

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

7. Dezember 2015

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab

veröffentlicht am 16. November 2015

Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186

IQWiG Bericht Nr. 339

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab
 4. 1. Vorbehandelte Patienten
 4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 1. 2. Studien
 4. 1. 3. Endpunkte
 4. 1. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 1. 3. 2. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate
 4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 1. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 2. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation negativ
 4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. 2. Studien
 4. 2. 3. Endpunkte
 4. 2. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 2. 3. 2. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 2. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 3. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation positiv
 4. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. 2. Studien
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Pembrolizumab (Keytruda®) ist nach Ipilimumab (Yervoy®) und Nivolumab (Opdivo®) bereits die dritte frühe Nutzenbewertung eines immunologisch wirksamen Arzneimittels bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Der G-BA hat drei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			DGHO
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	zusätzliche Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	ZVT Vorschlag
vorbehandelt	Patienten-individuell	erheblich	Hinweis	für Ipilimumab geeignet	beträchtlich	Hinweis	Patienten-individuell
				nicht für Ipilimumab geeignet	kein	-	
nicht vorbehandelt, BRAF V600 negativ	Dacarbazin oder Ipilimumab	erheblich	Hinweis		gering	Anhaltspunkt	Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab
nicht vorbehandelt, BRAF V600 positiv	Vemurafenib	kein	-		kein	-	Vemurafenib <u>oder</u> Dabrafenib <u>oder</u> Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab

Unsere Anmerkungen sind:

- **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
 - Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht nicht in allen Punkten der klinischen Praxis, siehe Tabelle 1 (letzte Spalte).
- **Vorbehandelte Patienten, Vergleich mit Chemotherapie**
 - Gesamtüberleben: kein Unterschied; allerdings hatten 48% der Patienten vom Chemotherapie- in den Pembrolizumab-Arm gewechselt.
 - Progressionsfreies Überleben: signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, im Median mit 1,1 Monaten Differenz gering
 - Remissionsrate: signifikanter und klinisch relevanter Unterschied mit 21,1% vs 4,5%
 - Nebenwirkungen: wenige schwere Nebenwirkungen unter Pembrolizumab, signifikant weniger als unter Chemotherapie
- **Nicht vorbehandelte Patienten, BRAF negativ, Vergleich mit Ipilimumab**
 - Die Studie KEYNOTE-006 wurde mit 10 mg/kg KG statt mit der in Deutschland zugelassenen Dosis von 2mg/kg KG durchgeführt.
 - Gesamtüberleben: signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab, klinisch relevant vor allem in der höheren Überlebensrate nach 12 Monaten

- Progressionsfreies Überleben: signifikanter Unterschied von Pembrolizumab, im Median mit 1,3 Monaten Differenz gering
 - Remissionsrate: signifikanter und klinisch relevanter Unterschied mit 33% vs 12%
 - Lebensqualität: weniger belastende Symptome unter Pembrolizumab
 - Nebenwirkungen: weniger schwere Nebenwirkungen unter Pembrolizumab
- **Nicht vorbehandelte Patienten, BRAF positiv**
 - Für den Vergleich mit BRAF-Inhibitoren liegen keine randomisierten Studien vor. Für den Vergleich mit der Immuntherapie sind die Daten der Studie KEYNOTE-006 geeignet.

Pembrolizumab ist ein hochwirksames und gut verträgliches Arzneimittel. Der klinische Gewinn liegt in einer höheren Rate von Langzeitüberlebenden und in den geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu Zytostatika oder Ipilimumab.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 wurden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor.

