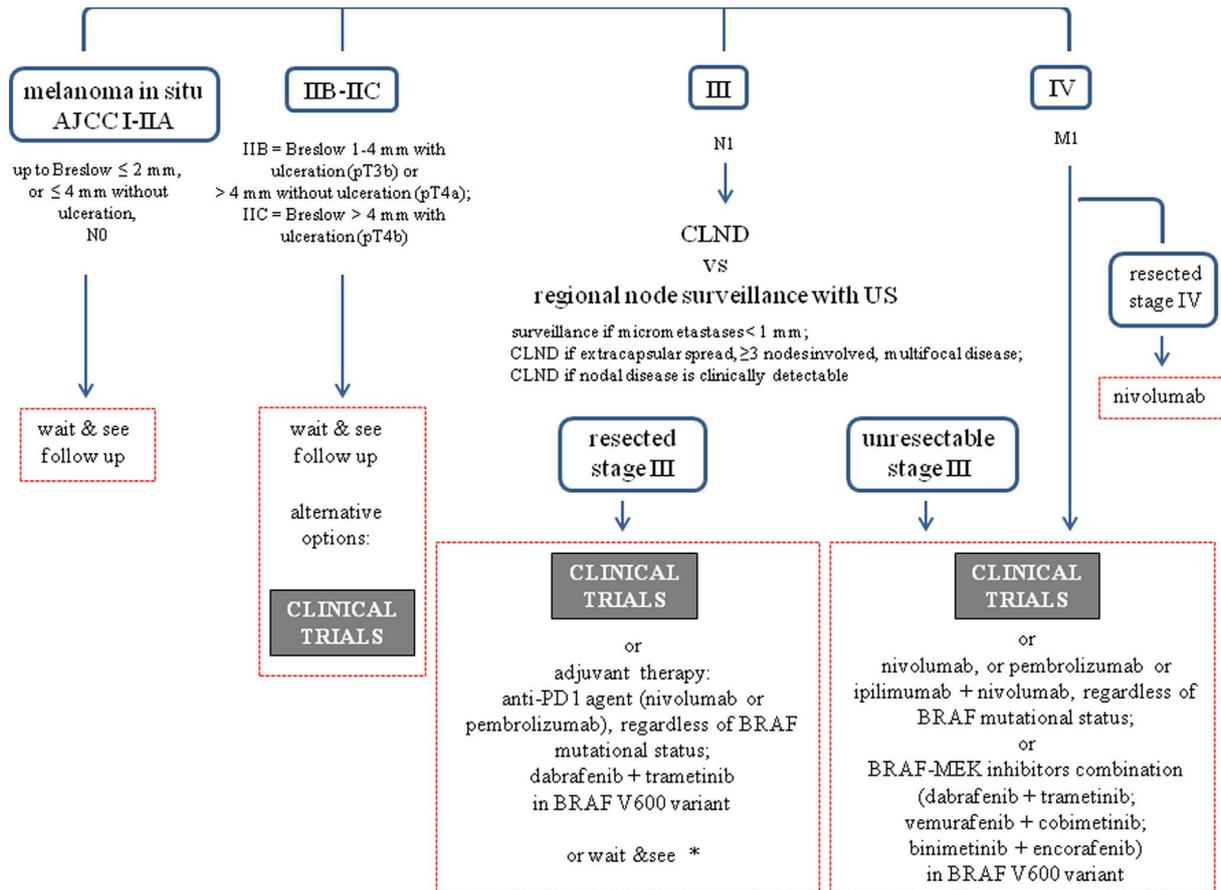


Abbildung 1: Possible Treatment flow chart for children and adolescent with cutaneous melanoma [2]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 12.08.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

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

Leitlinien in PubMed am 12.08.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.08.2022

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

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

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

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

Referenzen

1. **Aldrink JH, Polites S, Lautz TB, Malek MM, Rhee D, Bruny J, et al.** What's new in pediatric melanoma: an update from the APSA cancer committee. *J Pediatr Surg* 2020;55(9):1714-1721.
2. **Ferrari A, Lopez Almaraz R, Reguerre Y, Cesen M, Bergamaschi L, Indini A, et al.** Cutaneous melanoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68 Suppl 4:e28992.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie, Version 3.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Leitlinienreport_3.2.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. 07.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf.
5. **Melanoma Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [online]. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: a national clinical guideline [online]. 09.2019. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 17.08.2022]. (Band 146). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>.
7. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: literature published since SIGN 146 was published in 2017 [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2019. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1652/sign-146-scoping-report.pdf>.
8. **Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al.** Systemic therapy for melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3947-3970.

