

# Beschluss

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 (Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre,  
Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab)

Vom 21. Dezember 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	20
4.	Verfahrensablauf .....	20
5.	Beschluss .....	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	30
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung .....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	39
5.2	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	48
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>52</b>

<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>52</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>57</b>

## **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 Datum erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. Juni 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasiertes) Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren“ eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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 oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):**

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab als Monotherapie:**

- Pembrolizumab (Monotherapie)

---

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

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:**

- Pembrolizumab (Monotherapie)  
oder
- Nivolumab (Monotherapie)

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

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

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

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Nivolumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist Ipilimumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen. Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für Erwachsene zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms Arzneimittel mit den Wirkstoffen Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Dacarbazin und Lomustin zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten, deren Melanom eine BRAF-V600-Mutation aufweist, sind zudem die Kombinationstherapien aus Encorafenib und Binimetinib, Cobimetinib und Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib sowie die Monotherapien Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib zugelassen.

zu 2. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patientinnen und Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und/oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung daher nicht in Betracht.

zu 3. Für Jugendliche ab 12 Jahren in der Indikation fortgeschrittenes Melanom liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2018

Für Erwachsene in der Indikation fortgeschrittenes Melanom liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Dabrafenib: Beschlüsse vom 17. März 2016 und 16. Juni 2016 (3. April 2014)
- Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016
- Ipilimumab: Beschlüsse vom 7. April 2016 (2. August 2012), 7. April 2016 (5. Juni 2014), 2. August 2018 und 20. Dezember 2018
- Cobimetinib: Beschluss vom 2. Juni 2016
- Nivolumab: Beschlüsse vom 15. Dezember 2016 (7. Januar 2016), 15. Dezember 2016, 7. Dezember 2017 und vom 20. Dezember 2018
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Encorafenib: Beschluss vom 22. März 2019
- Binimetinib: Beschluss vom 22. März 2019

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

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

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.

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor.

Für Jugendliche ab 12 Jahren sind die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als Monotherapie, der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab als Monotherapie und die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zugelassen.

Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. In der gemeinsamen schriftlichen Äußerung werden für das fortgeschrittene Melanom bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF-V600-Mutationstatus genannt. Beim fortgeschrittenen Melanom ohne Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wird eine Therapie mit PD-1 Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder in der Kombination mit einem CTLA4-Inhibitor empfohlen. Bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation besteht zusätzlich zu den genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren die Option einer oralen BRAF-/MEK-Kombinationstherapie.

Zudem haben die oben genannten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in einer weiteren gemeinsamen schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation konstatiert, dass es bisher keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche gibt. Die Therapie orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.<sup>2</sup>

Vor dem Hintergrund, dass sich die Therapieempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren an den Erwachsenen orientieren, werden für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch die Behandlungsoptionen für Erwachsene betrachtet.

Hinsichtlich der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom geht aus den vorliegenden Leitlinien eine starke Empfehlung für eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper hervor. Die Monotherapie mit Ipilimumab hat dagegen bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen aufgrund der Unterlegenheit gegenüber PD-1-Antikörpern an Stellenwert verloren und wird nicht mehr empfohlen.

---

<sup>2</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, ≥ 12 bis < 18 Jahre); Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5974/2022-08-01-Information-zVT-Pembrolizumab-D-847.pdf>

Die Therapieempfehlungen für Erwachsene in den Leitlinien umfassen auch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab allerdings im Vergleich zu Nivolumab (als Monotherapie) für nicht-vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-Wildyp-Tumor ein geringerer Nutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Dezember 2018).

Für Erwachsene mit einer BRAF-V600-Mutation steht zudem eine spezifische Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren zur Verfügung, wobei die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor aufgrund der Überlegenheit gegenüber einem BRAF-Inhibitor als Monotherapie den aktuellen Standard darstellt. Diesbezüglich sind zur Behandlung von Erwachsenen die Kombinationen Dabrafenib und Trametinib, Cobimetinib und Vemurafenib sowie Encorafenib und Binimetinib zugelassen.

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen PD-1-Antikörper und BRAF-/MEK-Inhibitoren für Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF-/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen.

Von den voranstehend genannten Behandlungsoptionen für Erwachsene sind die BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Hinsichtlich einer ausnahmsweisen Bestimmung von BRAF-/MEK-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren wäre gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AMNutzenV eine Voraussetzung, dass die BRAF-/MEK-Inhibitoren nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) regelhaft vorzuziehen wären. Dies lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Evidenz zu Erwachsenen, nicht feststellen.

Hinsichtlich der für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassenen Arzneimittel wurde für Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Ipilimumab als Monotherapie in der Nutzenbewertung bei Jugendlichen ab 12 Jahren durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, da jeweils keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023 bzw. Beschluss vom 2. August 2018). Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden erst vor kurzem im Mai 2023 zugelassen und stellen die zu bewertenden Arzneimittel in der vorliegenden Nutzenbewertung dar.

Unter Berücksichtigung der Evidenz zu den voranstehend genannten Behandlungsoptionen in der Behandlung bei Erwachsenen zusammen mit der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie, nach der kein eigener Standard für Kinder und Jugendliche bestehe und sich die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten an der Therapie der Erwachsenen orientiere, sieht es der G-BA als sachgerecht an a) neben Pembrolizumab als Monotherapie auch Nivolumab als Monotherapie bereits zu diesem frühen Zeitpunkt als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen, b) Ipilimumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab trotz vorhandener Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen.



Somit wird für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (Monotherapie) eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) oder Nivolumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

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

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

#### Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:**

- Pembrolizumab

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

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

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

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

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung zu Anwendungsgebiet a) Nivolumab (Monotherapie) oder Anwendungsgebiet b) Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Behandlung des

fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:

a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren.

Des Weiteren konnte keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante klinische Studie identifiziert werden und somit auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.

Zur Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier auf einen Einzelfallbericht der zulassungsbegründenden, einarmigen, offenen Multikohorten-Phase I/II-Studie CA209-070, legt diesen aber aus Datenschutzgründen nicht vor.

Wenn für die Nutzenbewertung bei Jugendlichen keine geeigneten Daten vorliegen, sollte ein sogenannter Evidenztransfer, eine Datenübertragung von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren, geprüft werden. Der pharmazeutische Unternehmer stuft im Dossier einen Evidenztransfer als nicht durchführbar ein, da keine klinischen Studien mit Jugendlichen im Anwendungsgebiet vorliegen und somit auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre.

Somit wurden für die Behandlung des fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab (Monotherapie) oder von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

„Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.“

Vorliegend wird Nivolumab ausschließlich zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren bewertet.

Dabei wurde das Anwendungsgebiet hinsichtlich der Monotherapie und der Kombinationstherapie differenziert:

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Anwendungsgebiet a)

- a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie) wurde vom G-BA der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.

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

Anwendungsgebiet b)

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden vom G-BA die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab (Monotherapie) oder Pembrolizumab (Monotherapie) bestimmt.

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

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

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

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

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

## 2.4 Therapiekosten

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

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab Monotherapie				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Initiale Behandlung (Kombinationsphase Nivolumab + Ipilimumab)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Folgebehandlung (Monotherapiephase mit Nivolumab)				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage Zyklus	20,1	1	20,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	9,3	1	9,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

### Verbrauch:

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

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

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb eine Spanne zwischen 47,1 kg für 12-Jährige und 67,0 kg für 17-Jährige entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab als Monotherapie					
Nivolumab	Jugendliche < 50 kg KG:				
	3 mg/kg KG = 141,3 mg	141,3 mg	1 x 40 mg + 1 x 120 mg	26,1	26,1 x 40 mg + 26,1 x 120 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	Jugendliche < 50 kg KG:				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	13,0	39,0 x 100 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13,0	52,0 x 120 mg	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Initiale Behandlung					
Nivolumab	1 mg/kg KG = 47,1 mg – 1 mg/kg KG = 67 mg	47,1 mg – 67 mg	2 x 40 mg	4	8 x 40 mg
Ipilimumab	3 mg/kg KG = 141,3 mg – 3 mg/kg KG = 201 mg	141,3 mg – 201 mg	3 x 50 mg – 1 x 200 mg + 1 x 50 mg	4	12 x 50 mg – 4 x 200 mg + 4 x 50 mg
Folgebehandlung					
	Jugendliche < 50 kg KG:				
	3 mg/kg KG = 141,3 mg	141,3 mg	1 x 40 mg + 1 x 120 mg	20,1	20,1 x 40 mg + 20,1 x 120 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahres- durch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	20,1	40,2 x 120 mg
	oder				
	Jugendliche < 50 kg KG:				
	6 mg/kg KG = 282,6 mg	282,6 mg	3 x 100 mg	9,3	27,9 x 100 mg
	Jugendliche ≥ 50 kg KG				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	9,3	37,2 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab	2 mg/kg KG = 94,2 mg –	94,2 mg	1 x 100 mg	17,4	17,4 x 100 mg
	2 mg/kg KG = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		- 34,8 x 100 mg

#### 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:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenabg abepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschri ebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	1 IFK	523,40 €	2,00 €	48,60 €	472,80 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 291,52 €	2,00 €	121,51 €	1 168,01 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	335,96 €	3 151,27 €
Ipilimumab 200 mg	1 IFK	13 783,97 €	2,00 €	1 343,85 €	12 438,12 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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



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

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

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

### Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

## Benennung

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

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

## Ausnahme von der Benennung

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

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

## Rechtswirkungen der Benennung

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

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

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

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.

b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Am 31. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten

Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

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

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

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

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Oktober 2023 (BAnz AT 19.01.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 20. Oktober 2022 zu dem Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bei Erwachsenen“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 21. Dezember 2023  
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023  
BAnz AT 02.02.2024 B3

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

Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.

### **Anwendungsgebiete des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):**

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

- a) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab (Monotherapie)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab (Monotherapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab (Monotherapie)  
oder
- Nivolumab (Monotherapie)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

### Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-58), sofern nicht anders indiziert.



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

a) und b) Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

ca. 1 - 4 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab Monotherapie	
Nivolumab	45 552,39 € - 73 035,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Pembrolizumab	46 757,63 € - 93 515,26 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab (Monotherapie)					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € - 2 610 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Nivolumab <sup>5</sup>	36 369,88 € - 60 028,23 €
Ipilimumab	37 815,24 € - 62 357,56 €
Gesamt	74 185,12 € - 122 385,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	46 757,63 € - 93 515,26 €
Nivolumab	45 552,39 € - 73 035,63 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>5</sup> Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,3 – 24,1	1 330 € - 2 410 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 – 26,1	1 300 € - 2 610 €

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

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

Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom

- a) Nivolumab ist als Monotherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
  - 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.

- b) Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 02.02.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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



## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre, Monotherapie)



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche $\geq 12$ bis 18 Jahre, Monotherapie oder Kombination mit Ipilimumab)

##### Steckbrief

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

##### Fristen

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

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-956)

#### Modul 1V

(PDF 386,26 kB)

#### Modul 2V

(PDF 646,36 kB)

#### Modul 3V

(PDF 1,09 MB)

#### Modul 4V

(PDF 5,65 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,76 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/967/>

02.10.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, Jugendliche  $\geq 12$  bis 18 Jahre, Monotherapie Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nivolumab (Monotherapie) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab:

- Pembrolizumab

Stand der Information: Juni 2023

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 395,29 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 132,80 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

### Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2023-07-01-D-956*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 14:05 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Ehrhart	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Sickmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Nouvertné	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) im Anwendungsgebiet V zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-956) IQWiG-Berichte – Nr. 1644, Dossierbewertung, A23-58, Version 1.0, 27.09.2023
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab</u></b></p> <p>Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab [1]. Im Rahmen der für die Nutzenbewertung durchgeführten Informationsbeschaffung konnte durch systematische Recherchen keine geeignete klinische Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert werden [2]. Ein Einzelfallbericht im Anwendungsgebiet aus dem klinischen Programm zu Nivolumab wurde aus Datenschutzgründen nicht dargestellt (siehe Modul 4 V [2]), wenngleich dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz ist, da gemäß Spruchpraxis des G-BA Einzelfallberichte „nicht zur Nutzenbewertung herangezogen [werden], da auf Basis von Einzelfallberichten eine Einschätzung zur Aussagesicherheit und zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich ist“ [3].</p> <p>In der diesbezüglichen Dossierbewertung des IQWiG [4] wird konstatiert, dass für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vorlägen, weshalb sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergäbe und ein Zusatznutzen damit nicht belegt sei.</p> <p>Vor dem Hintergrund des von der EMA - trotz der eingeschränkten Evidenzlage - bestätigten positiven Nutzen-Risiko-Profiles von Nivolumab im vorliegend bewerteten Anwendungsgebiet sowie der Seltenheit der</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom</u></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab (Monotherapie) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom</u></p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen</p>



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung im relevanten Alterssegment und der damit verbundenen Limitationen der Durchführung klinischer Studien, erachtet es die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS) im vorliegenden Fall nach wie vor als sachgerecht, einen bewertbaren Zusatznutzen anhand der EMA-Bewertung abzuleiten.</p> <p>Weiterhin möchte BMS darauf hinweisen, dass der therapeutische Bedarf in der Indikation fortgeschrittenes Melanom bei Jugendlichen durch Nivolumab als Mono- bzw. Kombinationstherapie besser als bisher gedeckt werden kann. Von den bisherigen Therapieoptionen waren bis dato nur Ipilimumab und seit Kurzem auch Pembrolizumab als Monotherapie für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland zugelassen [5, 6]. Wie bei Erwachsenen spielt Ipilimumab als Monotherapie in der klinischen Versorgung auch bei Jugendlichen nur noch eine untergeordnete Rolle [7]. BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen können in der jugendlichen Patientenpopulation aktuell nur im „off-label use“ eingesetzt werden. So wurde, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, vom G-BA „Pembrolizumab“ als alleinige ZVT festgelegt [4]. Durch die Zulassung von Nivolumab als Mono- bzw. Kombinationstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren steht in dieser Altersgruppe ein weiterer zugelassener Immun-Checkpoint-Inhibitor mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil zur Verfügung; die Dosierungsempfehlung wurde entsprechend dem jugendlichen Alter der Patienten angepasst.</p> <p>Für die Betroffenen, auch und gerade in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren, stellt die Diagnose des Melanoms einen gravierenden Einschnitt dar. Es ist wünschenswert, dass auch die oben genannten Aspekte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>Vergleichstherapie identifizieren. Des Weiteren konnte keine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante klinische Studie identifiziert werden und somit auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer im Nutzenbewertungsdossier auf einen Einzelfallbericht der zulassungsbegründenden, einarmigen, offenen Multikohorten-Phase I/II-Studie CA209-070, legt diesen aber aus Datenschutzgründen nicht vor. Wenn für die Nutzenbewertung bei Jugendlichen keine geeigneten Daten vorliegen, sollte ein sogenannter Evidenztransfer, eine Datenübertragung von der Erwachsenenpopulation auf Jugendliche ab 12 Jahren, geprüft werden. Der pharmazeutische Unternehmer stuft im Dossier einen Evidenztransfer als nicht durchführbar ein, da keine klinischen Studien mit Jugendlichen im Anwendungsgebiet vorliegen und somit auch keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, anhand derer eine Übertragbarkeit von Therapieeffekten von Erwachsenen auf Jugendliche möglich wäre.</p> <p>Somit wurden für die Behandlung des fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab (Monotherapie) oder von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p> <p>Insgesamt kann für Jugendliche ab 12 Jahren kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.</p>

**Fazit**

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

**Zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Zu 4. [...]

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms gehen keine diesbezüglichen Empfehlungen hervor.

Für Jugendliche ab 12 Jahren sind die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als Monotherapie, der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab als Monotherapie und die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zugelassen.

Aus der Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie liegt eine schriftliche Äußerung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. In der gemeinsamen schriftlichen Äußerung werden für das fortgeschrittene Melanom bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF-V600-Mutationstatus genannt. Beim fortgeschrittenen Melanom ohne Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wird eine Therapie mit PD-1 Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder in der Kombination mit einem CTLA4-Inhibitor empfohlen. Bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation besteht zusätzlich zu den genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren die Option einer oralen BRAF-/MEK-Kombinationstherapie.

Zudem haben die oben genannten wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in einer weiteren gemeinsamen schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konstatiert, dass es bisher keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche gibt. Die Therapie orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.<sup>2</sup></p> <p>Vor dem Hintergrund, dass sich die Therapieempfehlungen für Jugendliche ab 12 Jahren an den Erwachsenen orientieren, werden für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch die Behandlungsoptionen für Erwachsene betrachtet.</p> <p>Hinsichtlich der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom geht aus den vorliegenden Leitlinien eine starke Empfehlung für eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper hervor. Die Monotherapie mit Ipilimumab hat dagegen bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen aufgrund der Unterlegenheit gegenüber PD-1-Antikörpern an Stellenwert verloren und wird nicht mehr empfohlen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen für Erwachsene in den Leitlinien umfassen auch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab. In der Nutzenbewertung wurde für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab allerdings im Vergleich zu Nivolumab (als Monotherapie) für nicht-vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-Wildyp-Tumor ein geringerer Nutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Dezember 2018).</p> <p>Für Erwachsene mit einer BRAF-V600-Mutation steht zudem eine spezifische Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren zur Verfügung, wobei die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor aufgrund der Überlegenheit gegenüber einem BRAF-Inhibitor als Monotherapie den aktuellen Standard darstellt. Diesbezüglich sind zur Behandlung von Erwachsenen die Kombinationen Dabrafenib und Trametinib, Cobimetinib und Vemurafenib sowie Encorafenib und Binimetinib zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien stellen PD-1-Antikörper und BRAF-/MEK-Inhibitoren für Erwachsene mit BRAF-V600-Mutation gleichermaßen empfohlene Therapieoptionen der ersten Wahl dar. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF-/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen.</p> <p>Von den voranstehend genannten Behandlungsoptionen für Erwachsene sind die BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Hinsichtlich einer ausnahmsweisen Bestimmung von BRAF-/MEK-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren wäre gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AMNutzenV eine Voraussetzung, dass die BRAF-/MEK-Inhibitoren nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln (Pembrolizumab, Nivolumab, Ipilimumab, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) regelhaft vorzuziehen wären. Dies lässt sich, auch unter Berücksichtigung der Evidenz zu Erwachsenen, nicht feststellen.</p> <p>Hinsichtlich der für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassenen Arzneimittel wurde für Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Ipilimumab als Monotherapie in der Nutzenbewertung bei Jugendlichen ab 12 Jahren durch den G-BA kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, da jeweils keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt wurden (Beschluss vom 19. Januar 2023 bzw. Beschluss vom 2. August 2018). Nivolumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden erst vor kurzem im Mai 2023 zugelassen und stellen die zu bewertenden Arzneimittel in der vorliegenden Nutzenbewertung dar.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der Evidenz zu den voranstehend genannten Behandlungsoptionen in der Behandlung bei Erwachsenen zusammen mit der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie, nach der kein eigener Standard für Kinder und Jugendliche bestehe und sich die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten an der Therapie der Erwachsenen orientiere, sieht es der G-BA als sachgerecht an a) neben Pembrolizumab als Monotherapie auch Nivolumab als Monotherapie bereits zu diesem frühen Zeitpunkt als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht zu ziehen, b) Ipilimumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab trotz vorhandener Zulassung für Jugendliche ab 12 Jahren nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufzunehmen.</p> <p>Somit wird für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab (Monotherapie) eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) oder Nivolumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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

## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 06.10.2023.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (Opdivo®). Modul 4 V. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Jugendlichen ab 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab. Stand: 28.06.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6777/2023\\_06\\_28\\_Modul4V\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6777/2023_06_28_Modul4V_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 06.10.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Caplacizumab (neues Anwendungsgebiet: erworbene thrombotische-thrombozytopenische Purpura, 12 bis < 18 Jahre). Vom 07. Januar 2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7212/2021-01-07\\_AM-RL-XII\\_Capalcizumab\\_D-566\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7212/2021-01-07_AM-RL-XII_Capalcizumab_D-566_TrG.pdf), aufgerufen am 06.10.2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab. (Melanom bei Jugendlichen, fortgeschritten). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A23-58. Version: 1.0. Stand: 27.09.2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1644; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6778/2023-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab\\_D-956.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6778/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-956.pdf), aufgerufen am 06.10.2023.
5. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 06.10.2023.
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 06.10.2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ipilimumab; Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. Juni 2018 von 10.58 Uhr bis 11.16 Uhr; 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-349/2018-06-25\\_Wortprotokoll\\_Ipilimumab\\_D-350.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-349/2018-06-25_Wortprotokoll_Ipilimumab_D-350.pdf), aufgerufen am 06.10.2023.

## 5.2 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab im weiteren neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Jugendlichen ab 12 Jahren für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht hingegen in diesem Anwendungsgebiet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Nivolumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:	

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Nivolumab**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. November 2023  
von 14.05 Uhr bis 14.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Ehrhart

Herr Dr. Sickmann

Herr Nouvertné

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:05 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, jetzt geht es um Nivolumab als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Basis ist wieder die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September 2023. Stellungnahmen haben wir vom pharmazeutischen Unternehmer, also von BMS, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Entsprechend übersichtlich ist auch der Kreis derjenigen, die an der jetzigen Anhörung teilnehmen.

Von Bristol-Myers Squibb sind wieder Herr Nouvertné, Herr Dr. Sickmann und Frau Ehrhart anwesend. Außerdem ist noch Herr Rasch anwesend. – Herr Rasch, Sie haben kein Bild an, aber Sie sind da, oder?

(Herr Dr. Rasch [vfa]: Weiterhin anwesend, danke!)

– Wunderbar, alles klar. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Zunächst gebe ich Herrn Nouvertné wieder das Wort, und dann beschäftigen wir uns hier ebenfalls wieder im Wesentlichen mit der entsprechenden vergleichenden Fragestellung: Es liegen keine direkt vergleichenden Daten vor. Wie sieht es mit dem Evidenztransfer aus? Da kann man wahrscheinlich genau das noch einmal zu Protokoll geben, was wir eben diskutiert haben. – Herr Nouvertné, bitte schön.

**Herr Nouvertné (BMS):** Bei dieser Indikationserweiterung handelt es sich um den Einsatz bei fortgeschrittenen Melanomen. Wir hatten vorhin schon festgestellt, dass Melanome in dieser Altersgruppe sehr selten vorkommen. Dementsprechend gilt natürlich die Erschwernis für die Durchführung klinischer Studien auch bei diesem Anwendungsgebiet.

Es handelt sich beim fortgeschrittenen Melanom um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Daher ist der medizinische Bedarf hoch; kurative Ansätze stehen nicht mehr im Vordergrund. Auch hier hat die EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt, und die Zulassung wurde dann über die Europäische Kommission erteilt. Somit steht Nivolumab jetzt auch in dieser Indikation außerhalb des Off-Label-Gebrauchs in dieser Population mit einer angepassten Dosierungsempfehlung zur Verfügung.

Ich denke, das ist das, was man zum Verfahren noch kurz aus Sicht des Herstellers sagen kann. – Vielen Dank; wir freuen uns jetzt auf die Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, und ich stelle jetzt wieder die Standardfrage. Herr Sickmann wird uns wahrscheinlich auch hier sagen können, Sie haben nach Evidenz und nach Möglichkeiten geschaut, Evidenz zu transferieren, sind da aber noch deutlicher als beim nicht fortgeschrittenen Melanom ebenfalls zu der Erkenntnis gekommen, dass es hier nichts Belastbares gibt, dass Sie aber durchaus aus der Bewertung eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses durch die EMA eben ableiten, dass es hier wahrscheinlich dann doch positive Effekte gibt. Aber ich will Ihnen nichts vorwegnehmen, weil ich Vorsitzender des G-BA und Vorsitzender des Unterausschusses und nicht Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmers bin. – Herr Dr. Sickmann, bitte.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Danke, Herr Professor Hecken. – Ich kann auch hier zu Protokoll geben, dass Sie meine Antwort minutiös antizipiert haben. Es ist letztlich dieselbe Argumentation. Wir haben hier dieselbe Situation, dass in dieser Alterskohorte zwischen 12 Jahren und unter 18 Jahren maligne Melanome – hier im metastasierten Setting – sehr selten sind: ein bis vier Patienten pro Jahr. Daher besteht die besondere Situation wie im Orphan-Drug-Bereich, dass es sehr, sehr wenige Patienten dann auch überhaupt nur in Studien schaffen.

Aus diesen Gründen war es uns trotz systematischer Recherche nicht möglich, relevante Studien bzw. RCTs gegen die zVT in diesem Anwendungsbereich, in dieser Alterskohorte zu identifizieren, lediglich einen Einzelfall in der CA209-070, einer einarmigen Phase-I/II-Multi-Basket-Studie. Hier wurde ein Patient mit Nivolumab behandelt. Das heißt, nach den Maßstäben dieses Verfahrens und der Spruchpraxis des G-BA ist es nicht möglich, einen formalen Evidenztransfer durchzuführen.

Allerdings – das füge ich abschließend noch hinzu – sind wir der Meinung, dass es aber doch eine gewisse medizinische Evidenz für einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab im metastasierten Setting dieser jugendlichen Patientenpopulation gibt. Wir stützen uns dabei wieder auf das positive Nutzen-Risiko-Profil, das die EMA bejaht hat, und stützen uns auf die Seltenheit der Erkrankung, die es de facto nicht möglich macht, die gewohnte Evidenz mit spezifischen RCTs im Anwendungsbereich vorzulegen.

Der dritte Punkt auch hier wäre, dass für diese Patienten im adoleszenten und im adulten Bereich eine weitgehende Vergleichbarkeit für das maligne Melanom in Bezug auf die Ätiologie und den Verlauf vorliegt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sickmann. – Hier auch wieder Dosierung gewichtsadaptiert, also bis 50 Kilogramm, und dann darüber Fixed Dose?

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Auch hier gilt dasselbe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar, danke. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Nur noch mal zur Klarstellung: Ich habe es vorhin so verstanden, dass dieser eine Patient, den die EMA herangezogen und auf dieser Grundlage gesagt hat, es seien keine neuen Sicherheitssignale aufgetaucht, dass derjenige Patient aus der CA-209-Basket-Studie, den Sie aus Datenschutzgründen nicht darstellen können, aber metastasiert war. Habe ich das vorhin richtig verstanden?

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ja, dieser Patient war bereits metastasiert.

**Frau Dr. Müller:** Also, er gehört in dieses Anwendungsgebiet und nicht primär erst einmal in das adjuvante, was wir vorhin diskutiert haben. Ist das richtig?

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ja und Nein. Ja, da haben Sie recht, es ist im metastasierten Setting. So gesehen gehört es in dieses Verfahren. Die Frage eben bezog sich aber auf die Safety, und man hat die Patienten aus der Multi-Basket-Studie insgesamt herangezogen, um Safety-Signale zu gewinnen; insofern verallgemeinert.

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, ist okay. Bloß, um es nochmals klarzustellen: Die EMA hat aufgrund der Safety, wo sie in der metastasierten Situation keine Unterschiede sieht, den Patienten, der eigentlich in diesem Anwendungsgebiet ist, sozusagen für das andere auch herangezogen.

Letzte Frage: Hat die EMA auch andere Anwendungsgebiete betrachtet – ich meine, es gibt ja auch andere jugendliche Patienten, und das Immunsystem sollte ähnlich sein –, eventuell auch bei einer anderen Erkrankung, die nicht gerade eine Immunerkrankung ist, also da eine Art Evidenztransfer vorgenommen? Das macht die EMA ja durchaus auch. Also, die Frage ist: Zeigen sich bei Jugendlichen andere Safety-Signale? Gibt es da noch etwas?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sickmann.

**Herr Dr. Sickmann (BMS):** Ja, und zwar würde ich hier dann tatsächlich noch einmal auf dieselbe Studie, auf die Multikohortenstudie CA209-070 verweisen. Das war ja eine Multikohortenstudie von Kindern und Jugendlichen in verschiedenen soliden Tumoren. Insofern konnte man da tatsächlich diese Evidenz, auf die Sie abgehoben haben, zumindest im gewissen Umfang dann auch haben. Es waren also jugendliche Patienten – teilweise sogar

Kinder – in verschiedenen soliden Tumoren, und offenbar hat sich auch bei der Sichtung dieser Daten kein Hinweis auf solche Zeichen für ein unreifes Immunsystem und irgendwelche Komplikationen, die daraus erwachsen könnten, ergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Sickmann. – Ich glaube, das war noch einmal ganz wichtig, Frau Müller. – Okay? – Frau Müller, Sie haben den Daumen hochgestreckt: Keine Frage mehr?

**Frau Dr. Müller:** Genau, das wollte ich damit ausdrücken. – Danke schön. Damit haben Sie die zwei Aspekte genau beleuchtet.

Was wir jetzt nicht mehr explizit angesprochen haben, war die Dosierung. Das Gewicht haben Sie ja schon kurz angedeutet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hatten wir: 50 Kilo sind die Grenze und dann Fixed Dose. Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Herr Nouvertné, dann dürfen Sie wieder.

**Herr Nouvertné (BMS):** Ja, vielen Dank, dass wir hier auch die Möglichkeit hatten, noch einmal die verschiedenen Aspekte und auch die nicht ganz unwichtige Frage in Bezug auf die angepasste Dosierung zu klären. Vielen Dank an das Gremium. Ich denke, Herr Sickmann hat schon alles perfekt zusammengefasst. Da kann ich nichts mehr ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank. Das war jetzt schnell, aber gut. Wir haben ja keine Evidenz, und die Frage ist: Wie kann man Evidenztransfer vornehmen, oder kann man ihn überhaupt begründen? Das ist ganz klar. Vor diesem Hintergrund ist das also keine fehlende Wertschätzung, sondern schlicht und ergreifend die normative Kraft des Faktischen.

Danke, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Dann kann ich diese Anhörung auch beenden. Ich bedanke mich bei Ihnen.

Schluss der Anhörung: 14:18 Uhr



## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2023-B-115-z Nivolumab (Monotherapie) oder in  
Kombination mit Ipilimumab**

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

### Nivolumab (Monotherapie) oder in Kombination mit Ipilimumab (Jugendliche ab 12 Jahren) [Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

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

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

*Nicht angezeigt.*

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:

- Vemurafenib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 6. März 2014
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Dabrafenib (Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016
- Trametinib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016
- Ipilimumab: Beschluss vom 7. April 2016 (2. August 2012)
- Ipilimumab (Erstlinie): Beschluss vom 7. April 2016 (5. Juni 2014)
- Cobimetinib (Kombination mit Vemurafenib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 2. Juni 2016
- Dabrafenib: Beschluss vom 16. Juni 2016 (3. April 2014)
- Nivolumab: Beschluss vom 15. Dezember 2016 (7. Januar 2016)
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 7. Dezember 2017
- Ipilimumab (≥12 bis < 18 Jahre): Beschluss vom 2. August 2018
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- Ipilimumab (Kombination mit Nivolumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- Binimetinib (Kombination mit Encorafenib): Beschluss vom 22. März 2019
- Encorafenib (Kombination mit Binimetinib): Beschluss vom 22. März 2019

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen

*Siehe systematische Literaturrecherche*

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

**Nivolumab (Monotherapie) oder in Kombination mit Ipilimumab (Jugendliche ab 12 Jahren)**  
[Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms]

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

**Wirkstoff**  
**ATC-Code**  
**Handelsname**

**Anwendungsgebiet**  
(Text aus Fachinformation)

Zu bewertendes Arzneimittel:

Nivolumab (Monotherapie) oder in Kombination mit Ipilimumab L01XC17 Opdivo	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 26. April 2023:</u> Opdivo as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and <b>adolescents 12 years of age</b> and older. Relative to nivolumab monotherapy, an increase in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for the combination of nivolumab with ipilimumab is established only in patients with low tumour PD-L1 expression.  Nivolumab ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen <b>und Jugendlichen ab 12 Jahren</b> für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.
Binimetinib L01EE03 Mektovi	Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Cobimetinib L01XE38	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

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

### Nivolumab (Monotherapie) oder in Kombination mit Ipilimumab (Jugendliche ab 12 Jahren) [Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Cotellic	
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dacarbazin L01AX04 z. B. Detimedac	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.
Encorafenib L01XE46 Braftovi	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy	Yervoy ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und <b>Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren</b> indiziert. Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) gezeigt.
Lomustin L01AD02 Cecenu	Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)</li> </ul>
Nivolumab L01XC17 Opdivo	Opdivo ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt.

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

### Nivolumab (Monotherapie) oder in Kombination mit Ipilimumab (Jugendliche ab 12 Jahren) [Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms <b>bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren</b> und Erwachsenen angezeigt.
Talimogen laherparepvec L01XX51 Imlygic	Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung.
Trametinib L01XE25 Mekinist	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2022-B-203 (Nivolumab)**

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

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	5
2 Systematische Recherche .....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews .....	11
3.3 Leitlinien.....	23
3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	57
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	61
Referenzen .....	64
Anhang .....	66



## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CT	Computertomographie
DTIC	Dacarbazin
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EK	Expertenkonsens
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE/s	Immune-related events
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PFS	Progression Free Survival
RFS	Rezidivfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
RP2D	Recommended Phase 2 Dose
RT	Radiotherapy
SD	Stable Disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLNB	Sentinel lymph node biopsy

SRS	Stereotactic Radiosurgery
TGA	Therapeutic Goods Administration
TNM	Tumor Nodes Metastasis-Classification of Malignant Tumors
TRAE	Treatment related adverse event/s
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
T-VEC	Talimogene laherparepvec
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

*Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über 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 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Pascali S et al., 2018 [8].**

Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma

#### **Fragestellung**

To assess the beneficial and harmful effects of systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma.

#### **Methodik**

##### Population:

- People with unresectable lymph node metastasis (American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM stage IIIC) and distant metastatic (AJCC TNM stage IV) cutaneous melanoma. No restrictions in terms of age, sex, drug dosage, radiologic examination, or treatment duration were applied.

##### Intervention/Komparator:

- All comparisons of systemic therapies for the treatment of metastatic cutaneous melanoma, including:
  - polychemotherapy (experimental arm) versus single-agent chemotherapy (comparator arm);
  - biochemotherapy (experimental arm) versus chemotherapy (comparator arm);
  - immune checkpoint inhibitors (experimental arm) versus any other agent (comparator arm);
  - small-molecule targeted drugs (experimental arm) versus any other agent (comparator arm);
  - chemotherapy plus other agents (e.g. anti-angiogenic drugs) (experimental arm) versus chemotherapy alone (comparator arm); and
  - Other comparisons (e.g. single agent chemotherapy versus other single agent chemotherapy).

##### Endpunkt:

- Primary: Overall survival; Progression-free survival; toxicity
- Secondary: Tumour response; Quality of life; Economic evaluation

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to October 2017: the Cochrane Skin Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase and LILACS.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 122 RCTs (28,561 participants). Of these, 83 RCTs, encompassing 21 different comparisons, were included in metaanalyses. Most interventions were compared with chemotherapy.

Charakteristika der Population:

- Included participants were men and women with a mean age of 57.5 years who were recruited from hospital settings. 29 studies included people whose cancer had spread to their brains. Interventions were categorised into five groups: conventional chemotherapy (including single agent and polychemotherapy), biochemotherapy (combining chemotherapy with cytokines such as interleukin-2 and interferon-alpha), immune checkpoint inhibitors (such as anti-CTLA4 and anti-PD1 monoclonal antibodies), small molecule targeted drugs used for melanomas with specific gene changes (such as BRAF inhibitors and MEK inhibitors), and other agents (such as anti-angiogenic drugs).

Qualität der Studien:

- Overall, the risk of bias of the included trials can be considered as limited. When considering the 122 trials included in this review and the seven types of bias we assessed, we performed 854 evaluations only seven of which (< 1%) assigned high risk to six trials.

Studienergebnisse:

- When compared to single agent chemotherapy, the combination of multiple chemotherapeutic agents (polychemotherapy) did not translate into significantly better survival (OS: 6 studies, 594 participants; high-quality evidence; progression-free survival: 5 studies, 398 participants; high-quality evidence).
- Those who received combined treatment are probably burdened by higher toxicity rates (RR 1.97, 95%CI 1.44 to 2.71, 3 studies, 390 participants; moderate-quality evidence). (We defined toxicity as the occurrence of grade 3 (G3) or higher adverse events according to the World Health Organization scale.)
- Compared to chemotherapy, biochemotherapy (chemotherapy combined with both interferon-alpha and interleukin-2) improved progression-free survival (HR 0.90, 95% CI 0.83 to 0.99, 6 studies, 964 participants; high-quality evidence), but did not significantly improve overall survival (7 studies, 1317 participants; high-quality evidence).
- Biochemotherapy had higher toxicity rates (RR 1.35, 95% CI 1.14 to 1.61, 2 studies, 631 participants; high-quality evidence).

- With regard to immune checkpoint inhibitors, anti-CTLA4 monoclonal antibodies plus chemotherapy probably increased the chance of progression-free survival compared to chemotherapy alone (HR 0.76, 95% CI 0.63 to 0.92, 1 study, 502 participants; moderate quality evidence), but may not significantly improve overall survival (2 studies, 1157 participants; low quality evidence).
- Compared to chemotherapy alone, anti-CTLA4 monoclonal antibodies is likely to be associated with higher toxicity rates (RR 1.69, 95% CI 1.19 to 2.42, 2 studies, 1142 participants; moderate-quality evidence).
- Compared to chemotherapy, anti-PD1 monoclonal antibodies (immune checkpoint inhibitors) improved overall survival (HR 0.42, 95% CI 0.37 to 0.48, 1 study, 418 participants; high-quality evidence) and probably improved progression-free survival (HR 0.49, 95% CI 0.39 to 0.61, 2 studies, 957 participants; moderate-quality evidence).
- Anti-PD1 monoclonal antibodies may also result in less toxicity than chemotherapy (RR 0.55, 95% CI 0.31 to 0.97, 3 studies, 1360 participants; low-quality evidence).
- Anti-PD1 monoclonal antibodies performed better than anti-CTLA4 monoclonal antibodies in terms of overall survival (HR 0.63, 95% CI 0.60 to 0.66, 1 study, 764 participants; high-quality evidence) and progression-free survival (HR 0.54, 95%CI 0.50 to 0.60, 2 studies, 1465 participants; high-quality evidence).
- Anti-PD1 monoclonal antibodies may result in better toxicity outcomes than anti-CTLA4 monoclonal antibodies (RR 0.70, 95% CI 0.54 to 0.91, 2 studies, 1465 participants; low-quality evidence).
- Compared to anti-CTLA4 monoclonal antibodies alone, the combination of anti-CTLA4 plus anti-PD1 monoclonal antibodies was associated with better progression-free survival (HR 0.40, 95% CI 0.35 to 0.46, 2 studies, 738 participants; high-quality evidence).
- There may be no significant difference in toxicity outcomes (2 studies, 764 participants; low-quality evidence) (no data for overall survival were available).
- The class of small-molecule targeted drugs, BRAF inhibitors (which are active exclusively against BRAF-mutated melanoma), performed better than chemotherapy in terms of overall survival (HR 0.40, 95%CI 0.28 to 0.57, 2 studies, 925 participants; high-quality evidence) and progression-free survival (HR 0.27, 95% CI 0.21 to 0.34, 2 studies, 925 participants; high-quality evidence), and there may be no significant difference in toxicity (2 studies, 408 participants; low-quality evidence).
- Compared to chemotherapy, MEK inhibitors (which are active exclusively against BRAF-mutated melanoma) may not significantly improve overall survival (3 studies, 496 participants; low-quality evidence), but they probably lead to better progression-free survival (HR 0.58, 95%CI 0.42 to 0.80, 3 studies, 496 participants; moderate-quality evidence).

- However, MEK inhibitors probably have higher toxicity rates (RR 1.61, 95% CI 1.08 to 2.41, 1 study, 91 participants; moderate-quality evidence).
- Compared to BRAF inhibitors, the combination of BRAF plus MEK inhibitors was associated with better overall survival (HR 0.70, 95% CI 0.59 to 0.82, 4 studies, 1784 participants; high-quality evidence). BRAF plus MEK inhibitors was also probably better in terms of progression-free survival (HR 0.56, 95% CI 0.44 to 0.71, 4 studies, 1784 participants; moderate-quality evidence), and there appears likely to be no significant difference in toxicity (4 studies, 1774 participants; moderate-quality evidence).
- Compared to chemotherapy, the combination of chemotherapy plus anti-angiogenic drugs was probably associated with better overall survival (HR 0.60, 95% CI 0.45 to 0.81; moderate-quality evidence) and progression-free survival (HR 0.69, 95% CI 0.52 to 0.92; moderate-quality evidence). There may be no difference in terms of toxicity (low-quality evidence). All results for this comparison were based on 324 participants from 2 studies.
- Network meta-analysis focused on chemotherapy as the common comparator and currently approved treatments for which high- to moderate-quality evidence of efficacy (as represented by treatment effect on progression-free survival) was available (based on the above results) for: biochemotherapy (with both interferon-alpha and interleukin-2); anti-CTLA4 monoclonal antibodies; anti-PD1 monoclonal antibodies; anti-CTLA4 plus anti-PD1 monoclonal antibodies; BRAF inhibitors; MEK inhibitors, and BRAF plus MEK inhibitors. Analysis (which included 19 RCTs and 7632 participants) generated 21 indirect comparisons.

The best evidence (moderate-quality evidence) for progression-free survival was found for the following indirect comparisons:

- both combinations of immune checkpoint inhibitors (HR 0.30, 95% CI 0.17 to 0.51) and small-molecule targeted drugs (HR 0.17, 95% CI 0.11 to 0.26) probably improved progression-free survival compared to chemotherapy;
- both BRAF inhibitors (HR 0.40, 95% CI 0.23 to 0.68) and combinations of small-molecule targeted drugs (HR 0.22, 95% CI 0.12 to 0.39) were probably associated with better progression-free survival compared to anti-CTLA4 monoclonal antibodies;
- biochemotherapy (HR 2.81, 95% CI 1.76 to 4.51) probably lead to worse progression-free survival compared to BRAF inhibitors; • the combination of small-molecule targeted drugs probably improved progression-free survival (HR 0.38, 95% CI 0.21 to 0.68) compared to anti-PD1 monoclonal antibodies;
- both biochemotherapy (HR 5.05, 95% CI 3.01 to 8.45) and MEK inhibitors (HR 3.16, 95% CI 1.77 to 5.65) were probably associated with worse progression-free survival compared to the combination of small-molecule targeted drugs; and
- biochemotherapy was probably associated with worse progression-free survival (HR 2.81, 95% CI 1.54 to 5.11) compared to the combination of immune checkpoint inhibitors.

- The best evidence (moderate-quality evidence) for toxicity was found for the following indirect comparisons:
  - combination of immune checkpoint inhibitors (RR3.49, 95%CI 2.12 to 5.77) probably increased toxicity compared to chemotherapy;
  - combination of immune checkpoint inhibitors probably increased toxicity (RR 2.50, 95% CI 1.20 to 5.20) compared to BRAF inhibitors;
  - the combination of immune checkpoint inhibitors probably increased toxicity (RR 3.83, 95% CI 2.59 to 5.68) compared to anti-PD1 monoclonal antibodies; and
  - biochemotherapy was probably associated with lower toxicity (RR 0.41, 95% CI 0.24 to 0.71) compared to the combination of immune checkpoint inhibitors.
- Network meta-analysis-based ranking suggested that the combination of BRAF plus MEK inhibitors is the most effective strategy in terms of progression-free survival, whereas anti-PD1 monoclonal antibodies are associated with the lowest toxicity.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

We found high-quality evidence that many treatments offer better efficacy than chemotherapy, especially recently implemented treatments, such as small-molecule targeted drugs, which are used to treat melanoma with specific gene mutations. Compared with chemotherapy, biochemotherapy (in this case, chemotherapy combined with both interferon-alpha and interleukin-2) and BRAF inhibitors improved progression-free survival; BRAF inhibitors (for BRAF-mutated melanoma) and anti-PD1 monoclonal antibodies improved overall survival. However, there was no difference between polychemotherapy and monochemotherapy in terms of achieving progression-free survival and overall survival. Biochemotherapy did not significantly improve overall survival and has higher toxicity rates compared with chemotherapy.

There was some evidence that combined treatments worked better than single treatments: anti-PD1 monoclonal antibodies, alone or with anti-CTLA4, improved progression-free survival compared with anti-CTLA4 monoclonal antibodies alone. Anti-PD1 monoclonal antibodies performed better than anti-CTLA4 monoclonal antibodies in terms of overall survival, and a combination of BRAF plus MEK inhibitors was associated with better overall survival for BRAF-mutated melanoma, compared to BRAF inhibitors alone.

The combination of BRAF plus MEK inhibitors (which can only be administered to people with BRAF-mutated melanoma) appeared to be the most effective treatment (based on results for progression-free survival), whereas anti-PD1 monoclonal antibodies appeared to be the least toxic, and most acceptable, treatment.

Evidence quality was reduced due to imprecision, between-study heterogeneity, and substandard reporting of trials. Future research should ensure that those diminishing influences are addressed. Clinical areas of future investigation should include the longer-term effect of new therapeutic agents (i.e. immune checkpoint inhibitors and targeted therapies) on overall survival, as well as the combination of drugs used in melanoma treatment; research should also investigate the potential influence of biomarkers.



## 3.2 Systematische Reviews

---

### Li J et al., 2018 [5].

Efficacy and safety of PD-1 inhibitors for treating advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to fully investigate the efficacy and safety of programmed cell death 1 (PD-1) inhibitors for treating advanced melanoma.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with advanced or metastatic melanoma

##### Intervention:

- Nivolumab

##### Komparator:

- Pembrolizumab

##### Endpunkte:

- Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), overall response rate (ORR) and adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline from 1 January 1966 to 30 June 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad ranking system

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 reports from eight RCTs were included in this review (six phase III and two phase II trials) / 5209 patients in total
- Three trials were conducted in the first-line setting and four trials were in the greater than or equal to second line setting

##### Qualität der Studien:

- The methods of randomization were reported in all the included studies. Two of these studies were open-label study and six were double-blind study. Concealment was reported in six studies. Intention-to-treat analysis was conducted in all the included studies. All of these RCTs were judged to be of good quality (Jadad score  $\geq 4/5$ ).

### Studienergebnisse:

- Subgroup analysis was conducted to examine whether the PFS, OS and ORR varied by PD-L1 status (positive PD-L1 status vs negative PD-L1 status), BRAF mutations (BRAF mutation vs wild-type), type of drug (nivolumab vs pembrolizumab) and control therapy (ipilimumab vs chemotherapy).
- Progression-free survival
  - All of the included trials reported PFS, there was a statistically significant difference in PFS in favor of the PD-1 inhibitors therapy, with an HR of 0.53 (95% CI: 0.48–0.59;  $p < 0.00001$ ).
  - Subgroup analysis: no significant difference in the HRs according to PD-L1 status ( $p = 0.51$ ), BRAF mutations ( $p = 0.17$ ), type of drug ( $p = 0.1$ ) and control therapy ( $p = 0.6$ ).
- Overall survival
  - HRs for OS were available for all the included studies, there was a statistically significant difference in OS in favour of the PD-1 inhibitors therapy, with an HR of 0.60 (95% CI: 0.53–0.69;  $p < 0.00001$ ).
  - Subgroup analysis: no significant difference in the HRs according to PD-L1 status ( $p = 0.17$ ), BRAF mutations ( $p = 0.59$ ) and type of drug ( $p = 0.07$ ). Significant difference was observed in the HRs according to control therapy ( $p = 0.007$ ). It was noteworthy that patients with negative PD-L1 status did not benefit from PD-1 inhibitors in improving OS.
- Overall response rate
  - Nine of the included studies reported ORR. Analysis of the 4056 assessable patients suggested that the PD-1 inhibitors were superior to controls in enhancing ORR (RR: 2.87; 95% CI: 2.53–3.25;  $p < 0.00001$ ).
  - Subgroup analysis: No significant difference in the HRs according to PD-L1 status ( $p = 0.32$ ), BRAF mutations ( $p = 0.82$ ) and type of drug ( $p = 0.25$ ). (...)
- Adverse events:
  - PD-1 inhibitors were associated with a decreased risk of high-grade ( $\geq$ grade 3) AEs and treatment-related AEs leading to discontinuation compared with ipilimumab.
  - Compared with chemotherapy, PD-1 inhibitors were associated with a decreased risk of high-grade AEs.
  - Compared with ipilimumab monotherapy, patients receiving ipilimumab plus PD-1 inhibitors were associated with an increased risk of all-grade and high-grade treatment-related AEs leading to discontinuation.
  - The most frequently reported AEs associated with PD-1 inhibitors were gastrointestinal events, fatigue, skin toxicities, hepatotoxicity and immune-related events (irAEs).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The present meta-analysis provided evidence that PD-1 inhibitors significantly improved the PFS, OS and ORR in patients with advanced melanoma than controls. The HRs (RRs) of PFS, OS and ORR did not vary significantly according to PD-L1 status, BRAF mutations and type of drug, but varied significantly by control therapy. PD-1 inhibitors were associated with a decreased risk of AEs compared with ipilimumab, but an increased risk of irAEs compared with chemotherapy. Our findings provide some useful information for clinicians to recognize the risks and benefits from PD-1 inhibitors therapy, and to choose appropriate treatment options for advanced melanoma.

---

### **Li J et al., 2018 [4].**

Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

We conducted a meta-analysis to systematically review the efficacy and safety of ipilimumab for advanced melanoma

#### **Methodik**

##### Population:

- All eligible patients were histologically or cytologically confirmed to have advanced or metastatic melanoma

##### Intervention:

- PD-1 inhibitors+ipilimumab versus PD-1 inhibitors/ipilimumab
- Ipilimumab versus PD-1 inhibitors
- Ipilimumab+anticancer therapy versus ipilimumab alone

##### Endpunkte:

- Overall survival, progression-free survival, overall response rate

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE from 1 January 1966 to 30 May 2018 included
- EMBASE from 1 January 1974 and 30 May 2018 included

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad ranking system

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 16 reports from 12 RCTs were included in this review (5 phase III and 7 phase II trials, Figure 1).

##### Qualität der Studien:

- All of the RCTs were judged to be of adequate quality (Jadad score  $\geq 3/5$ ).

### Studienergebnisse:

- PD-1 inhibitors+ipilimumab vs PD-1 inhibitors/ipilimumab
  - The efficacy of PD-1 inhibitors plus ipilimumab was compared with PD-1 inhibitors or ipilimumab in three trials. In this subgroup, the pooled HR of PFS and OS was 0.40 (95% CI: 0.37-0.44,  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 39$ ; Figure 2A) and 0.58 (95% CI: 0.50-0.67,  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 40$ ; Figure 2B), respectively. The pooled RR of ORR was 0.39 (95% CI: 1.29-5.03;  $P = 0.007$ ;  $I^2 = 93$ ; Figure 2C). These results showed that the PD-1 inhibitors plus ipilimumab were superior to the PD-1 inhibitors or ipilimumab as monotherapy in improving PFS, OS and ORR. There was significant heterogeneity across the trials in ORR, and the random-effect model was used. This heterogeneity might be due to the different control groups. In this subgroup, the combination therapy was compared with the use of PD-1 inhibitors alone in two studies<sup>5,16</sup> and compared with treatment with ipilimumab alone in two other studies.<sup>5,13</sup> We further analysed the RRs of ORR according to different control groups and found that the combination therapy was superior to either ipilimumab (RR, 3.36; 95% CI: 2.64-4.28;  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 42\%$ ) or PD-1 inhibitors (RR, 1.35; 95% CI: 1.16-1.58;  $P = 0.0001$ ;  $I^2 = 35\%$ ) alone in improving ORR.
- Ipilimumab versus PD-1 inhibitors
  - Ipilimumab was compared with PD-1 inhibitors in 3 trials. The pooled HR of PFS and OS was 1.65 (95% CI: 1.38-1.97,  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure 3A) and 1.50 (95% CI: 1.20-1.87,  $P = 0.0003$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure 3B), respectively. The pooled RR of ORR was 0.39 (95% CI: 0.33-0.46,  $P < 0.00001$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure 3C). These results suggested that ipilimumab was inferior to PD-1 inhibitors in improving PFS, OS and ORR. No significant heterogeneity was detected among the studies, and the fixed-effect model was used.
- Ipilimumab+anticancer therapy versus ipilimumab alone
  - In this subgroup, ipilimumab in combination with anticancer therapies, such as talimogene laherparepvec, dacarbazine, sargramostim and budesonide, was compared with ipilimumab monotherapy. The pooled HR of PFS and OS was 0.85 (95% CI: 0.69-1.05,  $P = 0.14$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figure 4A) and 0.83 (95% CI: 0.65-1.06,  $P = 0.14$ ;  $I^2 = 9\%$ ; Figure 4B), respectively. The results showed that the combination therapy did not have higher efficiency in improving PFS and OS than ipilimumab monotherapy. However, our analysis suggested that combination therapy was superior to ipilimumab monotherapy in enhancing ORR (RR = 1.65, 95% CI: 1.15-2.37,  $P = 0.006$ ;  $I^2 = 47\%$ ; Figure 4C). No significant heterogeneity was detected among the studies, and the fixed-effect model was used.
- Ipilimumab+anticancer therapy versus anticancer therapy alone
  - Ipilimumab was used in combination with chemotherapy<sup>17</sup> or cancer vaccine,<sup>11</sup> and it was also used as an adjuvant therapy for patients with completely resected

melanoma.<sup>4</sup> The efficacy of ipilimumab plus anticancer therapy compared with anticancer therapy alone was analysed in this subgroup. The pooled HR of PFS and OS was 0.78 (95% CI: 0.73-0.84,  $P < 0.00001$ ;  $I_2 = 0\%$ ; Figure 5A) and 0.71 (95% CI: 0.65-0.77,  $P < 0.00001$ ;  $I_2 = 0\%$ ; Figure 5B), respectively. The pooled RR of ORR was 1.72 (95% CI: 1.10-2.69;  $P = 0.02$ ;  $I_2 = 40\%$ ; Figure 5C). These results suggested that the combination therapy was superior to PD-1 inhibitors in improving PFS, OS and ORR. No significant heterogeneity was detected among the studies, and the fixed-effect model was used.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In summary, this is the first meta-analysis evaluating the efficacy and safety of ipilimumab in treating advanced melanoma. The present meta-analysis provided evidence that the combination of PD-1 inhibitors and ipilimumab was more effective in improving PFS, OS and ORR than either agent alone. However, ipilimumab was inferior to PD-1 inhibitors in improving PFS, OS and ORR. The combination of ipilimumab and anticancer therapy was superior to ipilimumab alone in improving ORR and was superior to anticancer therapy alone in improving OS, PFS and ORR. The adverse events associated with ipilimumab therapy were generally manageable. The risk and benefit of combination treatment must be evaluated carefully to select patients who would most benefit from the ipilimumab regimen.

---

### **Yu Q et al., 2019 [12].**

Clinical outcomes of BRAF plus MEK inhibition in melanoma: A meta-analysis and systematic review.

#### **Fragestellung**

A meta-analysis to evaluate the efficacy and safety between BRAF inhibition plus MEK inhibition combination therapy and BRAF inhibition monotherapy in melanoma patients

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients in the study were diagnosed with metastatic melanoma.

##### Intervention/Komparator:

- Treatment was BRAF inhibition in combination with MEK inhibition compared with single drug BRAF inhibition

##### Endpunkte:

- The study results included adverse events (AEs) and efficacy, including overall survival (OS), mortality, progression-free survival (PFS), and overall response rate (ORR)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed, EMBASE and the Cochrane Library were searched from January 2010 to January 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was conducted by the Cochrane Collaboration's risk-of-bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven randomized controlled trials were selected in total.
- Charakteristika der Population

A total of 3146 patients with histologically confirmed metastatic melanoma were included in assessment and 2046 patients were at stage M1c. All studies were consistent with the principle of combination therapy (MEK inhibition plus BRAF inhibition) vs monotherapy (BRAF inhibition).

#### Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ascierto 2016	?	+	+	+	+	-	-
Dummer 2017	+	+	-	-	+	+	?
Dummer 2018	+	+	-	-	+	+	?
Flaherty 2012	?	+	-	-	+	?	+
Larkin 2014	?	+	+	-	+	+	?
Long 2015	+	+	+	-	-	+	+
Robert 2015	?	?	-	-	+	+	+

#### Studienergebnisse:

- 3.2 | Overall survival and progression-free survival and treatment response
  - The risk ratios (RR) for overall survival (OS), mortality, overall response rate (ORR), PFS were 1.13 (95% CI, 1.08, 1.19;  $P < 0.00001$ ), 0.78 (95% CI, 0.69, 0.88;  $P < 0.0001$ ),

and 1.36 (95%CI, 1.28, 1.45,  $P < 0.00001$ ), 0.57 (95% CI, 0.52, 0.63,  $P < 0.00001$ ), respectively. Obviously, the  $P$  value of our outcomes indicated significantly statistical difference between combination therapy and monotherapy.

- 3.3 | Analysis of toxicity outcomes

- Combination therapy was related to a more frequent incidence of pyrexia (RR = 1.60; 95% CI, 1.42, 1.79;  $P < 0.00001$ ) and gastrointestinal events such as diarrhea (RR = 1.52; 95% CI, 1.37, 1.68;  $P < 0.00001$ ), and vomiting (RR = 1.61; 95% CI, 1.40, 1.86;  $P < 0.0001$ ), nausea (RR = 1.24; 95% CI, 1.12, 1.37;  $P < 0.0001$ ), compared to monotherapy presented the incidences of some adverse events. However, with a dramatic toxicity event difference shown in data analysis, the result favored BRAF inhibition over combination treatment in dermatologic diseases, including alopecia (RR = 0.31; 95% CI, 0.27, 0.36;  $P < 0.00001$ ), arthralgia (RR = 0.65; 95% CI, 0.59, 0.71;  $P < 0.00001$ ), hyperkeratosis (RR = 0.31; 95% CI, 0.26, 0.37;  $P < 0.00001$ ), and cutaneous squamous-cell carcinoma (RR = 0.21; 95% CI, 0.14, 0.30;  $P < 0.00001$ ). A similar incidence of rash and fatigue occurred in both combination therapy and monotherapy. However, there were significant heterogeneity in pyrexia ( $I_2 = 89\%$ ,  $P < 0.00001$ ), diarrhea ( $I_2 = 88\%$ ,  $P < 0.00001$ ), rash ( $I_2 = 88\%$ ,  $P < 0.00001$ ), alopecia ( $I_2 = 80\%$ ,  $P < 0.0001$ ), arthralgia ( $I_2 = 72\%$ ,  $P = 0.0009$ ), nausea ( $I_2 = 67\%$ ,  $P = 0.004$ ), vomiting ( $I_2 = 58\%$ ,  $P = 0.02$ ), and hyperkeratosis ( $I_2 = 57\%$ ,  $P = 0.03$ ).

- 3.4 | Subgroup analysis

- A subgroup analysis was conducted on account of significant heterogeneity in our analysis of adverse outcomes. According to combination drugs, all trials were classified into three subgroups: (1) combination of dabrafenib and trametinib vs dabrafenib or vemurafenib; (2) combination of vemurafenib and cobimetinib vs vemurafenib; (3) combination of encorafenib and binimetinib vs encorafenib or vemurafenib. Among subgroup analysis for adverse outcomes, the group dabrafenib and trametinib showed obvious heterogeneity in nausea ( $I_2 = 71\%$ ,  $P = 0.03$ ), diarrhea ( $I_2 = 81\%$ ,  $P = 0.006$ ), cutaneous squamous-cell carcinoma ( $I_2 = 71\%$ ,  $P = 0.03$ ), arthralgia ( $I_2 = 61\%$ ,  $P = 0.08$ ). The group encorafenib and binimetinib had significant heterogeneity in diarrhea ( $I_2 = 90\%$ ,  $P < 0.0001$ ), pyrexia ( $I_2 = 76\%$ ,  $P = 0.04$ ), vomiting ( $I_2 = 76\%$ ,  $P = 0.02$ ). In conclusion, the significant heterogeneity of adverse outcomes came from the groups dabrafenib and trametinib, encorafenib and binimetinib. The reason may be related to different control drugs.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, combination of BRAF and MEK inhibition achieved better survival benefit compared with single drug BRAF inhibition. Besides, skin-related events were less but gastrointestinal events were more in combination therapy. In addition, more randomized controlled trials are required for further research.

---

**Zhang Q et al., 2020 [13].**

Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis.

**Fragestellung**

This study evaluates the efficacy of pembrolizumab for the treatment of advanced/metastatic melanoma.

**Methodik**

Population:

- Patients with advanced / metastatic Melanoma

Intervention/Komparator:

- Pembrolizumab

Endpunkte:

- Objective response rate (ORR),
- progression-free survival (PFS),
- Overall survival (OS)
- Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Google Scholar, PubMed, and Science Direct electronic databases
- Until September 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- New Castle–Ottawa Scale for the Quality Assessment of Cohort studies

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 studies included in meta-analysis

Charakteristika der Population:

- The average age of these patients was 62.5 years [95% confidence interval (CI): 60.3, 64.8]. The percentage of females in this population was 39% [95% CI: 36, 40]
- The average median follow-up duration in these studies was 25.6 months [95% CI: 20.4, 30.8]. Of all patients, 41.3% [95% CI: 40.6, 40.0] had prior systemic treatment for melanoma. The percentage of patients with BRAF mutation was 33% [95% CI: 25, 41], whereas 42.7% [95% CI: 34.8, 50.5] patients were PD-L1 positive. Percentages of patients with M0, M1a, M1b, and M1c TNM stages were 5.0% [95% CI: 4.2, 5.8], 10.5% [95% CI: 9.0, 12.0], 17.9% [95% CI: 15.4, 20.4], and 69.4% [95% CI: 66.3, 72.6], respectively. Among these patients, 21.8% [95% CI: 19.9, 23.8] had metastases in the



brain. Percentages of patients with ECOG PS 0 and ECOG PS 1 were 65.6% [95% CI: 60.1, 71.1] and 28.7% [95% CI: 26.1, 31.3], respectively.

#### Qualität der Studien:

- The quality of the included studies was moderate to high in general

#### Studienergebnisse:

- 3.1 Response rate
  - Response was achieved in 12.1 weeks [95% CI: 12.0, 12.2], and the response duration was not reached within the follow-up durations of most studies. The overall ORR was 34.2% [95% CI: 30.4, 38.0]. However, ORR differed with respect to the history of prior systemic therapy. The ORR was substantially lower in studies with over 50% patients with prior systemic therapy (25.5% [95% CI: 22.4, 28.5]) than in studies with less than 50% patients with prior systemic therapy (40.1% [95% CI: 34.1, 46.1; Figure 2a). The ORR was higher for pembrolizumab monotherapy (32.9% [95% CI: 28.1, 37.7]) than for pembrolizumab–ipilimumab combination (27.6% [95% CI: 24.0, 31.2]; Figure 2b). The complete remission (CR) and partial remission (PR) rates were also lower in studies with over 50% patients with prior systemic therapy than in studies with less than 50% patients with prior systemic therapy (Figures S1a and b). The CR rate was slightly higher for pembrolizumab monotherapy than pembrolizumab– ipilimumab combination (Figure S2a), whereas the PR rate was similar for pembrolizumab monotherapy and pembrolizumab– ipilimumab combination (Figure S2b). The stable disease (SD) and progressive disease (PD) rates were higher in studies with over 50% patients with prior systemic therapy than in studies with less than 50% patients with prior systemic therapy (Figures S3a and b). The SD rate was lower with pembrolizumab monotherapy than with pembrolizumab– ipilimumab combination (Figure S4a), whereas the PD rate was slightly higher with pembrolizumab monotherapy than with pembrolizumab–ipilimumab combination (Figure S4b).
- 3.3 Survival
  - The PFS of melanoma patients treated with pembrolizumab either alone or in combination with other therapies was 5.73 months [95% CI: 4.72, 6.74]. However, it was lower in studies with over 50% patients with prior therapy (3.92 months [95% CI: 2.83, 5.01]) than in studies with under 50% patients with prior therapy (6.95 months [95% CI: 5.34, 8.55]). The 12-, 24-, and 60-month PFS rates of patients treated with pembrolizumab either alone or in combination with other therapies were 44.22% [95% CI: 37.56, 50.89], 27.45% [95% CI: 21.98, 32.93], and 24.92% [95% CI: 22.69, 27.16], respectively. The OS was not achieved within the follow-up durations of many studies. For the remaining of the studies (n = 6), the OS was 20.16 months [95% CI: 16.04, 24.27], which was lower in studies with over 50% patients with prior systemic therapy (15.15 months [95% CI: 11.97, 18.34]) than in studies with under 50% patients with prior systemic therapy (25.58 months [95% CI: 19.23, 31.92]). The 12-,

24-, and 60-month OS rates of patients treated with pembrolizumab either alone or in combination with other therapies were 64.57% [95% CI: 60.11, 69.03], 50.24% [95% CI: 42.90, 57.59], and 40.90% [95% CI: 37.76, 44.03], respectively.

- 3.4 Safety analysis

- The percentage of AEs that led to discontinuation of treatment was 13.0% [95% CI: 10.5, 15.6]. Fatigue, headache, pruritis, rash, nausea/ vomiting, diarrhea, vitiligo, and arthralgia were the most frequent AEs that were observed in two or more studies. AEs reported by less than two studies included abdominal pain, alopecia, asthenia, constipation, dyspnea, eczema, high amylase, high lipase, hypersensitivity, hypoalbuminemia, hypocalcemia, hyponatremia, hypophosphatemia, leukopenia, malaise, perilesional edema, seizures, and thrombosis.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, a population of advanced/metastatic melanoma patients, of whom 33% had BRAF mutation, 43% were PD-L1 positive, and 41% had prior systemic therapy, were followed up for approximately for 26 months, and pembrolizumab treatment either alone or in combination with other agents led to the ORR, PFS, and OS of approximately 34%, 5.7 months, and 20.3 months, respectively, all of which were higher in treatment in naïve patients. The response rates were higher for pembrolizumab monotherapy than pembrolizumab–ipilimumab combination. Two-year OS rate was approximately 50% in this population. These results suggest that the superiority of pembrolizumab monotherapy over is combinational use with ipilimumab is promising for melanoma patients.

---

**Zhu Y et al., 2021 [14].**

The efficacy and safety of combined ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab in patients with Stage III/IV unresectable melanoma: A systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

[...]to compare the efficacy and safety of ipilimumab/nivolumab combination therapy with those of ipilimumab monotherapy for stage III/IV unresectable melanoma.

**Methodik**

Population:

- adult stage III or IV unresectable melanoma diagnosed by skin pathology;
- no prior systemic anticancer therapy, unless it was completed at least 6 weeks prior to the date of the first dose, and all related AEs had either returned to baseline or stabilized or unless the prior treatment was with a PD-1 or PD-L1 inhibitor, with documented progression of disease on the most recent CT scan and administration of the last dose of PD-1/PD-L1 blockade within 2 months of enrollment in this study;

Intervention:

- ipilimumab/nivolumab combination therapy
- Dosierung: siehe Ergebnisteil

Komparator:

- ipilimumab + placebo

Endpunkte:

- Response rates
- Time to progression
- Overall survival
- AE

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search of PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang, and VIP databases as well as clinicaltrial.gov and opengray.eu for all relevant clinical trials conducted up to May 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Criteria of Cochrane Manual 5.1.0

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials (RCT)

Charakteristika der Population:

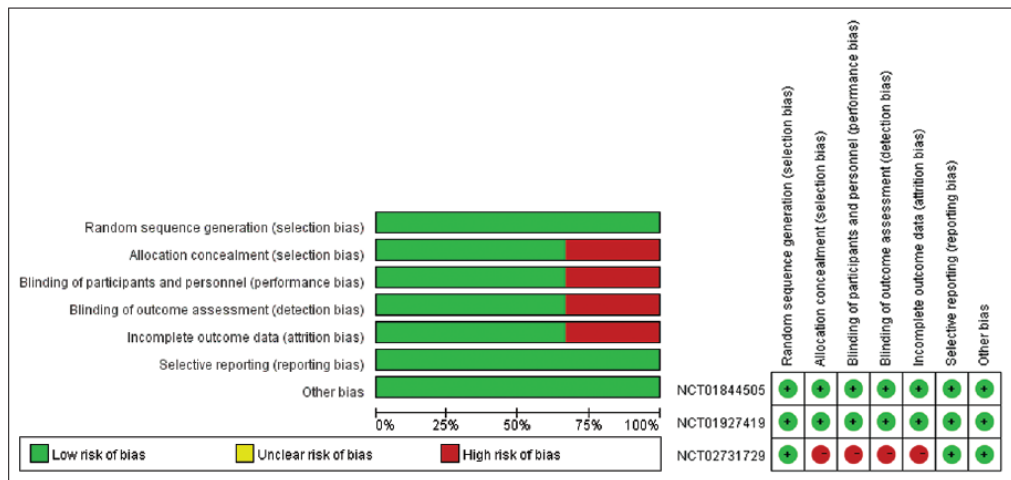
- A total of 790 subjects from the three trials were included, with 419 in the treatment group and 371 in the control group.

**Table 1: Characteristics of studies included in the meta-analysis**

Clinical trials, Author gov identifier	Last update posted	Age, years		Sex (male %)		Patients, n			Follow-up, months			ECOG score			M stage			Dosage, mg/kg	Outcomes			
		E	C	E	C	N	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E			C		
		0			≥1			M0	M1a	M1b	M1c				C							
NCT01844505 Bristol-Myers Squibb <sup>[32]</sup> Larkin <sup>[29]</sup> Hodi <sup>[28]</sup> Schadendorf <sup>[25]</sup>	2020	59.3	60.8	65.6	64.1	629	314	315	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg, q3w	Ipilimumab 3 mg/kg + placebo, q3w	①②③⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮*	
	2019	-	-	-	-	629	314	315	54.6	18.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮	
	2018	-	-	-	-	629	314	315	46.9	18.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮	
	2017	59.2	60.7	66.8	64.5	533	274	259	12	207	186	67	73	-	-	-	-	-	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮	
	2017	-	-	-	-	629	314	315	38	18.6	-	-	-	-	129	-	185	-	-	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮
NCT01927419 Bristol-Myers Squibb <sup>[31]</sup> Hodi <sup>[27]</sup> Postow <sup>[25]</sup>	2020	63.3	64.5	66.3	68.1	142	95	47	-	-	79	37	16	10	50	25	44	21	-	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg, q3w	Ipilimumab 3 mg/kg + placebo, q3w	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮
	2016	-	-	-	-	142	95	47	24.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮
	2015	-	-	-	-	142	95	47	11	79	37	16	10	50	25	44	21	-	-	-	-	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮
NCT02731729 Jennifer Ayrant <sup>[33]</sup>	2021	66	56	90	66.7	19	10	9	-	-	7	6	3	3	6	4	6	3	-	Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg, q3w	Ipilimumab 3 mg/kg, q3w	③⑩⑫⑬⑭⑮*

E indicates experimental group (ipilimumab + nivolumab), C indicates control group (ipilimumab). ①CR, ②PR, ③ORR, ④TTP-HR, ⑤1 year PFS, ⑥2 years PFS, ⑦OS-HR, ⑧1 year OS, ⑨2 years OS, ⑩3 years OS, ⑪TRAES, ⑫Grade 3-4 AEs, ⑬AEs leading to discontinuation, ⑭AEs leading to death, ⑮AEs in each system. \*Outcome extracted and analyzed in this study. CR=Complete response, PR=Partial response, ORR=Objective response rate, TTP=Time to progression, OS=Overall survival, AEs=Adverse events, HR=Hazard ratio, TRAES=Treatment-related AEs, PFS=Progression-free survival, ECOG=Eastern cooperative oncology group

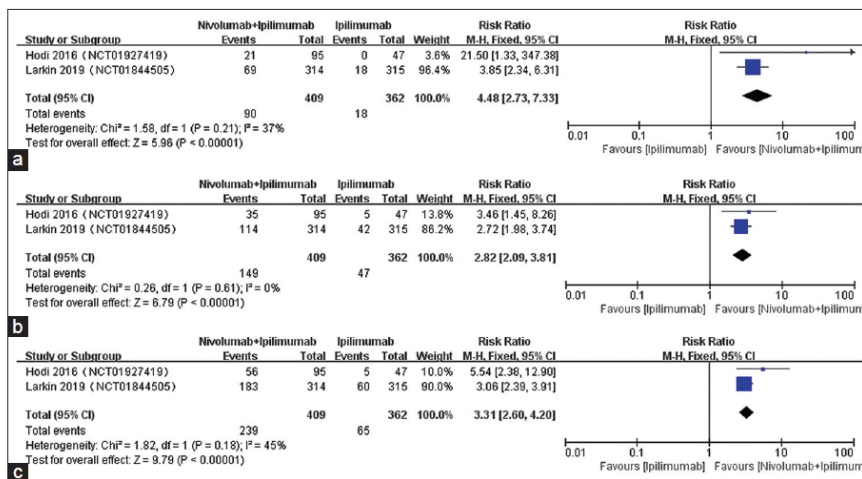
## Qualität der Studien:



**Figure 2: Risk assessment of bias**

## Studienergebnisse:

- Response rates



**Figure 3: Forest plots of response rates. (a) Forest plot of complete response (CR); (b) Forest plot of partial response (PR); (c) Forest plot of objective response rate (ORR)**

- Time to progression

Two trials presented HR data with 95% CIs for time to progression (TTP). The median TTPs for the combination therapy and monotherapy groups were 11.5 and 2.9 months, respectively, in Larkins' study. In Postows' and Hodis' studies, the median PFS was not reached in the combination therapy group, while in the monotherapy group, it was 4.4 months. The overall effect estimate favored combination therapy (HR = 0.41 [0.35,

0.49]) [Figure 4a], with no heterogeneity between studies ( $P = 0.56$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Two trials reported 1-year and 2-year PFS rates, which were higher in the combination therapy group than in the monotherapy group [RR = 3.13, 95% CI (2.36, 4.15); RR = 3.61, 95% CI (2.54, 5.12), respectively, Figure 4b and c].

- Overall survival

Two studies provided OS data. In the studies by Postows and Hodis, the median OS was not reached in either group. In Larkins' study, the median OS was 19.9 months in the monotherapy group and 11.5 months in the combination therapy group. The pooled HR was 0.55 [0.45, 0.67]) [Figure 5a], with no heterogeneity between studies ( $P = 0.24$ ,  $I^2 = 29\%$ ). Two trials reported 1-year, 2-year, and 3-year OS, which were all higher in the combination therapy group than in the monotherapy group [RR = 1.13, 95% CI (1.02, 1.25), RR = 1.44, 95% CI (1.26, 1.66); RR = 1.80, 95% CI (1.49, 2.17), respectively; Figure 5b-d].

- Adverse events

**Table 2: The result of meta-analysis of incidence of adverse events related outcomes**

AEs related outcomes	Trials	RR (95%CI)	Heterogeneity		Z	P
			P	I <sup>2</sup> (%)		
TRAEs	①②③	1.00 (0.97-1.02)	0.99	0	0.34	0.73
Grade 3-4 AEs	①②③	1.81 (1.15-2.86)	0.09	58	2.54	0.01
AEs leading to discontinuation	①②	2.66 (2.02-3.52)	0.33	0	6.91	<0.001
AEs leading to death	①②③	2.28 (0.54-9.55)	0.94	0	1.12	0.26

①NCT01844505; ②NCT01927419; ③NCT02731729. AEs=Adverse events, TRAEs=Treatment-related AEs, CI=Confidence interval, RR=Risk ratio

Siehe außerdem Abbildung 1 (Table 3) im Anhang.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

[...] this study included a limited number of RCTs as well as RCTs with small sample sizes, which may limit our ability to reach a definitive conclusion.

Compared with ipilimumab monotherapy, ipilimumab/nivolumab combination therapy may have a synergistic therapeutic effect that improves the RR, PFS, and OS of patients with stage III/IV unresectable melanoma. Although the incidence of TRAEs did not differ between the two groups, ipilimumab monotherapy resulted in less serious cases (Grade 3–4 AEs and AEs leading to discontinuation) than combination therapy.

## 3.3 Leitlinien

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

*National Collaborating Centre for Cancer commissioned by NICE*

Melanoma: assessment and management

### Zielsetzung

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

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

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

Subject specific databases used for certain topics:

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

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

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

### LoE

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

### GoR

- Terms used within this guideline are:

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

#### Sonstige methodische Hinweise

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

Relevante Hintergrundinformationen zur LL sind unter folgenden Internetadressen zu finden:

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

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

#### **Empfehlungen**

##### 1.8 Managing stage IV and unresectable stage III melanoma

###### Management of oligometastatic stage IV melanoma

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

##### Brain metastases

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

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

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

- 1.8.6 When choosing systemic anticancer treatment for untreated stage IV or unresectable stage III melanoma, base treatment decisions on the following factors:
  - comorbidities and performance status
  - risk of treatment toxicity

- whether potential treatment toxicity will be tolerated
- presence of symptomatic brain metastases
- tumour biology (for example, high disease burden, rapid progression, lactate dehydrogenase level).

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

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

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

#### Immunotherapies

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

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

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

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

#### Targeted therapies for BRAF V600 mutation-positive melanoma

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

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

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

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



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

See NICE's technology appraisal guidance on dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma and vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321> and <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269>

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

#### Alternatives to immunotherapies for BRAF wild-type melanoma

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Referral to specialist palliative care services

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

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

### Genomic biomarker-based treatment

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

---

### **Seth R et al., 2020 [11].**

*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?
- (4) What systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with noncutaneous melanoma (stage  $\geq$  II)?

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

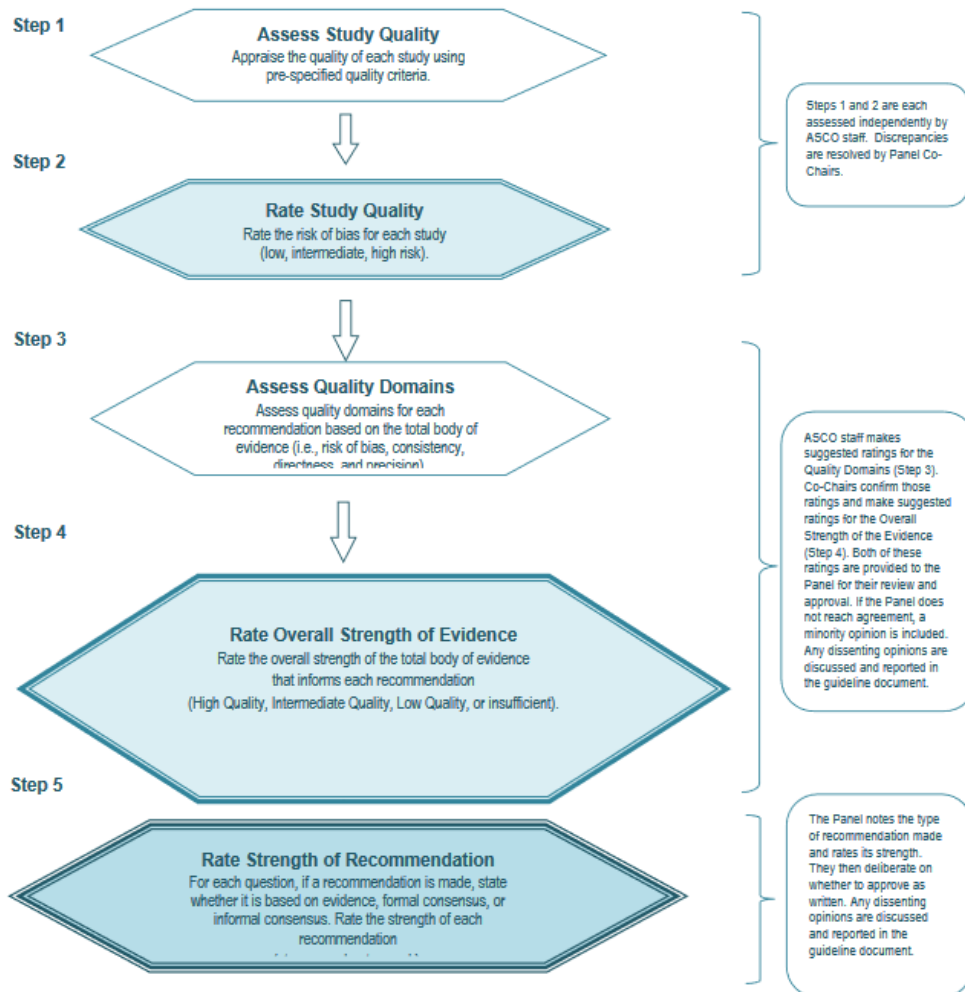
- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched, and articles were selected for inclusion based on the following criteria:
  - Population: patients with any form of melanoma
  - Interventions and comparisons: trials of systemic therapy versus other systemic therapy or observation/ placebo
  - Fully published reports of phase III RCTs, rigorously conducted systematic reviews, or meta-analyses published in 2011 or later

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

#### LoE/GoR

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

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



Type of Recommendation	Definition
<b>Evidence-based</b>	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
<b>Formal Consensus</b>	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.
<b>Informal Consensus</b>	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").
<b>No Recommendation</b>	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
<b>Strong</b>	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.
<b>Moderate</b>	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.
<b>Weak</b>	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**

#### Clinical Question 3:

What systemic therapy options, alone or in combination, have demonstrated clinical benefit in adults with unresectable/ metastatic cutaneous melanoma? Are there subpopulations of patients (eg, clinical features, biomarker status, presence of brain metastases) who benefit more or less from those options?

#### Recommendation 3.1.

For patients with BRAF wild-type unresectable/metastatic cutaneous melanoma, the following treatment options should be offered (in no particular order): ipilimumab plus nivolumab followed by nivolumab OR nivolumab OR pembrolizumab. See Table 3 for recommended dosing and scheduling details (*Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong*).

#### Qualifying Statements:

In the relevant randomized trials, nivolumab could be continued beyond 2 years, while pembrolizumab was limited to 2 years. It is possible that shorter courses of therapy, as short as 1 year, may be reasonable. However, no high-quality data in the melanoma setting address what the duration of therapy should be. For longer dosing cycles (eg, up to 6 weeks

between doses, as has been approved in Europe for pembrolizumab), appropriate monitoring for disease progression is still necessary.

#### Recommendation 3.2.

For patients with BRAF-mutant (V600) unresectable/metastatic cutaneous melanoma, the following treatment options should be offered (in no particular order): ipilimumab plus nivolumab followed by nivolumab OR nivolumab OR pembrolizumab OR dabrafenib plus trametinib OR encorafenib plus binimetinib OR vemurafenib plus cobimetinib. See Table 3 for recommended dosing and scheduling details (*Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong*).

#### Qualifying Statements:

Switching between BRAF/MEK inhibitor combinations may be reasonable if patients experience toxicity, as each combination can present somewhat different toxicity profiles. In the clinical context of BRAF/MEK inhibitor failure, no data exist regarding the efficacy of switching to a different BRAF/MEK combination. For longer dosing cycles for anti-programmed death 1 (PD1) regimens (eg, up to 6 weeks between doses, as has been approved in Europe for pembrolizumab), appropriate monitoring for disease progression is still necessary.

#### Recommendation 3.3.

After progression on anti-PD1 therapy, patients with unresectable/metastatic BRAF wild-type cutaneous melanoma may be offered ipilimumab or ipilimumab-containing regimens. Talimogene laherparepvec (T-VEC) therapy may be offered to patients with injectable lesions (*Type: Informal consensus; Evidence quality: No evidence; Strength of recommendation: Weak*).

#### Recommendation 3.4.

After progression on first-line anti-PD1 therapy, patients with BRAF-mutant (V600) unresectable/ metastatic cutaneous melanoma may be offered in combination BRAF/MEK inhibitor therapy, as described in Recommendation 3.2. Similarly, those who have progressed after combination BRAF/MEK inhibitor therapy may be offered anti-PD1 therapy. In either case, ipilimumab or ipilimumab-containing regimens may be offered instead (*Type: Informal consensus; Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak*).

#### Recommendation 3.5.

For patients with injectable (cutaneous/subcutaneous/nodal) unresectable lesions who are not eligible or do not desire the recommended systemic therapies, T-VEC may be offered as primary therapy (*Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak*).

**TABLE 3.** Reasonable Dose/Schedule Details for Recommended Regimens: Unresectable/Metastatic Disease

Regimen (recommendation No.)	Dosing Schedules (source)
Ipilimumab plus nivolumab followed by nivolumab until disease progression (3.1, 3.2)	Ipilimumab 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg every 3 weeks for four doses, followed by nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks, all by IV infusion (Checkmate 067 <sup>2)</sup> )
	Ipilimumab 3 mg/kg plus nivolumab 1 mg/kg every 3 weeks for four doses, followed by nivolumab 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks, all by IV infusion (FDA prescribing information)
Nivolumab (3.1, 3.2)	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks by IV infusion (Checkmate 067 <sup>2)</sup> )
	Nivolumab 240 mg every 2 weeks (US FDA approved)
	Nivolumab 480 mg every 4 weeks (US FDA approved)
Pembrolizumab (3.1, 3.2)	Pembrolizumab 10 mg/kg every 2 weeks or every 3 weeks by IV infusion (Keynote 006 <sup>73)</sup> )
	Pembrolizumab 2 mg/kg every 3 weeks by IV infusion (Keynote 002 <sup>81)</sup> )
	Pembrolizumab 200 mg every 3 weeks (US FDA approved)
	Pembrolizumab 400 mg every 6 weeks (EU EMA approved [based on Lala et al <sup>117</sup> 2018])
Vemurafenib plus cobimetinib (2.2)	Vemurafenib 960 mg orally twice daily without pause plus cobimetinib 60 mg orally once daily in 21-day cycle with 7 days off (CoBRIM <sup>75)</sup> )
Dabrafenib plus trametinib (3.2)	Dabrafenib 150 mg orally twice daily plus trametinib 2 mg orally once daily (COMBI-v <sup>78)</sup> )
Encorafenib plus binimetinib (3.2)	Encorafenib 450 mg orally once daily plus binimetinib 45 mg orally twice daily (COLUMBUS <sup>48)</sup> )

NOTE. These were doses/schedules considered reasonable at the time of publication of this guideline. Additional doses and schedules may have been approved at the time of reading.

Abbreviations: EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; IV, intravenous.

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

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma.

### Zielsetzung/Fragestellung

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium - weitestgehend vorliegend: Patientenbeteiligung nicht identifiziert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit - dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz - vorliegend;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt - teilweise vorliegend: Konsensusprozesse erwähnt, aber nicht näher beschrieben; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt - weitestgehend vorliegend: Empfehlungen sind eindeutig und Evidenztabellen 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

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

<b>Type of recommendation</b>	<b>Definition</b>
<b>Evidence-based recommendation</b>	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
<b>Consensus-based recommendation</b>	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
<b>Practice point</b>	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**

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

Last modified 13 March 2019

Für ein Flowchart zu Systemic drug therapy siehe hier:

[https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/3/33/Melanoma\\_systemic\\_drug\\_therapy\\_flowchart.pdf](https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/images/3/33/Melanoma_systemic_drug_therapy_flowchart.pdf)

- Immunotherapy for melanoma  
*Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:*  
[https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Immunotherapy\\_for\\_melanoma](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\\_mutation\\_melanoma](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Targeted_therapies_NRAS_BRAF_mutation_melanoma)
- Chemotherapy for melanoma  
*Hintergrundinformationen (inklusive Evidenztabelle) können unter folgendem Link eingesehen werden:*  
[https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Chemotherapy\\_for\\_melanoma](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Chemotherapy_for_melanoma)

## Summary of recommendations and practice points: Immunotherapy for melanoma

Last modified 29 January 2020

Evidence-based recommendation?	Grade
Anti-PD-1 based immunotherapy should be considered for the first-line/upfront drug treatment for patients with unresectable stage III/IV melanoma.	B

Evidence-based recommendation?	Grade
A BRAF inhibitor combined with a MEK inhibitor should be considered as first-line/upfront drug treatment for patients with V600 BRAF mutation positive melanoma.	B

Consensus-based recommendation?
Consensus Statement: Anti-PD-1 based therapies versus combination BRAF inhibitor plus MEK inhibitor have not been compared head to head, see Practice Points 6, 7 and 10.