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ, in der fortgeschrittenen und metastasierten Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen zusätzlich folgende Arzneimittel zur Verfügung:

- BRAF Inhibitor bei BRAF V600 Mutation
 - Vemurafenib
 - Dabrafenib
- MEK Inhibitor bei BRAF V600 Mutation
 - Trametinib
- Immunologischer Checkpoint-Modulator
 - Ipilimumab
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab

3. Stand des Wissens

Das Melanom ist ein immunreaktiver Tumor. Allerdings war der Nutzen der Immuntherapie bisher aufgrund relativ niedriger Wirksamkeit und aufgrund belastender Nebenwirkungen nicht sehr hoch. Die Behandlungssituation änderte sich grundlegend durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation. Diese Arzneimittel greifen gezielt in die Regulation des Immunsystems ein. Sie binden an Moleküle der zellulären Interaktion und hemmen Blockaden des autologen Immunsystems. Das erste, zugelassene Arzneimittel dieser neuen Gruppe von Medikamenten war der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab. Neuere Antikörper binden an PD-1 bzw. seinen Liganden PD-L1. Pembrolizumab ist nach Nivolumab der zweite Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper. Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien

zur Wirksamkeit von Checkpoint-Modulatoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Therapie mit Checkpoint-Modulatoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	ÜLR ⁶
Robert, 2011 [2]	Erstlinie	Dacarbazin	Dacarbazin + Ipilimumab 10mg/kg	502	10,3 vs 15,2 ⁷ n. s.	0,76 p = 0,006	9,1 vs 11,2 0,72 p < 0,001	36,3 vs 47,3 p < 0,001
Larkin, 2015 [3]	Erstlinie	Ipilimumab 3mg/kg KG	Nivolumab	631	19,0 vs 43,7 p < 0,001	2,9 vs 6,9 0,57 p < 0,001		
Larkin, 2015 [3]	Erstlinie	Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	629	19,0 vs 57,6 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,42 p < 0,001		
Robert, 2015 [4]	Erstlinie, keine BRAF V600 Mutation	Dacarbazin	Nivolumab	418	13,9 vs 40,0 p < 0,001	2,2 vs 5,1 0,43 p < 0,001		42,1 vs 72,9 0,42 p < 0,001
Robert, 2015 [5]	Erstlinie	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 2 Wochen	557	11,9 vs 33,7 p < 0,001	2,8 vs 5,5 0,16 p < 0,0001		58,2 vs 74,1 0,63 p = 0,0005
Robert, 2015 [5]	Erstlinie	Ipilimumab	Pembrolizumab alle 3 Wochen	555	11,9 vs 32,9 p < 0,001	2,8 vs 4,1 0,16 p < 0,0001	13,9 vs n.e. 0,69 p = 0,008	58,2 vs 68,4 0,69 p = 0,0036
Ribas, 2015 [6]	Zweitlinie nach Ipilimumab	Chemo- therapie	Pembrolizumab 2mg/kg KG, alle 3 Wochen	359	4,5 vs 21,1 p < 0,001	2,6 vs 3,7 0,57 p < 0,0001	11,6 vs 11,4 n. s.	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR - Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Vorbehandelte Patienten

4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie festgelegt. Diese Festlegung berücksichtigt die jeweils unterschiedlichen Vortherapien und die Notwendigkeit der Reaktion auf Nebenwirkungen.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben mit Beschränkung auf in Deutschland zugelassene Arzneimittel findet damit allerdings bei der Chemotherapie eine Reduktion auf Dacarbazin statt. Andere wirksame Zytostatika wie Platinderivate und Taxane sind als Vergleichstherapie ausgeschlossen. Sie werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom empfohlen, eingesetzt und sind in einem realitätsorientierten Verfahren als Vergleichstherapie geeignet [7, 8].

4. 1. 2. Studien

Mit der Studie KEYNOTE-002 liegt eine multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Phase-II-Studie vor, in der vorbehandelte Patienten zu Pembrolizumab in zwei verschiedenen Dosierungen oder zu Chemotherapie (Carboplatin, Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazin oder Temozolomid) randomisiert wurden. Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Ein Wechsel vom Chemotherapie- in den Pembrolizumab-Arm war ab Monat 3 erlaubt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. In einer zweiten Studie, KEYNOTE-006, wurden Patienten sowohl ohne Vorbehandlung als auch Patienten nach einer vorherigen systemischen Therapie aufgenommen. Auch diese Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 1. 3. Endpunkte

Wir konzentrieren uns auf die Analyse der Daten in dem Pembrolizumab-Arm mit der von der EMA zugelassenen Dosierung von 2mg/kg KG. Im Dossier fehlt eine Differenzierung der Ergebnisse nach Art der Chemotherapie im Kontrollarm.