-
- [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.2016.01.02>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-302

Kontaktdaten

Fachgesellschaften

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion

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

Zusammenfassung

Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Erstdiagnose eines Melanoms im Stadium II haben ein relevantes Rezidivrisiko. Die krankheitsfreien 10-Jahresüberlebensraten liegen zwischen 40 und 60%.

Standard in der adjuvanten systemischen Therapie im klinischen Stadium II ist aktuell die abwartende engmaschige Nachsorge.

Obwohl die aktuell gültige S3-Leitlinie noch das Angebot einer adjuvanten Interferontherapie empfiehlt, ist diese Option aus der klinischen Versorgung praktisch verschwunden, da auf dem deutschen Markt keine entsprechenden Medikamente mehr angeboten werden.

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich seit unseren letzten Stellungnahmen zu dieser Tumorentität [REDACTED] nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Eine umfassende Darstellung des aktuellen Stands des Wissens zur adjuvanten Systemtherapie findet sich in der aktuellen S3 Leitlinie vom Juli 2020 [1]. Die aktuellen Empfehlungen sind:

- Pat. im Tumorstadium IIB/C soll eine adjuvante Interferontherapie angeboten werden. (Empfehlung 6.31; Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1a)
- Das individuelle Therapieschema sollte unter sorgfältiger Abwägung von zu erwartendem Benefit und möglichen Nebenwirkungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit betroffenen Pat. diskutiert werden. (Empfehlung 6.32; Expertenkonsens)

<p>Kontaktdaten</p> <p>Fachgesellschaften</p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</p>
<p>Hintergrund der Empfehlungen zum Einsatz von IFN alpha ist die signifikante Reduktion des Rezidivrisikos, während eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens nur vereinzelt nachgewiesen werden konnte [1-10].</p> <p>Hintergrund des Bezugs auf die umfassende Aufklärung der und die mögliche Option eines rein beobachtenden Verhaltens sind die hohen Nebenwirkungsraten von IFN alpha. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei $\geq 5\%$ der Pat. auftreten, sind Allgemeinsymptome (Fieber, Schüttelfrost, Grippe-ähnliche Symptome, Fatigue, allgemeines Krankheitsgefühl), Myelosuppression, Hepatoxizität, endokrine Störungen und neurologische Symptome. Eine besondere Nebenwirkung von IFN alpha sind Depressionen.</p> <p>IFN alpha 2a in niedriger Dosierung war die einzige zugelassene adjuvante Therapie für Melanompatienten im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Erwachsenen. Interferon alpha 2b wurde als Hochdosistherapie für Pat. im Stadium III eingesetzt, ist aber mittlerweile auch nicht mehr auf dem deutschen Markt erhältlich.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Nein, keine unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen, die über die oben beschriebenen Indikationen hinaus gehen.</p> <p><u>Literatur/Referenzen</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, August 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf2. Grob JJ 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, 351:1905-1910, 1998. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9654256.3. 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. 16:1425-1429. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552047.

<p>Kontaktdaten</p> <p>Fachgesellschaften <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion</p>
<ol style="list-style-type: none">4. Garbe C et al., Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. <i>Oncologist</i> 16:5-24, 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/212124345. Lens MB and Dawes M: Interferon alfa therapy for malignant melanoma: a systematic review of randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> 20:1818-1825, 2002. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/119192396. Mocellin S et al.: Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. <i>J Natl Cancer Inst</i> 102:493-501, 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/201792677. Pirard D et al.: Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. <i>Dermatology</i> 208:43-48, 2004. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/147302368. Verma S et al.: Systematic review of systemic adjuvant therapy for patients at high risk for recurrent melanoma. <i>Cancer</i> 106:1431—1442, 2006. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/165118419. Wheatley K et al.: Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. <i>Cancer treatment reviews</i> 29:241-252, 2003. DOI:10. Ives NJ et al.: Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. <i>Eur J Cancer</i> 83:171-183, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692949396