Practice point?
<b>Practice point 1</b> All patients with unresectable stage III/IV metastatic melanoma (especially patients with brain metastases) should be discussed at a multidisciplinary team meeting, and managed by medical oncologists who have expertise using targeted and immune therapies.

Practice point?
<b>Practice point 2</b> Clinical trials should be considered for all patients with unresectable stage III/IV metastatic melanoma.

Practice point?
<b>Practice point 3</b> All patients with unresectable stage III/IV metastatic melanoma should have molecular testing of their melanoma for the V600 BRAF mutation, including V600E, V600K, V600R, V600D and V600M. Methodology should be used to detect appropriate mutations and be performed in an accredited laboratory using appropriate controls.

Practice point?
<b>Practice point 4</b> Baseline PD-L1 expression on melanoma cells should not be used to select patients for anti-PD-1 therapy due to its low predictive value.

Practice point?
<b>Practice point 5</b> Drug therapy is active in untreated melanoma brain metastases, and can be considered as first-line treatment (as an alternative to local brain therapy) in asymptomatic patients with multidisciplinary support with a radiation oncologist and neurosurgeon. See the Brain metastases section.

### Choice of first-line therapy

Practice point?
<b>Practice point 6</b> Cross phase III trial comparisons of landmark survival analyses (progression-free and overall survival) suggest that more durable responses and possibly higher long-term landmark survival values may be achieved with anti-PD-1-based therapy compared with combined BRAF inhibitor and MEK inhibitor in the first-line setting. <sup>A</sup>  <sup>A</sup> Check PBS guidelines before prescribing any drug.

Practice point?
<b>Practice point 7</b> Anti-PD-1-based therapy should be administered as first-line therapy as opposed to following BRAF inhibitor-based therapy.

Practice point?
<b>Practice point 8</b> While not formally compared, there is no suggestion that there is a difference in efficacy or toxicity between pembrolizumab and nivolumab.

**Practice point?**

**Practice point 9** While not formally compared, there is no suggestion that there is a difference in efficacy between dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib or encorafenib/binimetinib combinations, but toxicity profiles are distinct.

**Practice point?**

**Practice point 10** The combination of ipilimumab and nivolumab causes immune-related side effects, inducing grade 3/4 drug-related toxicities in 59% of patients, including asymptomatic laboratory abnormalities. Disease factors that may be considered in the selection of patients for this combination regimen include: rapidly progressive melanoma, baseline serum lactate dehydrogenase (LDH) > upper limit of normal, mucosal melanoma, active brain metastases, BRAF mutation-positive melanoma and low PDL-1 expression on melanoma cells (assay as per CheckMate 067).

**Special notes**

**Practice point?**

**Practice point 11** Ipilimumab (anti-CTLA-4 immunotherapy), alone or in combination with anti-PD-1 may be administered following progression on anti-PD-1 monotherapy.

**Practice point?**

**Practice point 12** Any patient on immunotherapy can develop an auto-immune toxicity directed of any organ (and this risk must be discussed with the patient). The common toxicities are fatigue, rash, itch, diarrhoea, thyroiditis and hepatitis. Although a rare toxicity, it is important to note hypophysitis (inflammation of the pituitary gland) with subsequent hypopituitarism may occur, especially in regimens containing anti-CTLA-4 (e.g. ipilimumab).

**Practice point?**

**Practice point 13** Anti-PD-1 monotherapy may be administered in selected patients with auto-immune diseases with careful monitoring and after discussion with the patient and relevant clinicians regarding the risk of a flare of the auto-immune disease, planned treatment of the flare, and risk of death from auto-immune disease or melanoma.

**Practice point?**

**Practice point 14** Toxicity to one class of checkpoint inhibitor (e.g. anti-CTLA-4, ipilimumab) does not preclude use of a separate class of checkpoint inhibitor (e.g. anti-PD-1).

**Practice point?**

**Practice point 15** BRAF inhibitor monotherapy is not a recommended alternative to BRAF inhibitor combined with MEK inhibitor. Absolute contraindications to MEK inhibitors are rare, and single agent BRAF inhibitors are inferior to the combination in both efficacy and toxicity.

**Practice point?**

**Practice point 16** Patients with serum lactate dehydrogenase >2 x upper limit of normal at baseline have shorter progression-free and overall survival for both immune and targeted therapies, thus patients should be appropriately followed up and counselled.

**Practice point?**

**Practice point 17** Chemotherapy and binimetinib (for NRAS mutant melanoma) can be considered only after progression on immune checkpoint and BRAF inhibitor-based therapy, if appropriate.

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

Last modified 20 May 2019

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

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

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

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

Practice point?

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

Practice point?

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

Practice point?

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

Referenzen

5. Nieder C, Grosu AL, Gaspar LE. Stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases: a systematic review. *Radiat Oncol* 2014 Jul 12;9:155 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25016309>.
7. Bernard ME, Wegner RE, Reineman K, Heron DE, Kirkwood J, Burton SA, et al. Linear accelerator based stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases. *J Cancer Res Ther* 2012 Apr;8(2):215-21 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22842364>.
8. Christ SM, Mahadevan A, Floyd SR, Lam FC, Chen CC, Wong ET, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases from malignant melanoma. *Surg Neurol Int* 2015;6(Suppl 12):S355-65 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392919>.
10. Rades D, Sehmisch L, Huttenlocher S, Blank O, Hornung D, Terheyden P, et al. Radiosurgery alone for 1-3 newly-diagnosed brain metastases from melanoma: impact of dose on treatment outcomes. *Anticancer Res* 2014 Sep;34(9):5079-82 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202094>.
11. Bates JE, Youn P, Usuki KY, Walter KA, Huggins CF, Okunieff P, et al. Brain metastasis from melanoma: the prognostic value of varying sites of extracranial disease. *J Neurooncol* 2015 Nov;125(2):411-8 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354772>.

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 [2,3].**

*Deutsche Krebsgesellschaft*

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

**Leitlinienorganisation/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.“

### 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

## Empfehlungen

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

6.34.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [407, 408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.35.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium III A-D mit einer BRAF V600E oder V600K Mutation soll eine adjuvante Therapie mit einem BRAF- und MEK-Inhibitor angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [409]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

6.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2019
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten im AJCC 2017 Tumorstadium IV (NED) soll eine adjuvante Therapie mit einem anti-PD1-Antikörper angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [408]	
	Konsensstärke: 100,0 %	

Hintergrundinformationen:

#### 6.4.2.1. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren

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

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

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

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

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

Die adjuvante Ipilimumabtherapie konnte bereits gegenüber Placebo behandelten Patienten einen deutlichen Vorteil zeigen [396, 410]: Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5,3 Jahren zeigten die mit Ipilimumab behandelten Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil (HR 0.72; 95% Konfidenz Intervall [CI], 0.58-0.88; P = 0.001) und ein verbessertes fernmetastasierungsfreies Intervall (HR 0.76; 95.8 % CI, 0.64-0.92; P=0.002). Die Ergebnisse für die Checkmate 238 Studie von Nivolumab versus Ipilimumab sind in diesem Kontext zu werten.

Für das rezidivfreie Überleben (RFS) zeigen sowohl die Studie mit Nivolumab versus Ipilimumab als auch die Studie mit Pembrolizumab versus Placebo signifikante Unterschiede für anti-PD-1 behandelte Patienten: In der Checkmate 238 Studie wiesen die mit Nivolumab behandelten Patienten ein signifikant verbessertes rezidivfreies Überleben gegenüber der mit Ipilimumab behandelten Gruppe auf (HR 0.65; 97.56% CI, 0.51 bis 0.83; P<0.001). In der Nivolumab Gruppe hatten 154 von 453 Patienten (34,0 %) gegenüber 206 von 453 Patienten (45,5 %) in der Ipilimumab behandelten Gruppe ein Rezidiv. Die 12-monatige RFS-Rate betrug 70,5 % (95 % Konfidenz Intervall [CI], 66.1 bis 74.5) in der Nivolumab Gruppe und 60,8 % (95% CI, 56.0 bis 65.2) in der Ipilimumab Gruppe. Nach 18 Monaten waren die RFS-Raten 66,4 % (95 % CI, 61.8 bis 70.6) and 52,7 % (95 % CI, 47.8 bis 57.4).

Das RFS bezüglich der PD-L1-Expression zeigte ebenfalls Vorteile für die mit Nivolumab behandelten Patienten. Patienten mit einer PD-L1-Expression unter 5 % zeigten eine 12-monatige RFS Rate von 64,3 % (95% CI, 58.3 bis 69.7) in der Nivolumab Gruppe und 53,7 % (95% CI, 47.6 bis 59.4) in Ipilimumab behandelten Gruppe. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression über 5 % war die 12-monatige RFS Rate 81,9 % (95% CI, 74.7 bis 87.2) bei Nivolumab behandelten Patienten gegenüber 73,8 % (95% CI, 65.9 bis 80.1) bei den Ipilimumab behandelten Patienten.

In der bereits zitierten adjuvanten Studie mit Ipilimumab gegenüber Placebo behandelten Patienten, konnte für die Ipilimumab behandelten Patienten bereits ebenfalls ein Vorteil für das RFS nachgewiesen werden [410]. Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 5,3 Jahren hatte die Ipilimumab-Gruppe ein statistisch signifikant verbessertes progressionsfreies Intervall (HR 0,76; CI, 0.64-0.89; P<0.001). Die Ergebnisse für die Checkmate-238-Studie von Nivolumab versus Ipilimumab sind in diesem Kontext zu werten.

In der KEYNOTE-054-Studie war das RFS für die Pembrolizumab-Gruppe signifikant länger als bei Placebo behandelten Patienten (HR 0.57; 98.4% CI, 0.43 bis 0.74; P<0.001) [407]. Das RFS nach 12 Monaten betrug 75,4 % (95% CI, 71.3 bis 78.9) für die Pembrolizumab Gruppe und 61,0 % (95 % CI, 56.5 bis 65.1) in der Placebogruppe. Nach 18 Monaten war die RFS-Rate ebenfalls statistisch signifikant besser für die Pembrolizumab Gruppe 71,4 % (95% CI, 66.8 bis 75.4) versus 53,2 % (95% CI, 47.9 bis 58.2) in der Placebogruppe. In einer Subgruppe von 853 Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren betrug das 12-monatige RFS 77,1 % (95% CI, 72.7 bis 80.9) für die Pembrolizumab Gruppe und 62,6 % (95% CI, 57.7 to 67.0) in der Placebogruppe. Ein signifikanter Unterschied für die Effizienz der PD-L1-positiven und PD-L1-negativen Tumoren innerhalb der mit Pembrolizumab behandelten Patienten ergab sich nicht.

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

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

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

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

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

#### **6.4.2.2. Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren**

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

##### Adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib

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

##### Adjuvante Therapie mit Vemurafenib

In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie erhielten Patienten im Stadium IIC+IIIA+IIIB (Kohorte 1) oder IIIC (Kohorte 2) mit einer BRAF V600 Mutation für insgesamt 52 Wochen Vemurafenib 960mg 2x/täglich, oder eine vergleichbare Placebo-Behandlung [411]. 498 Patienten wurden eingeschlossen, davon gehörten 184 Patienten zu Kohorte 2 (93 Vemurafenib und 91 Placebo) und 314 Patienten zur Kohorte 1 (157 Vemurafenib und 157 Placebo). Der primäre Endpunkt war rezidivfreies Überleben, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Fernmetastasierungsfreies Überleben, Verträglichkeit, Lebensqualität und Pharmakokinetik. Der statistische Auswertungsplan sah ein hierarchisches Konzept vor, nach dem zuerst Kohorte 2 ausgewertet werden sollte, und Kohorte 1 nur bei

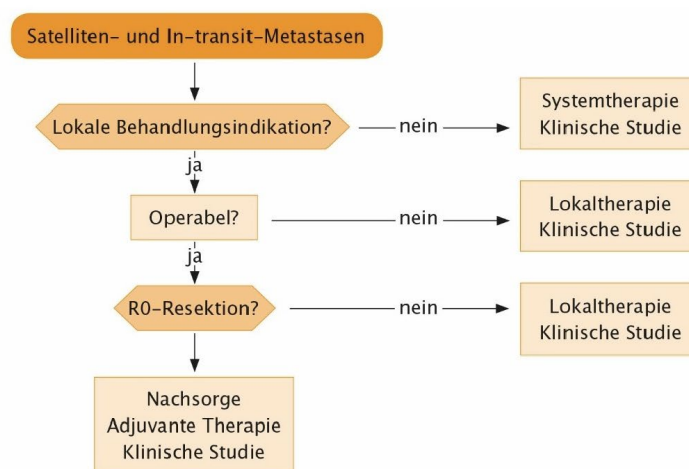


einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Kohorte 2. Zum Zeitpunkt der Auswertung im April 2017 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für Kohorte 2 34 Monate und für Kohorte 1 31 Monate. In der Kohorte 2 betrug das mediane rezidivfreie Überleben für den Vemurafenib-Arm 23 Monate und für den Placebo-Arm 15 Monate (HR = 0,80, 95% CI 0,54–1,18; p=0,026). In der Kohorte 1 war das mediane rezidivfreie Überleben für den Vemurafenib-Arm noch nicht erreicht und für den Placebo-Arm 37 Monate (HR = 0,54 [95% CI 0,37–0,78]; p=0,0010); dieses Ergebnis wurde allerdings nicht als signifikant bewertet, da der zuvor festgelegte Endpunkt in Kohorte 2 nicht erreicht worden war. Damit wurde diese Studie insgesamt als negative Studie gewertet, und es wurde kein Antrag auf die Zulassung von Vemurafenib für die adjuvante Therapie des Melanoms eingereicht.

**Referenzen:**

- 407. Eggermont, A.M.M., et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med, 2018. 378(19): p. 1789-1801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658430>
- 408. Weber, J., et al., Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med, 2017. 377(19): p. 1824-1835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>
- 409. Long, G.V., et al., Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med, 2017. 377(19): p. 1813-1823. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891408>
- 410. Carreno, B.M., et al., Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. Science, 2015. 348(6236): p. 803-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25837513>
- 411. Maio, M., et al., Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2018. 19(4): p. 510-520. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477665>

**6.5 Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen**



**Abbildung 2: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen**

## 6.8 Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

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

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

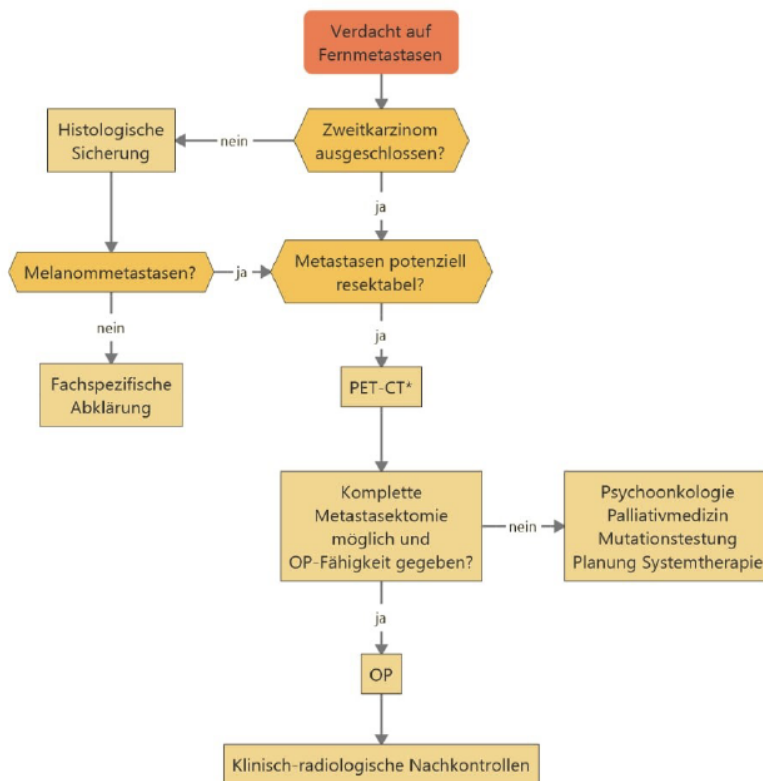
### Referenzen:

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

455. Weide, B., et al., High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer*, 2010. 116(17): p. 4139-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564107>
456. Grunhagen, D.J., H.M. Kroon, and C. Verhoef, Perfusion and infusion for melanoma in-transit metastases in the era of effective systemic therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015. 33(25): p. e528-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25993219>

## 7. Diagnostik und Therapie im fernmetastasierten Stadium

### 7.1 Algorithmus initiales Stadium IV



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

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

## 7.6 Medikamentöse Therapie im Stadium IV

### 7.6.1. Adjuvante medikamentöse Therapie nach Metastasektomie

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

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

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

*Hinweis: Hintergrundinformationen können der LL entnommen werden.*

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

### 7.6 Medikamentöse Therapie im Stadium IV

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

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

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

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

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

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

**Referenzen**

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

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

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

Hintergrundinformationen: (siehe LL)

**7.6.4 Immuntherapie im Stadium IV**

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

*Hinweis: Hintergrundinformationen können der LL entnommen werden.*

Ipilimumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der das zytotoxische T-Lymphozyten-assoziierte Antigen (CTLA-4) auf der T-Zelle blockiert, welches zuvor aktivierte T-Zellen negativ reguliert. Durch die Blockade von CTLA4 wird die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, Autoimmunität und die Antitumor-Immunität augmentiert. In einer Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III–IV mit Ipilimumab (3 mg/kg KG), einer Vakzine

(gp100) oder mit Ipilimumab + gp100 behandelt [523]. Die Studie ergab eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens für den Ipilimumab-Arm und Kombinations-Arm von 10,1 bzw. 10,0 Monaten im Vergleich zum Vakzine-Arm mit 6,4 Monaten. Schwere (Grad 3 oder 4) immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei 10–15 % der Ipilimumab-behandelten Patienten bzw. bei 3 % der Vakzine-behandelten Patienten beobachtet. In einer weiteren Phase-III-Studie wurden Patienten mit inoperablem nicht vorbehandeltem metastasiertem Melanom im Stadium III–IV mit Ipilimumab (10 mg/kg KG) plus Dacarbazin oder mit Dacarbazin behandelt [524]. Auch diese Studie zeigte für Ipilimumab plus Dacarbazin eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (11,2 Monate) im Vergleich zur Monotherapie mit Dacarbazin (9,1 Monate). Schwere (Grad 3 oder 4) Nebenwirkungen wurden bei 56,3 % der mit Ipilimumab plus Dacarbazin behandelten Patienten bzw. bei 27,5 % der mit Dacarbazin behandelten Patienten beobachtet. Es werden vier Zyklen mit Ipilimumab 3 mg/kg KG p.i. über 90 Min. alle 3 Wochen empfohlen. Da Ipilimumab schwere immunvermittelte Nebenwirkungen induzieren kann, ist die Compliance des Patienten unabdingbar. Es treten insbesondere kutane (Exantheme), gastrointestinale (Colitis), hepatische (Hepatitis), endokrine (Hypophysitis) und neurologische Nebenwirkungen auf. Für das Nebenwirkungsmanagement wurden dezidierte Leitlinien ausgearbeitet, die u. a. in der Fachinformation eingesehen werden können. Da das Ansprechen auf Ipilimumab verzögert bis zu 12 Wochen und sogar Monate nach Therapiebeginn eintreten kann, wird die Beurteilung des Tumoransprechens auf Ipilimumab erst nach Abschluss der vier Applikationen empfohlen.

Für Ipilimumab liegen zwischenzeitlich Updates hinsichtlich des Langzeitüberlebens aus 2 randomisierten Phase III Studien, die initial 2010 und 2011 veröffentlicht wurden vor. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstlinienbehandlung mit 10mg/kg Ipilimumab in Kombination mit Dacarbazin (Initialveröffentlichung [524]) betrug 18.2% im Gegensatz zu 8.8% bei Patienten des Kontrollarms, die lediglich eine Monotherapie mit Dacarbazin erhielten [529]. In der zweiten Studie wurden vorbehandelte Patienten eingeschlossen (Initialveröffentlichung [523]). Die 3-Jahres Überlebensrate nach Behandlung mit Ipilimumab Monotherapie war 25%, im Gegensatz zu 15% bei Patienten, die Ipilimumab in Kombination mit gp100 Peptidvakzin erhielten und 10% bei Patienten nach alleinigem Peptidvakzin [530]. In einer gepoolten Analyse von insgesamt 4846 Patienten und Nachbeobachtungszeiten von zum Teil mehr als 10 Jahren bestätigte sich, dass kaum noch Melanom-bedingte Todesfälle mehr als 3 Jahre nach Therapiestart beobachtet wurden (Plateaubildung in der Überlebenskurve). Diese Patienten mit Langzeitüberleben nach Ipilimumab-Behandlung bilden einen Anteil von über 20% am Gesamtkollektiv [531].

Neben Ipilimumab stehen nun zwei weitere Immuntherapeutika, Nivolumab und Pembrolizumab, zur Behandlung des nicht-resektablen oder metastasierten Melanoms zur Verfügung. Die gemeinsame Zielstruktur dieser monoklonalen Antikörper ist der Rezeptor Programmed Death 1 (PD-1). PD-1 reguliert T-Zellen bei Interaktion mit seinen Liganden, insbesondere PD-L1, negativ, so dass die Blockade von PD-1 die Antitumor-Immunität enthemmen und Autoimmunität verursachen kann.

Es konnte in therapienaiven Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einer wildtyp-Sequenz in BRAF in einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) der Vergleichssubstanz Dacarbazin (1000mg/m<sup>2</sup>, q21) in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR für Tod 0.42; 99.79% CI, 0.25-0.73; p<0.001, medianes Gesamtüberleben nicht erreicht) und Ansprechrates (40.0% (95% CI, 33.3-47.0) für Nivolumab vs. 13.9% (95% CI, 9.5-19.4) für DTIC, P<0.001) signifikant überlegen ist [526]. Die Überlegenheit von Nivolumab war in PD-L1 positiven und negativen Patienten nachweisbar.

In Patienten mit Ipilimumab-Vorthherapie, und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch einer Vorthherapie mit einer zielgerichteten Therapie, konnte in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie gezeigt werden, dass Nivolumab (3 mg/kg, q14) im Vergleich zu einer Chemotherapie (Auswahl durch Prüfer: Dacarbazin 1000 mg/m<sup>2</sup> q21 oder Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Carboplatin AUC6 q21) eine höhere Ansprechrates hat (Nivolumab: 31.7%, 95% CI 23.5–40.8 vs. ICC: 10.6%, 3.5–23.1) [532]. Daten zum koprimary Endpunkt Gesamtüberleben wurden nicht berichtet. In Patienten die Nivolumab erhielten kam es zu weniger Grad 3/4 Toxizität (9% der mit Nivolumab behandelten Patienten, 31% in der ICC-Kohorte).

Die Wirksamkeit des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab wurde bei Ipilimumab-naiven Patienten mit maximal einer Vorbehandlung in einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie untersucht [527]. In dieser dreiarmligen Studie wurden Pembrolizumab 10mg/kg q14 und Pembrolizumab 10mg/kg q21 mit Ipilimumab 3mg/m<sup>2</sup> q21 (4 Zyklen) verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass das PFS für beide Pembrolizumab-Arme signifikant länger war als für Ipilimumab (HR für Krankheitsprogress, 0.58; p<0.001 für beide Pembrolizumab-Arme vs ipilimumab; 95% CI, 0.46-0.72 und 0.47-0.72).

Auch für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Vorteil für jene Patienten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. (Pembrolizumab 2-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.63; p=0.0005; Pembrolizumab 3-wöchentlich vs. Ipilimumab HR 0.69; p=0.0036).

Eine erste prospektive, randomisierte Phase 3 Studie (CA209-067) untersuchte die duale Immun-Checkpoint Blockade mit Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und die Monotherapie mit Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie mit Ipilimumab in Therapie-naiven Patienten mit und ohne Nachweis einer BRAF Mutation [525]. In Bezug auf den ersten ko-primären Endpunkt PFS zeigte sich eine signifikante Verlängerung in den Nivolumab-Armen im Vergleich zu Ipilimumab (medianes PFS: 11.5 Monate (95% CI, 8.9-16.7) bei Nivolumab plus Ipilimumab, vs. 2.9 Monate (95% CI, 2.8-3.4) bei Ipilimumab (HR für Tod oder Krankheitsprogress: 0.42; 99.5% CI, 0.31-0.57;  $p < 0.001$ ), sowie 6.9 Monate (95% CI, 4.3-9.5) für Nivolumab (HR im Vergleich zu Ipilimumab, 0.57; 99.5% CI, 0.43-0.76;  $p < 0.001$ ). Daten zum zweiten, ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden bisher nicht berichtet. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für PD-L1 positive (5% und 1% cut-off) für beide Nivolumabarme ein medianes PFS von 14 Monaten. In Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren war das PFS für die Kombinationstherapie länger als für Nivolumab (11.2 Monate [95% CI, 8.0-NR] vs. 5.3 Monate [95% CI, 2.8-7.1]). In der CA209-067 Studie zeigten sich Therapiebedingte Nebenwirkungen (CTC Grad 3 oder 4) in 16.3% Patienten der Nivolumab-Gruppe, in 55.0% der Patienten der Ipilimumab plus Nivolumab Gruppe und in 27.3% der mit Ipilimumab-behandelten Patienten.

Talimogene Laherparepvec (T-VEC) ist ein modifiziertes, replikationsfähiges Herpes simplex I Virus. Die Applikation erfolgt intratumoral, dann nach 3 und anschließend alle 2 Wochen. Durch genetische Veränderungen, unter anderem durch Einbau des GM-CSF-Gens, soll einerseits die Induktion von anti-Tumor Immunantworten und andererseits die onkolytische Wirkung des Virus nach Tumorzellbefall verstärkt werden. T-VEC wurde im Rahmen einer randomisierten Phase III Studie an Patienten mit unreseziertem Melanom im Stadium IIIB bis IV getestet. Ein anhaltendes Ansprechen wurde bei 16.3% der T-VEC behandelten Patienten beobachtet gegenüber 2.1% bei Patienten des Kontrollarm, die GM-CSF subkutan erhielten. Auch die Gesamtansprechrate war nach T-VEC Behandlung signifikant besser (26.4% vs. 5.7%). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren nicht signifikant [456]. In einer explorativen Subgruppenanalyse für die Krankheitsstadien IIIB, IIIC und IVM1a wurde ein anhaltendes Ansprechen bei 25,2% der mit T-VEC behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,2% unter GM-CSF; die Gesamtansprechrate in dieser Population betrug 40,5% vs. 2,3%, und das mediane Gesamtüberleben 41,1 Monate gegenüber 21,5 Monate (HR: 0,57 [95% KI, 0,40–0,80];  $p < 0,001$  [deskriptiv]) Die Zulassung liegt daher für das Stadium IIIB, IIIC und IVM1a vor.

Zur spezifischen Immuntherapie im metastasierten Stadium liegen 2 randomisierte Studien vor. In einer Phase-III-Studie konnte für eine Vakzinierung mit Peptid-gepulsten dendritischen Zellen weder eine Verbesserung des Ansprechens noch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber DTIC gezeigt werden [533]. In einer aktuellen Phase-III-Studie mit Hochdosis-IL-2-Therapie mit oder ohne Peptidvakzine (gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51) wurde bei der Kombinationstherapie eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrate und des progressionsfreien Überlebens beobachtet [534]. Eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens wurde nicht beobachtet ( $p=0.06$ ).

Die Kombination von Interferon-alpha mit Dacarbazin oder Temozolomid (Chemoimmuntherapie) wurde in 6 randomisierten Studien untersucht [535-539]. In einer älteren Studie von 1991 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate und des Gesamtüberlebens für 30 mit DTIC plus Interferon-alpha behandelte Patienten, allerdings waren in der Kontrollgruppe mehr männliche Patienten mit einer schlechteren Prognose [536]. Alle anderen Studien konnten keinen Überlebensvorteil bei jedoch höherer Toxizität zeigen. Eine Chemoimmuntherapie sollte daher nur im Rahmen von klinischen Studien angeboten werden.

In den USA steht alternativ die Hochdosistherapie mit IL-2 auf der Basis von Phase-II-Studien zur Verfügung. In Europa wird dieses Therapieschema aufgrund der hohen Toxizität und fehlender Daten aus Phase-III-Studien nicht angewandt

#### Referenzen

523. Hodi, F.S., et al., Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(8): p. 711-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525992>
524. Robert, C., et al., Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011. 364(26): p. 2517-26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639810>
525. Stoffels, I., et al., Evaluation of a radioactive and fluorescent hybrid tracer for sentinel lymph node biopsy in head and neck malignancies: prospective randomized clinical trial to compare ICG-(99m)Tc-nanocolloid hybrid tracer versus (99m)Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. 42(11): p. 1631-1638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26025245>
526. Robert, C., et al., Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015. 372(4): p. 320-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399552>

527. Homet Moreno, B. and A. Ribas, Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer*, 2015. 112(9): p. 1421-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25856776>

### 7.6.5 Monochemotherapie

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

### 7.6.6 Polychemotherapie

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

### 7.6.8 Lebensqualität im fernmetastasierten Stadium

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



### 7.6.9. Nebenwirkungsmanagement

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

#### 7.6.9.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

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

#### 7.6.9.2. Hepatische Nebenwirkungen

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

#### 7.6.9.3. Pulmonale Nebenwirkungen

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

#### 7.6.9.4. Endokrinologische Nebenwirkungen

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

#### 7.6.9.5. Kutane Nebenwirkungen

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

#### 7.6.9.6. Okuläre Nebenwirkungen

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

#### 7.6.9.7. Kardiale Nebenwirkungen

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

---

### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [Scoping Review 2019] [9,10].**

#### 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 <sup>++</sup>	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 <sup>+</sup>	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 <sup>++</sup>	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 <sup>+</sup>	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 <sup>-</sup>	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

#### GoR

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

#### **Empfehlungen**

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

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

## 7. Adjuvant treatment of stage II and III melanoma

### 7.1 ADJUVANT RADIOTHERAPY FOR RESECTED STAGE III MELANOMA

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

1\*\*  
3

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

### 7.2 IMMUNOTHERAPY

#### 7.2.1 INTERFERON

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

Adjuvant interferon alpha has been used in at least 10 large RCTs involving over 5,000 patients.<sup>142-151</sup> 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 surgery<sup>145-147</sup> but there is no evidence of a dose or duration of treatment effect. Toxic effects of interferon include extreme lassitude, muscle aches, headache, rigors, nausea, vomiting, and marrow toxicity, the latter being the cause of death in two patients in the first reported high-dose study.

1\*\*

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

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

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

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

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

All patients with advanced melanoma should be offered the opportunity to participate in clinical trials.

## 9.2 SURGERY

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

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

## 9.3 SYSTEMIC THERAPY

### 9.3.1 BRAF AND MEK INHIBITORS

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

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

1-  
1+

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

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

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

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

### 9.3.2 IMMUNOTHERAPIES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Referenzen

140. Burmeister BH, Henderson MA, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant radiotherapy versus observation alone for patients at risk of lymph-node field relapse after therapeutic lymphadenectomy for melanoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):589-97.
141. Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44.
142. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon Jr RM, et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2776-83.
143. Meyskens FL, Jr., Kopecky KJ, Taylor CW, Noyes RD, Tuthill RJ, Hersh EM, et al. Randomized trial of adjuvant human interferon gamma versus observation in high-risk cutaneous melanoma: a Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1710-3.
144. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
145. Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm

- without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351(9120):1905-10.
146. Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. J Clin Oncol 1998;16(4):1425-9.
  147. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000;18(12):2444-58.
  148. Cameron DA, Cornbleet MC, Mackie RM, Hunter JA, Gore M, Hancock B, et al. Adjuvant interferon alpha 2b in high risk melanoma - the Scottish study. Br J Cancer 2001;84(9):1146-9.
  149. Eggermont AM, Keilholz U, Testori A, Cook M, Lienard D, Ruiters 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.
  191. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol 2000;18(22):3782-93.
  194. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364(26):2507-16.
  195. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9839):358-65.
  196. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014;371(20):1867-76.
  197. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med 2014;371(20):1877-88.
  198. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015;372(1):30-9.
  199. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010;363(8):711-23.
  200. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372(4):320-30.
  201. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015;25(372):2521-32.
  202. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015:1270-1.
  203. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(4):375-84.

### 3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

---

#### **Ferrari A. et al., 2021 [1].**

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.*

## **TREATMENT FOR ADVANCED UNRESECTABLE (STAGE III) OR METASTATIC MELANOMA (STAGE IV)**

An ipilimumab phase I trial obtained pharmacokinetic data and a toxicity profile similar to the findings in adults.<sup>63</sup> Then an international phase II study was performed, but it was terminated prematurely due to a low accrual (12 patients over 3.5 years). Despite the paucity of data available, the regulatory agencies judged that these studies sufficed to warrant expanding the indication of ipilimumab to pediatric patients with unresectable or metastatic melanoma as of 12 years of age (FDA Jul 2017; EMA Jan 2018). The approved dose was 3 mg/kg, administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for a total of four doses (the same regimen as for adults).

Even less information is available on anti-PD-1 drugs: data from pediatric phase I trials on nivolumab and pembrolizumab were published only recently. Combination regimens of ipilimumab plus nivolumab (NCT02304458, NCT03130959) and pembrolizumab (NCT02332668, NCT02359565) are currently under phase II investigation in children. At the time of writing, there is also underway an expanded access program involving nivolumab in pediatric cancer (NCT031266643), which is helping to make this drug more readily available for treating children.

As for targeted therapy for melanomas associated with BRAF V600 mutations, the combination of BRAF and MEK inhibitors is currently considered the standard of care in this setting. The combination has been shown to overcome some mechanisms of resistance of the MAP-kinases pathway, obtaining better outcomes than the single-agent BRAF inhibitor (level I in the adult setting - grade A). Three different combinations are currently available for use in adults: dabrafenib + trametinib; vemurafenib + cobimetinib; and binimetinib + encorafenib.

Experience of these drugs in patients of pediatric age is limited to the phase I trial (BRIM-P) on vemurafenib, which was closed prematurely due to a low accrual (six patients in 4 years), and consequently failed to establish the maximum tolerated dose or recommended phase 2 dose (RP2D); and the phase I trials on dabrafenib, alone or combined with trametinib (NCT02124772). No patients with melanoma were enrolled in any of these trials, however. It is worth mentioning the currently active compassionate use program that provides for access to the combination of BRAF/MEK inhibitors for patients from 1 to 100 years old with BRAF mutation-positive metastatic melanoma (NCT04489433). A phase 1b study specifically for adolescent patients (12–17 years old) with unresectable or metastatic BRAF V600-mutant melanoma is currently ongoing (NCT03878719), using a combination of binimetinib and encorafenib.

Conventional chemotherapy generally has little effect in melanoma. Response rates in the range of 10–20% have been reported for various regimens, from single-agent dacarbazine to fotemustine combined with temozolomide, or other regimens in combination with interferon (IFN)-alpha or interleukin (IL)-2. Chemotherapy has a limited role and is currently used in further treatment lines after target therapy and/or immunotherapy have failed, or in particular conditions when such therapies are contraindicated (level I in the adult setting – grade A).

Other possible options in selected cases with advanced melanoma may be isolated limb perfusion/infusion with melphalan, electrochemotherapy, topical immunotherapy, and intralesional oncolytic virotherapy (talimogene laherparepvec).



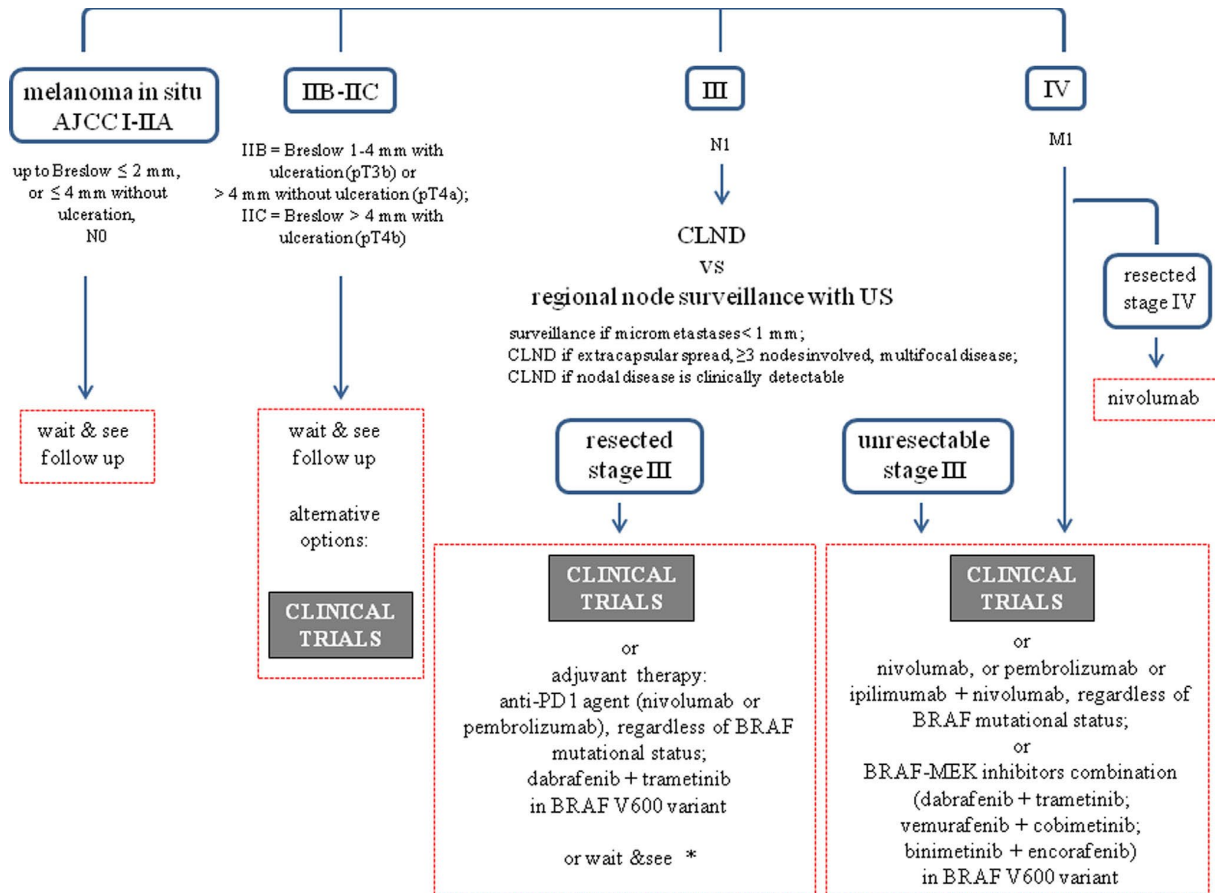
**TABLE 1** Studies on immunotherapy and BRAF inhibitors in pediatric melanoma

Author, year	Drug	Type of study Population	Melanoma patients	Results
Merchant MS, 2016 <sup>63</sup>	Ipilimumab	Phase I Recurrent or progressive solid tumors Age 2–21 years	12 (out of a total of 33 cases)	Safety and pharmacokinetic profile similar to adult series Outcome: 0% CR + PR; 18% SD (one patient with melanoma had a prolonged SD of 15 months)
Georger B, 2017 <sup>64</sup>	Ipilimumab	Phase II Unresectable stage III or stage IV melanoma Age 12–17 years	12	Study terminated prematurely due to slow accrual Outcome: DCR: 25% (2 PR, 1 SD) 1-year OS: 66% Approved dose: 3 mg/kg q21 days (4 administrations)
Chisholm JC, 2018 <sup>67</sup>	Vemurafenib	Phase I Unresectable stage III or stage IV melanoma Age 12–17 years	6	Study terminated prematurely due to slow accrual Outcome: No DLT reported No MTD or RP2D determined No responses observed
Georger B, 2020 <sup>66</sup>	Pembrolizumab	Phase I–II Advanced melanoma, PD-L1-positive advanced, relapsed, or refractory solid tumor or lymphoma Age 6 months to 17 years	8 (out of a total of 145 cases)	No dose-limiting toxicities reported in phase I Pharmacokinetic profile consistent with those reported in adults RP2D: 2 mg/kg q21 days Outcome: No responses observed in patients with melanoma
Davis KL, 2020 <sup>65</sup>	Nivolumab	Phase I–II Relapsed or refractory solid tumor or lymphoma Age 1–18 years (dose confirmation) Age 1–30 years (dose expansion)	1 (out of a total of 85 cases)	Drug safe and well tolerated (5 DLT) RP2D: 3 mg/kg q14 days Outcome: No response observed in the patient with melanoma

Abbreviations: CR, complete response; DCR, disease control rate; DLT, dose-limiting toxicity; MTD, maximum tolerated dose; PR, partial response; RP2D, recommended phase 2 dose; SD, stable disease.

#### Referenzen

63. Merchant MS, Wright M, Baird K, et al. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumours. *Clin Cancer Res.* 2016;22(6):1364-1370.
64. Georger B, Bergeron C, Gore L, et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer.* 2017;86:358-363.
65. Davis KL, Fox E, Merchant MS, et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):541-550.
66. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):121-133.
67. Chisholm J, Suvada J, Dunkel IJ, et al. BRIM-P: a phase I, openlabel, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAFmutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(5):e26947.



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

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, Monat 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. **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.
2. **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](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Leitlinienreport_3.2.pdf).
3. **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): Leitlinienprogramm Onkologie; 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](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf).
4. **Li J, Gu J.** Efficacy and safety of ipilimumab for treating advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2019;44(3):420-429.
5. **Li J, Gu J.** Efficacy and safety of PD-1 inhibitors for treating advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy* 2018;10(15):1293-1302.
6. **Melanoma Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of melanoma [online]. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2020. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Melanoma>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Melanoma: assessment and management [online]. 27.07.2022. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 17.08.2022]. (NICE guideline; Band NG14). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/evidence>.
8. **Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(2):Cd011123. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011123.pub2>.
9. **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>.
10. **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>.
11. **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.
12. **Yu Q, Xie J, Li J, Lu Y, Liao L.** Clinical outcomes of BRAF plus MEK inhibition in melanoma: a meta-analysis and systematic review. *Cancer Med* 2019;8(12):5414-5424.

13. **Zhang Q, Huo GW, Zhang HZ, Song Y.** Efficacy of pembrolizumab for advanced/metastatic melanoma: a meta-analysis. *Open Med (Wars)* 2020;15(1):447-456.
14. **Zhu Y, Cheng H, Zhong M, Hu Y, Li Q, Gao X, et al.** The efficacy and safety of combined ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab in patients with Stage III/IV unresectable melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2021;17(7):1679-1688.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

## Anhang

Abbildung 1: Table 3 aus Zhu Y et al., 2021 [14].

Table 3: The result of meta-analysis of incidence of all grade adverse events based on system disorders

Organ category	Symptom	Trials	RR (95%CI)	Heterogeneity		Z	P
				P	I <sup>2</sup> (%)		
General disorders	Fatigue	①②③	0.98 (0.66-1.45)	0.03	72	0.10	0.92
	Pyrexia	①②③	1.41 (0.68-2.91)	0.009	79	0.93	0.35
	Chills	①②③	1.51 (0.95-2.42)	0.34	8	1.73	0.08
	Oedema peripheral	①②③	1.09 (0.73-1.62)	0.79	0	0.43	0.67
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	①②③	1.17 (1.03-1.32)	0.94	0	2.43	0.02
	Colitis	①②③	1.34 (0.95-1.89)	0.44	0	1.65	0.10
	Nausea	①②③	1.17 (0.45-3.02)	<0.001	93	0.33	0.74
	Abdominal pain	①②③	0.81 (0.61-1.07)	0.34	7	1.50	0.13
	Vomiting	①②③	1.85 (1.42-2.42)	0.92	0	4.54	<0.001
	Constipation	①②③	0.85 (0.65-1.12)	0.78	0	1.16	0.25
	Dry mouth	①②③	1.50 (0.92-2.45)	0.22	34	1.62	0.10
	Abdominal distension	①②③	1.25 (0.37-4.18)	0.62	0	0.35	0.72
	Respiratory	Cough	①②③	1.07 (0.83-1.38)	0.31	14	0.53
Dyspnoea		①②③	1.42 (1.08,1.87)	0.67	0	2.49	0.01
Pneumonitis		①②	3.60 (0.89-14.60)	0.72	0	1.79	0.07
Endocrine disorders	Adrenal insufficiency	①②③	1.53 (0.59-3.95)	0.11	54	0.87	0.38
	Hypophysitis	①②③	2.29 (1.20-4.35)	0.99	0	2.52	0.01
	Hypothyroidism	①②③	2.99 (1.89-4.74)	0.27	24	4.67	<0.001
	Hyperthyroidism	①③	10.28 (3.48-30.36)	0.39	0	4.22	<0.001
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	①②③	1.14 (0.89-1.44)	0.14	50	1.05	0.29
	Dehydration	①②	2.12 (1.24-3.62)	0.69	0	2.75	0.006
	Hyperglycaemia	①②③	1.49 (0.82-2.74)	0.49	0	1.30	0.19
	Hyponatraemia	①②③	2.13 (1.17-3.88)	0.41	0	2.49	0.01
	Hypokalaemia	①②③	2.53 (1.43-4.48)	0.25	27	3.20	0.001
	Hyperkalaemia	①②③	0.26 (0.04-1.55)	0.95	0	1.48	0.14
	Hypercalcaemia	②③	0.66 (0.08-5.10)	0.48	0	0.40	0.69
	Hypoalbuminaemia	②③	1.02 (0.42-2.47)	0.16	49	0.04	0.97
	Vascular disorders	Hypotension	①②③	2.10 (0.53-8.28)	0.49	0	1.06
Hypertension		①③	0.83 (0.51-1.33)	0.77	0	0.79	0.43
Investigations	Increased aspartate aminotransferase	①②③	3.63 (2.27-5.70)	0.95	0	5.46	<0.001
	Increased alanine aminotransferase	①②③	3.93 (2.51-6.18)	0.71	0	5.95	<0.001
	Increased lipase	①②③	2.11 (1.38-3.25)	0.32	11	3.41	0.006
	Increased amylase	①②③	1.72 (1.00-2.95)	0.36	3	1.96	0.05
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	①②③	1.14 (0.85-1.54)	0.16	46	0.89	0.37
	Pain in extremity	①②③	0.81 (0.53-1.23)	0.51	0	1.00	0.32
	Back pain	①②③	0.79 (0.55-1.14)	0.83	0	1.26	0.21
	Myalgia	①②③	0.78 (0.26-2.33)	0.04	69	0.45	0.66
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	①②③	1.30 (1.04-1.61)	0.91	0	2.35	0.02
	Pruritus	①②③	1.04 (0.87-1.24)	0.38	0	0.40	0.69
Nervous system disorders	Headache	①②③	1.13 (0.87-1.46)	0.77	0	0.90	0.37
	Syncope	①②③	0.32 (0.07-1.58)	0.86	0	1.40	0.16
	Peripheral sensory neuropathy	①②③	0.89 (0.25-3.16)	0.41	0	0.18	0.86

①NCT01844505, ②NCT01927419, ③NCT02731729. CI=Confidence interval, RR=Risk ratio



**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-203**

**Kontaktdaten**

**Fachgesellschaften**

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

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

Zusammenfassung

Das Melanom ist für mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Hauptsächlicher Standard der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, d. h. nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist die systemische Therapie, während lokoregionäre Verfahren, Strahlentherapie und Chirurgie hier eine untergeordnete Rolle spielen. Die systemtherapeutischen Optionen unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Vorliegen einer BRAF V600-Mutation:

- Kein Nachweis einer BRAF V600-Mutation: Therapie mit PD-1 Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder in der Kombination mit einem CTLA4-Inhibitor
- BRAF V600-Mutation: Hier besteht zusätzlich zu den genannten Optionen der Immuncheckpoint-Inhibitiion die Option einer oralen Therapie mit BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren

Fragestellung

Die Fragestellung ist sehr weit gefasst. Wir konzentrieren uns hier auf die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms.

Stand des Wissens

Das maligne Melanom der Haut ist für mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich [1]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund, aber auch lokale Maßnahmen sind eine relevante Therapieoptionen. Die aktuelle S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms gibt die folgenden Empfehlungen [2]:

<b>Kontaktdaten</b>		
<b>Fachgesellschaften</b> <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren		
<b>Abbildung 1: Operative Entfernung von Fernmetastasen</b>		
<b>7.17.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>geprüft 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Resektion von Fernmetastasen sollte in Betracht gezogen werden, wenn sie technisch als R0-Resektion machbar ist und <ul style="list-style-type: none"> <li>kein inakzeptables funktionelles Defizit erwarten lässt</li> <li>positive prädiktive Faktoren für das lokale Vorgehen vorliegen (geringe Metastasenzahl, lange Dauer des metastasenfren Intervalls)</li> <li>andere Therapieverfahren ausgeschöpft oder weniger erfolgversprechend sind</li> </ul>	
Level of Evidence <b>2b</b>	De-novo-Recherche: [497-499]	
	Konsensstärke: 100 %	
<p>Allerdings ist die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit fernmetastasiertem Melanom nicht operabel und erfüllt die Kriterien der Schlüsselempfehlung in Abbildung 1 nicht, so dass hier die medikamentöse Therapie im Vordergrund steht.</p> <p>Bei ca. 40% der Melanome sind aktivierende Mutationen im <i>BRAF</i>-Gen in Codon 600 nachweisbar [2]. 90% dieser Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (<i>BRAFV600E</i>). Seltener sind andere <i>BRAF</i>-Inhibitor-sensitive Mutationen wie <i>BRAFV600K</i>. Dies führt zu einer konstitutiven Aktivierung des <i>RAF</i>-<i>MEK</i>-<i>ERK</i>-Signaltransduktionswegs, der relevant für die Tumorentwicklung und -progression des Melanoms ist.</p> <p>Wenn eine <i>BRAF V600</i> Mutation vorliegt, dann ergibt sich daraus ein therapeutischer Ansatzpunkt. Der Signalweg kann durch sogenannte <i>BRAF</i>-Inhibitoren geblockt werden, was in der Mehrzahl der Tumoren zu einem Ansprechen führt. Aufgrund der verbesserten Effizienz bei teilweise verringerten Nebenwirkungen werden heute <i>BRAF</i>- und <i>MEK</i>-Inhibitoren kombiniert [3-6].</p>		

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><b>Fachgesellschaften</b>  <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>Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren</p>		
<p>Die zweite Säule der Therapie ist die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Hier sind die PD-1 Inhibitoren therapeutischer Standard. Die Kombination aus PD-1 Inhibitor mit einem CTLA-4 Inhibitor steigert die Effizienz, verstärkt aber gleichzeitig auch die (autoimmunologischen) Nebenwirkungen [7, 8].</p> <p>Im Falle einer BRAF V600 Mutation besteht also die Wahl zwischen einer BRAF-gerichteten Therapie oder einer PD-1 basierten Checkpoint-Inhibition, wobei es keine Daten zur Sequenz beider Therapien gibt (siehe Abbildung 2).</p> <p>Wenn keine BRAF V600 Mutation nachweisbar ist, dann ist die Therapie der Wahl eine PD-1 basierte Checkpoint-Inhibition (siehe Abbildung 3).</p> <p><b>Abbildung 2: Systemische Therapie bei Patienten mit BRAF V600-Mutation</b></p>		
<b>7.19.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2016</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden.</p> <p>Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.</p>	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [515-517]	
	Konsensstärke: 100%	
<p><b>Abbildung 3: Systemische Therapie bei Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren</b></p>		

<b>Kontaktdaten</b>		
<b>Fachgesellschaften</b> <i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i> <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren		
<b>7.21.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD-1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen.  Zudem sind PD-1-Antikörper in der Monotherapie Ipilimumab im Gesamtüberleben überlegen.	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [523-527]	
	Konsensstärke: 96%	
<p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, nach prädiktiven biologischen Parametern, d. h. dem BRAF-V600-Mutationsstatus (siehe oben)</p>		
<u>Literatur / Referenzen</u>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011/2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. <a href="http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html">http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html</a></li> <li>2. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Juli 2020. <a href="https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf">https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf</a></li> <li>3. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 371:1867-1876, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868">10.1056/NEJMoa1408868</a></li> </ol>		

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><b>Fachgesellschaften</b> <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>Behandlung des fortgeschrittenen (nicht-resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren</p>
<ol style="list-style-type: none"><li>4. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 386:444-451, 2015. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4">10.1016/S0140-6736(15)60898-4</a></li><li>5. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. <i>N Engl J Med</i> 372:30-39, 2015. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690">10.1056/NEJMoa1412690</a></li><li>6. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al.: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 19:603-615, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6">10.1016/S1470-2045(18)30142-6</a></li><li>7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined nivolumab and ipilimumab monotherapy in untreated melanoma. <i>N Engl J Med</i> 373:23-34, 2015. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030">10.1056/NEJMoa1504030</a></li><li>8. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC et al.: Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> 17:1558-1568, 2016. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00000-0">10.1016/S1470-2045(16)</a></li></ol> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p>