4. 1. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Zwischen dem Pembrolizumab- und dem Chemotherapie-Arm fand sich kein signifikanter Unterschied in der Intent-to-Treat-Analyse, siehe Tabelle 2. Die Aussage zur Gesamtüberlebenszeit wird eingeschränkt durch einen erlaubten Therapiewechsel von Chemotherapie zu Pembrolizumab. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse waren 48,0% der Patienten in einen der beiden Pembrolizumab-Arme gewechselt. Bei Adjustierung für diesen Therapiewechsel mittels zweistufigem Verfahren errechnete der pU einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit für Pembrolizumab. Bei Verwendung der Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode fand sich kein signifikanter Unterschied.

4. 1. 3. 2. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Für das progressionsfreie Überleben verwendet der pharmazeutische Unternehmer im Dossier den Begriff „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Pembrolizumab mit einer Hazard Ratio von 0,57. Die Zahlen zum mittleren progressionsfreien Überleben finden sich im Dossier nicht. Sie sind in der Tabelle 2 aus anderen Quellen ergänzt. Das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt 3,7 Monate für Pembrolizumab 2mg/kg KG, 5,4 Monate für Pembrolizumab 10mg/kg KG und 2,6 Monate für den Chemotherapie-Arm.

Die Remissionsraten liegen mit 21,1% für Pembrolizumab 2mg/kg KG und mit 26% für Pembrolizumab 10mg/kg KG signifikant oberhalb des Chemotherapie-Arms mit einer Remissionsrate von 4,5%.

4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Bei Verwendung des EORTC-QLQ C30-Fragebogens ergeben sich insbesondere in Bezug auf krankheitsbezogene Endpunkte wie Schmerzen oder Dyspnoe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 1. 3. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 unter Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung von 2mg/kg KG waren Fatigue (1%), generalisierte Ödeme (1%) und Myalgie (1%). Nebenwirkungen waren statistisch signifikant seltener als im Vergleichsarm. Schwere Nebenwirkungen in Form von Autoimmunphänomenen, die als Substanzklasseneffekte angesehen werden, traten in einer relevanten Häufigkeit nur in der Pembrolizumab-Dosierung von 10mg/kg KG auf: Hypopituitarismus (1%), Kolitis (1%), Diarrhoe (1%), Hyponatriämie (1%) und Pneumonitis (1%).

4. 2. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation negativ

4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Definition dieser Subgruppe ist etwas unübersichtlich. Sie orientiert sich eng an der Zulassungsstudie von Pembrolizumab. Die Kategorie umfasst nach Vorgabe des G-BA sowohl nicht-vorbehandelte Patienten, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-negativ ist, als auch mit einem BRAF-/MEK-Inhibitor oder einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Dacarbazin oder Ipilimumab festgelegt. Das ist aus klinischer Sicht heute nicht mehr sinnvoll. Die Therapieentscheidung erfolgt zwischen Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab.

4. 2. 2. Studien

Mit der Studie KEYNOTE-006 liegt eine multizentrische, randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie vor, in der nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten zu Pembrolizumab in zwei verschiedenen Dosisintervallen oder zu Ipilimumab randomisiert wurden. Primäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Ein Therapiewechsel von Ipilimumab in einen der beiden Pembrolizumab-Arme war nicht vorgesehen. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 2. 3. Endpunkte

Wir konzentrieren uns auf die Analyse der Daten in dem Pembrolizumab-Arm mit dem von der EMA zugelassenen Dosisintervall von 3 Wochen.

4. 2. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Ein Grundproblem der Zulassungsstudie liegt in der Dosierung von Pembrolizumab 10mg/kg KG. Zugelassen in Europa und Deutschland ist die Pembrolizumab-Dosierung von 2mg/kg KG.

Die Überlebenszeit unter Pembrolizumab war gegenüber dem Ipilimumab signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,69. Angaben zur absoluten Verlängerung der mittleren Überlebenszeit liegen nicht vor, da der Mittelwert im Pembrolizumab noch nicht erreicht wurde. Der Anteil von überlebenden Patienten nach 1 Jahr liegt in absoluten Zahlen um 10% höher als im Ipilimumab-Arm.

4. 2. 3. 2. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Für das progressionsfreie Überleben verwendet der pharmazeutische Unternehmer auch in diesem Modul den Begriff „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten Pembrolizumab mit einer Hazard Ratio von 0,57. Die Zahlen zum mittleren progressionsfreien Überleben finden sich im Dossier nicht, sind aber in der Tabelle 2 aus anderen Quellen ergänzt. Sie liegen bei 4,1 Monate für Pembrolizumab alle 3 Wochen, bei 5,5 Monaten für Pembrolizumab alle 10mg/kg KG und bei 2,8 Monaten für den Ipilimumab-Arm.

Die Remissionsraten liegen mit 33% für die Pembrolizumab-Arme signifikant über den 11,9% im Ipilimumab-Arm.

4. 2. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Bei Verwendung des EORTC-QLQ C30-Fragebogens ergeben sich Vorteile zugunsten von Pembrolizumab bei den Fragen zu Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhoe.

4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 traten unter Pembrolizumab im dreiwöchentlichen Dosisintervall bei 10%, im zweiwöchentlichen Dosisintervall bei 13% und unter Ipilimumab bei 19% der Patienten auf. Spezifische Nebenwirkungen sind in Kapitel 4. 1. 3. 4. aufgeführt.

4. 3. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation positiv

4. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für nicht-vorbehandelte Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegung ist in ihrer Einseitigkeit nicht nachvollziehbar. Neben Vemurafenib ist Dabrafenib zugelassen und ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet, ebenso wie die Kombinationstherapie mit dem von der EMA zugelassenen Trametinib.

Unklar ist der Stellenwert der Erstlinientherapie mit einem Checkpoint-Modulator. Da die Überlegenheit von BRAF-Inhibitoren gegenüber Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit BRAF V600-Mutation bisher nicht gezeigt wurde, ist auch Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF V600-Mutation geeignet.

4. 3. 2. Studien

Publizierte Daten randomisierter Studien von Pembrolizumab versus BRAF-Inhibitoren liegen nicht vor. Für den Vergleich mit Ipilimumab ist die Studie KEYNOTE-006 als Basis einer Nutzenbewertung für die Patienten geeignet, bei denen als Erstlinientherapie eine Immuntherapie indiziert ist.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und umfangreich. Bei den vorbehandelten Patienten ist dem IQWiG aufgrund seiner Methodik-bedingten Restriktionen nur ein kleinerer Teil der Patienten im Chemotherapie-Arm der Studie KEYNOTE-002 zugänglich. Dadurch beschränken sich Analyse und Bewertung vor allem auf die Nebenwirkungen der Therapien.

Das IQWiG weist korrekterweise auf die Verfahrenslücke bei den vorbehandelten Patienten hin, die nicht für die Therapie mit Ipilimumab geeignet ist. Der Bericht wurde ohne die im Verfahren vorgesehene Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Verfahren ist die erste von zahlreichen Nutzenbewertungen von Anti-PD1- bzw. PDL1-Antikörpern in der Onkologie. Da in diesem Forschungsgebiet zurzeit fast monatlich neue Ergebnisse publiziert werden, ist eine frühe Nutzenbewertung besonders herausfordernd.

Der schwierigste Punkt ist die Festlegung von Dacarbazin als Vergleichstherapie bei Patienten ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation. In der Behandlungsrealität wird zwischen Pembrolizumab und Ipilimumab entschieden. Entsprechend artefiziell sind die Berechnungen zur Wirksamkeit, aber vor allem zum Schaden von Pembrolizumab. Die Problematik setzt sich fort bei der Bewertung von Pembrolizumab für Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation. Hier ist nur ein indirekter Vergleich mit BRAF-Inhibitoren möglich.

Der größte Gewinn von Pembrolizumab liegt wahrscheinlich in der Rate von Langzeitüberlebenden. Belastbare Daten zu diesem Endpunkt benötigen mehr Nachbeobachtungszeit.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab monotherapie in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23-34, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
4. Robert C, Long GV, Brady B et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 372:320-330, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
5. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 372:2521-2532, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
6. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al.: Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 16:908-918, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00083-2
7. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
8. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär