

# Zusammenfassende Dokumentation

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

Pembrolizumab

Vom 19. Januar 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2	Nutzenbewertung .....	24
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>25</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	33
5.1	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	33

5.2	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	39
5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	45
5.4	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) .....	52
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>68</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	68
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72

## **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 Pembrolizumab (Keytruda) wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Juni 2022 hat Keytruda die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 18. Juli 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab

mit dem neuen Anwendungsgebiet „Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 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 Pembrolizumab 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 Pembrolizumab 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 Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation**

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):**

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

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

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

---

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

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.

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

zu 1. Neben Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ist Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms von 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 liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- 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“).

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Kindern und 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.

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), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. Demnach gibt es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen. Diesbezüglich werden in der schriftlichen Äußerung verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF V600-Mutationstatus genannt, die sich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene orientieren. Im Wesentlichen umfassen die systemischen Behandlungsoptionen PD-1-Antikörper ± Ipilimumab oder eine BRAF-/MEK-Kombinationstherapie.

Hinsichtlich der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom ohne BRAF-V600-Mutation geht aus den vorliegenden Leitlinien eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper hervor.

Diese Empfehlungen stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Nutzenbewertungen zu den PD-1-Antikörper-Monotherapien in der Therapie von Erwachsenen: Für Nivolumab wurde für nicht-vorbehandelte Erwachsene mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor im Vergleich zu Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 7. Januar 2016). Ebenso wurde in der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor im Vergleich zu Ipilimumab ein Anhaltspunkt

für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 4. Februar 2016).

Die Monotherapie mit Ipilimumab hat bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen aufgrund der Unterlegenheit gegenüber PD-1-Antikörpern an Stellenwert verloren und wird in der deutschen S3-Leitlinie nicht mehr empfohlen. Ipilimumab als Monotherapie ist seit Januar 2018 zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom zugelassen. Da auch die medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften eine Ipilimumab-Monotherapie nicht empfehlen, wird vom G-BA, trotz der vorhandenen Zulassung von Ipilimumab für Jugendliche, diese Therapieoption nicht als ein geeigneter Komparator erachtet. Demgemäß wird Ipilimumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften kommt für die Patientinnen und Patienten auch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in Frage. In der Nutzenbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde allerdings im Vergleich zu Nivolumab (als Monotherapie) für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildyp-Tumor ein geringerer Nutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Dezember 2018). Vor diesem Hintergrund wird es vom G-BA nicht als sachgerecht erachtet, die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in Relation zu den Monotherapien mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab als einen geeigneten Komparator im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu bestimmen.

Für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation steht zudem eine spezifische Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren zur Verfügung, die bei Vorliegen dieses Biomarkers einhellig empfohlen wird. Gemäß Zulassung kommen die Kombinationen Dabrafenib und Trametinib, Cobimetinib und Vemurafenib sowie Encorafenib und Binimetinib in Betracht.

In den Nutzenbewertungen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib wurde jeweils für nicht-vorbehandelte BRAF-V600-mutierte Patientinnen und Patienten gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 17. März 2016 und 2. Juni 2016). Im Ergebnis der Nutzenbewertung zu Encorafenib in Kombination mit Binimetinib, welche auf einem adjustierten, indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib über den Brückenkomparator Vemurafenib basierte, war ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt (Beschluss vom 22. März 2019). Aufgrund der deutlichen Empfehlungen in den Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird es dennoch als sachgerecht erachtet, Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie neben Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation zu bestimmen. Aufgrund der Überlegenheit der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren hat die Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor an Stellenwert verloren, weshalb diese nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Die Empfehlungen der Leitlinien und die Ausführungen der Fachgesellschaften für Erwachsene hinsichtlich der Behandlung mit PD-1-Antikörpern gelten neben den Patientinnen und Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor auch für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation. In Bezug auf die Nutzenbewertungen der PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab ist anzumerken, dass für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, sodass konkret für diese Patientengruppe, im Unterschied zu Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp, kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Vor dem Hintergrund der eindeutigen Empfehlungen der Leitlinien und Fachgesellschaften, welche die PD-1-Antikörper gleichrangig zu den Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren nennen, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, für die Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation neben den Kombinationstherapien bestehend aus BRAF- und MEK-Inhibitoren auch Pembrolizumab sowie Nivolumab als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen.

In der Gesamtschau werden zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V bei Erwachsenen vom G-BA für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Nivolumab

Die als geeignete Komparatoren benannten Therapien sind nach derzeitigem Stand zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

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.



### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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

Vor diesem Hintergrund hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen die Studie KEYNOTE 051 identifiziert.

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische 1-armige Phase I/II-Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 6$  Monaten bis  $< 18$  Jahren mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen eingeschlossen sind. Es wurden insgesamt 161 Patientinnen und Patienten über alle Kohorten hinweg bis zum im Dossier ausgewerteten und für die Zulassung maßgeblichen Datenschnitt vom 10.01.2020 in die Studie eingeschlossen. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 Patientinnen und Patienten der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören.

Die Kinder und Jugendlichen wurden mit 2 mg / kg Körpergewicht (KG) (maximal 200 mg) Pembrolizumab in einem Zyklus von drei Wochen behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression durch Prüferärztin oder Prüferarzt oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Für die 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse für die Endpunkte Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse in deskriptiver Form vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei.

Diese vorgelegten deskriptiven Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Hinsichtlich eines Evidenztransfers von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass dieser aufgrund der Anforderung der Nutzenbewertung, einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dazulegen, nicht sachgerecht durchführbar sei, da für Pembrolizumab keine Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt sei.

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

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

„Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, die eine Behandlung mit spezifischen BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation oder eine Behandlung mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab sein kann.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden einzelne Daten aus der Studie KEYNOTE 051 vorgelegt, in der Kinder und Jugendliche mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen mit Pembrolizumab behandelt werden. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören. Für diese 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse zum Therapieansprechen und zu unerwünschten Ereignissen in deskriptiver Form vorgelegt. Für den Nachweis eines Zusatznutzens sind diese Daten nicht geeignet.

Für einen Evidenztransfer von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren liegt laut pharmazeutischem Unternehmer keine geeignete Studie zu Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insgesamt liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. 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 Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl führte der pharmazeutische Unternehmer eigene Berechnungen auf Basis der Inzidenzraten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Bevölkerungsvorausberechnung laut Statistischem Bundesamt durch. Auf dieser Grundlage gab der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis vier Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind aufgrund der eingeschränkten Datenlage zu Fallzahlen von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Unsicherheit behaftet, da sich die meisten der verwendeten Quellen auf Erwachsene beziehen. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen, weil die prognostizierte Fallzahl für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.

#### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden 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. Januar 2023).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen / Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup>	Keine Angabe			

<sup>2</sup> Die Arzneistoffkombinationen Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und der Wirkstoff Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

### 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>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 = 134 mg	134 mg	2 x 100 mg		34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup>	Keine Angabe				

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

<sup>3</sup> Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=42472020&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=42472020&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,79 €	1,77 €	285,60 €	2 687,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup>	Keine Angabe				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 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 folgen den 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.

## **Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **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 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 18. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juli 2022 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 Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 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 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Dezember 2022 3. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

# Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom,  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 08.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „...ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**



## Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023  
In Kraft getreten am: 19. Januar 2023  
BAnz AT 20.02.2023 B2

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

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

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**  
Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

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	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-73)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) 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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 4. Therapiekosten

### **Jahrestherapiekosten:**

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	46 761,11 € - 93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>5</sup>	Keine Angabe

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

### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

### 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom, eingesetzt werden können:

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

<sup>5</sup> Die Arzneistoffkombinationen Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und der Wirkstoff Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 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 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



# Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 20. Februar 2023  
BAnz AT 20.02.2023 B2  
Seite 1 von 3

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Pembrolizumab  
(neues Anwendungsgebiet: Melanom,  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre)**

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 08.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Januar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „...ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Pembrolizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Juni 2022):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt.

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

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

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	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-73)



### Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

ca. 1 bis 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 Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab	46 761,11 € – 93 522,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup>	Keine Angabe

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

### 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom eingesetzt werden können:

<sup>2</sup> Die Arzneistoffkombinationen Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Dabrafenib + Trametinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation); Encorafenib + Binimetinib (nur für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und der Wirkstoff Nivolumab stellen geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Alle Arzneimitteltherapien, die einen geeigneten Komparator für die vorliegende Nutzenbewertung nach ärztlicher Maßgabe darstellen, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.



Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 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 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2022 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**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom, $\geq 12$ bis $< 18$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda
- **Therapeutisches Gebiet:** Melanom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD Sharp & Dohme GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-847)

### Modul 1

(PDF 799,28 kB)

### Modul 2

(PDF 726,93 kB)

### Modul 3

(PDF 1,54 MB)

### Modul 4

(PDF 4,88 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,29 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda)

Keytruda ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom,  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre)  
Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Nivolumab

Stand der Information: Oktober 2021

*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 01.11.2022 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 485,90 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
  - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **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 57,50 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2022-08-01-D-847*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Mitte Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 15.10.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.11.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 15.12.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
- [Verfahren vom 01.07.2022 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)
- [Verfahren vom 01.08.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 14:45 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### 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
MSD Sharp & Dohme GmbH	25.11.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	18.11.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)	28.11.2022

### 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
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Frau Meindl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Rettelbach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Herr Dr. Sickmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Nouvertné	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)</b>						
Herr Prof. Dr. Gutzmer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Weichenthal	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein



## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25. November 2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht. Beim vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Für das fortgeschrittene Melanom bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren haben wir mit der KEYNOTE 051 alle Daten vorgelegt, die uns zur Verfügung standen, auch wenn diese natürlich sehr limitiert sind, was auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen ist. Auch wenn ein Evidenztransfer hier nicht möglich war, möchten wir auf die Bedeutung hinweisen, die eine zugelassene Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren hat. Diese Option besteht nun sowohl für das fortgeschrittene Stadium, also auch für die adjuvante Behandlung im Stadium III.</p> <p>Es wäre wünschenswert, wenn der G-BA in seiner Entscheidung die Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen würde.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren. Vor diesem Hintergrund hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen die Studie KEYNOTE 051 identifiziert. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische 1-armige Phase I/II-Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von <math>\geq 6</math> Monaten bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit verschiedenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onkologischen Erkrankungen eingeschlossen sind. Es wurden insgesamt 161 Patientinnen und Patienten über alle Kohorten hinweg bis zum im Dossier ausgewerteten und für die Zulassung maßgeblichen Datenschnitt vom 10.01.2020 in die Studie eingeschlossen. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 Patientinnen und Patienten der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören. Die Kinder und Jugendlichen wurden mit 2 mg / kg Körpergewicht (KG) (maximal 200 mg) Pembrolizumab in einem Zyklus von drei Wochen behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression durch Prüffärztin oder Prüffarzt oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Für die 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse für die Endpunkte Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse in deskriptiver Form vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutischen Unternehmer beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei. Diese vorgelegten deskriptiven Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 9 mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Hinsichtlich eines Evidenztransfers von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass dieser aufgrund der</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anforderung der Nutzenbewertung, einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dazulegen, nicht sachgerecht durchführbar sei, da für Pembrolizumab keine Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt sei.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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)

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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)

## 5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	18.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda®) (Melanom, $\geq 12$ bis $< 18$ Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2022-08-01-D-847
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i> <i>Arnulfstraße 29</i> <i>80636 München</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35b SGB V möchte BMS darauf hinweisen, dass der therapeutische Bedarf in der Indikation fortgeschrittenes Melanom gerade auch bei Jugendlichen nach wie vor hoch ist. Für die Betroffenen, auch und gerade in der Altersgruppe der 12 bis ≤ 18 jährigen Jugendlichen, stellt die Diagnose des fortgeschrittenen Melanoms einen gravierenden Einschnitt dar, sind doch kurative Therapieansätze in diesem Stadium kaum mehr möglich.</p> <p>Durch die Zulassung der bereits bei Erwachsenen bewährten Checkpoint-Inhibitoren ist gewährleistet, dass diese Arzneimittel auch außerhalb des off-label-use für diese Altersgruppe zur Verfügung stehen. Somit sind mit der Fachinformation, der Ärztebroschüre und sonstigen umfangreichen Informationen zum Umgang mit dem Arzneimittel für Behandler und Behandelte bzw. deren Eltern verfügbar. Per se ergibt sich daraus und aus der Nutzen/Risiko Bewertung und Abwägung im Zulassungsverfahren aus Sicht von BMS eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens, auch ohne einen direkten oder indirekten Vergleich gegenüber der ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“. Es ist wünschenswert, dass auch diese Aspekte in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren. Vor diesem Hintergrund hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen die Studie KEYNOTE 051 identifiziert. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische 1-armige Phase I/II-Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 Monaten bis &lt; 18 Jahren mit verschiedenen</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onkologischen Erkrankungen eingeschlossen sind. Es wurden insgesamt 161 Patientinnen und Patienten über alle Kohorten hinweg bis zum im Dossier ausgewerteten und für die Zulassung maßgeblichen Datenschnitt vom 10.01.2020 in die Studie eingeschlossen. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 Patientinnen und Patienten der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören. Die Kinder und Jugendlichen wurden mit 2 mg / kg Körpergewicht (KG) (maximal 200 mg) Pembrolizumab in einem Zyklus von drei Wochen behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression durch Prüffärztin oder Prüffarzt oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Für die 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse für die Endpunkte Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse in deskriptiver Form vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutischen Unternehmer beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei. Diese vorgelegten deskriptiven Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 9 mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Hinsichtlich eines Evidenztransfers von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass dieser aufgrund der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anforderung der Nutzenbewertung, einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dazulegen, nicht sachgerecht durchführbar sei, da für Pembrolizumab keine Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt sei.

## 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:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (Keytruda)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Keytruda) von MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab ist u. a. zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Das IQWiG sieht hier einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Der Hersteller beansprucht im Dossier 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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</b></p> <p>Festzustellen ist, dass mit Pembrolizumab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keiner Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

## 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:	

## Literatur:

#### 5.4 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Datum	24.11.2022
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zur Behandlung des Melanoms bei Patienten $\geq 12$ bis $< 18$ Jahre (2022-08-01-D-847)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in der Behandlung des Melanoms bei Patienten <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre vom 28.10.2022 Stellung.</p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Mit der Zulassung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren konnte in den letzten Jahren eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom erreicht werden. Eine Metaanalyse der bisherigen Studien zum Wirkstoff Pembrolizumab konnte zeigen, dass sich nach drei Jahren ein Plateau der Überlebenskurve manifestiert. Mit der Weiterentwicklung der Immun-Checkpoint-Blockade hin zur PD-1- bzw. PD-1-Liganden-Inhibition haben sich die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom nochmals wesentlich verbessert. Für Patienten mit metastasiertem BRAF-mutiertem Melanom konnte das Überleben darüber hinaus durch den Einsatz zielgerichteter Therapien (kombinierte Anwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren) verlängert werden. {Schadendorf, 2015 #31675; McDermott, 2014 #32087; Ugurel, 2020 #57039}</p> <p><b>Therapie des fortgeschrittenen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen</b></p> <p>Aufgrund der Zulassungserweiterung für Pembrolizumab zur Behandlung von Melanompatienten im Alter von 12 bis 18 Jahren waren Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei Jugendlichen vorzulegen. Diese sind im Prozeß der frühen Nutzenbewertung gesondert im Hinblick auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Der Zulassungsinhaber MSD hat Daten zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen in einem Dossier zusammengefasst und für das aktuelle Bewertungsverfahren eingereicht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl führte der pharmazeutische Unternehmer eigene Berechnungen auf Basis der Inzidenzraten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Bevölkerungsvorausberechnung laut Statistischem Bundesamt durch. Auf dieser Grundlage gab der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis vier Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Die Angaben des pharmazeutischen 10 Unternehmers sind aufgrund der eingeschränkten Datenlage zu Fallzahlen von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Unsicherheit behaftet, da sich die meisten der verwendeten Quellen auf Erwachsene beziehen. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es stellt sich bei der Betrachtung der Datenlage heraus, dass es sich bei der Anwendung von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom um eine Ausnahmesituation handelt. Einerseits ist die Inzidenz generell sehr niedrig, andererseits ist die Rate metastasierter und fortgeschrittener Melanome ebenfalls nicht hoch. Hierbei wäre noch zu berücksichtigen, dass generell beim Melanom die fortgeschritten metastasierte Situation selten bereits bei Primärdiagnosestellung vorliegt, sondern meist erst im Verlauf der Erkrankung auftritt. Dies hat zur Folge, dass Patienten, die im Alter zwischen 12 und 17 Jahren erkranken, dadurch andererseits in vielen Fällen der Metastasierung im Verlauf bereits das 18. Lebensjahr vollendet haben werden.</p> <p>Insgesamt stellt sich im vorliegenden Verfahren somit eine Situation dar, die eher mit den eingeschränkten Bewertungsmöglichkeiten bei seltenen Erkrankungen ("orphan disease") vergleichbar ist.</p>	<p>auszugehen, weil die prognostizierte Fallzahl für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Melanom zu gering ausfällt.</p> <p>Zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom konnte der pharmazeutische Unternehmer keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizieren. Vor diesem Hintergrund hat der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Informationsbeschaffung zu weiteren</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Untersuchungen die Studie KEYNOTE 051 identifiziert. Die Studie KEYNOTE 051 ist eine offene, noch laufende, nicht-randomisierte, multizentrische 1-armige Phase I/II-Studie, in der Kinder und Jugendliche im Alter von <math>\geq 6</math> Monaten bis <math>&lt; 18</math> Jahren mit verschiedenen onkologischen Erkrankungen eingeschlossen sind. Es wurden insgesamt 161 Patientinnen und Patienten über alle Kohorten hinweg bis zum im Dossier ausgewerteten und für die Zulassung maßgeblichen Datenschnitt vom 10.01.2020 in die Studie eingeschlossen. Davon sind 9 Patientinnen und Patienten an einem fortgeschrittenen Melanom erkrankt, wobei 5 Patientinnen und Patienten der hier betrachteten Altersgruppe ab 12 Jahren angehören. Die Kinder und Jugendlichen wurden mit 2 mg / kg Körpergewicht (KG) (maximal 200 mg) Pembrolizumab in einem Zyklus von drei Wochen behandelt. Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression durch Prüffärztin oder Prüffarzt oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Für die 5 Patientinnen und Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse für die Endpunkte Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in deskriptiver Form vorgelegt. Der pharmazeutischen Unternehmer beschreibt, dass aufgrund dieser wenigen Patientinnen und Patienten eine Aussage hinsichtlich der Wirksamkeit von Pembrolizumab nicht möglich sei. Diese vorgelegten deskriptiven Daten aus der Studie KEYNOTE 051 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren 9 mit fortgeschrittenem Melanom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Hinsichtlich eines Evidenztransfers von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass dieser aufgrund der Anforderung der Nutzenbewertung, einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dazulegen, nicht sachgerecht durchführbar sei, da für Pembrolizumab keine Studie mit erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleich mit der der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bekannt sei.</p>



Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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

S

<p>Die ADO möchte im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit Melanom im Alter von 12 bis 18 Jahren folgende Punkte adressieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bisherige Erfahrungen zur Therapie von Jugendlichen mit anti-PD1-Antikörpern in verschiedenen Indikationen zeigen keinen signifikanten Unterschied zur Behandlung junger Erwachsener.</li> <li>2. Für jugendliche Patienten mit metastasiertem Melanom besteht aktuell kein begründeter Anlaß, von den Empfehlungen zur Immuntherapie erwachsener Patienten mit anti-PD1-Antikörpern abzuweichen.</li> <li>3. Potentielle Nebenwirkungen der Therapie stellen in der Abwägung einen vertretbaren Nachteil für betroffene Patienten dar, insbesondere da lebensbedrohliche Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende bleibende Schäden selten sind und die potentielle Lebensverlängerung für jugendliche Patienten schwer wiegt.</li> <li>4. In der adjuvanten Therapie des resezierten Melanoms Stadium III und Stadium IIB/C gelten diese Erwägungen entsprechend.</li> </ol>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</p> <p>Zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>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</p>
---	---

(AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Kindern und 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. 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), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Demnach gibt es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche. Die Therapie dieser wenigen Patientinnen und Patienten orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen. Diesbezüglich werden in der schriftlichen Äußerung verschiedene systemische Behandlungsoptionen in Abhängigkeit vom BRAF V600-Mutationstatus genannt, die sich an den Therapieempfehlungen für Erwachsene orientieren. Im Wesentlichen umfassen die systemischen Behandlungsoptionen PD-1-Antikörper ± Ipilimumab oder eine BRAF- /MEK-Kombinationstherapie.

Hinsichtlich der Therapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom ohne BRAF-V600-Mutation geht aus den vorliegenden Leitlinien eine deutliche Empfehlung für eine Therapie mit einem PD-1-Antikörper hervor.

Diese Empfehlungen stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Nutzenbewertungen zu den PD-1-Antikörper-Monotherapien in der Therapie von Erwachsenen: Für Nivolumab wurde für nicht-vorbehandelte Erwachsene mit BRAFV600-Wildtyp Tumor im Vergleich zu Dacarbazin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 7. Januar 2016). Ebenso wurde in der Nutzenbewertung zu Pembrolizumab für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp Tumor im Vergleich zu Ipilimumab ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss des G-BA vom 4. Februar 2016). Die Monotherapie mit Ipilimumab hat bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen aufgrund der Unterlegenheit gegenüber PD-1-Antikörpern an Stellenwert verloren und wird in der deutschen S3-Leitlinie nicht mehr empfohlen. Ipilimumab als Monotherapie ist seit Januar 2018 zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom zugelassen. Da auch die medizinisch-wissenschaftlichen

Fachgesellschaften eine Ipilimumab Monotherapie nicht empfehlen, wird vom G-BA, trotz der vorhandenen Zulassung von Ipilimumab für Jugendliche, diese Therapieoption nicht als ein geeigneter Komparator erachtet. Demgemäß wird Ipilimumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften kommt für die Patientinnen und Patienten auch die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in Frage. In der Nutzenbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde allerdings im Vergleich zu Nivolumab (als Monotherapie) für nicht vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-Wildyp-Tumor ein geringerer Nutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Dezember 2018). Vor diesem Hintergrund wird es vom G-BA nicht als sachgerecht erachtet, die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab in Relation zu den Monotherapien mit Nivolumab bzw. Pembrolizumab als einen geeigneten Komparator im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe zu bestimmen. Für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation steht zudem eine spezifische Behandlung mit BRAF- bzw. MEK-Inhibitoren zur Verfügung, die bei Vorliegen dieses Biomarkers einhellig empfohlen wird. Gemäß Zulassung kommen die Kombinationen Dabrafenib und Trametinib, Cobimetinib und Vemurafenib

sowie Encorafenib und Binimetinib in Betracht. In den Nutzenbewertungen von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib wurde jeweils für nicht-vorbehandelte BRAF-V600-mutierte Patientinnen und Patienten gegenüber einer Vemurafenib Monotherapie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 17. März 2016 und 2. Juni 2016). Im Ergebnis der Nutzenbewertung zu Encorafenib in Kombination mit Binimetinib, welche auf einem adjustierten, indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib über den Brückenkomparator Vemurafenib basierte, war ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nicht belegt (Beschluss vom 22. März 2019). Aufgrund der deutlichen Empfehlungen in den Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften wird es dennoch als sachgerecht erachtet, Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ebenfalls als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie neben Dabrafenib in Kombination mit Trametinib und Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation zu bestimmen. Aufgrund der Überlegenheit der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren hat die Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor an Stellenwert verloren, weshalb diese nicht als eine

zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Empfehlungen der Leitlinien und die Ausführungen der Fachgesellschaften für Erwachsene hinsichtlich der Behandlung mit PD-1-Antikörpern gelten neben den Patientinnen und Patienten mit einem BRAF-V600-Wildtyp-Tumor auch für Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation. In Bezug auf die Nutzenbewertungen der PD-1-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab ist anzumerken, dass für nicht-vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, sodass konkret für diese Patientengruppe, im Unterschied zu Patienten mit BRAF-V600-Wildtyp, kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Vor dem Hintergrund der eindeutigen Empfehlungen der Leitlinien und Fachgesellschaften, welche die PD-1-Antikörper gleichrangig zu den Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren nennen, wird es jedoch als sachgerecht erachtet, für die Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation neben den Kombinationstherapien bestehend aus BRAF- und MEK-Inhibitoren auch Pembrolizumab sowie Nivolumab als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-

Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen. In der Gesamtschau werden zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V bei Erwachsenen vom G-BA für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet:

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
- Nivolumab

Die als geeignete Komparatoren benannten Therapien sind nach derzeitigem Stand zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV



	<p>zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p>
--	---

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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

## Literaturverzeichnis

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Pembrolizumab**

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2022

von 14.44 Uhr bis 14.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Meindl

Frau Rettelbach

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Herr Dr. Sickmann

Herr Nouvertné

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:44 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind wieder bei Pembrolizumab, jetzt Zulassungserweiterung fortgeschrittenes Melanom bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2022. Wir haben eine verspätete Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme erhalten, eine von Bristol-Myers Squibb und eine von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme sind anwesend Frau Rettelbach und Frau Meindl, für die ADO Herr Professor Dr. Gutzmer und Herr Professor Dr. Weichenthal, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Sickmann und Herr Nouvertné und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einige Worte zur Einführung zu sagen, dann treten wir in eine kurze Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, bitte.

**Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme):** Vielen Dank, dass wir auch hier die Möglichkeit haben, unsere Sicht der Dinge darstellen zu dürfen. Frau Meindl, meine Kollegin von Medical Affairs, ist bei mir. Mein Name ist Anja Rettelbach, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung. Pembrolizumab ist zugelassen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren mit einem fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanom. Das ist Gott sei Dank eine sehr seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung. Wie Sie wissen, stellen diese pädiatrischen Studien in der frühen Nutzenbewertung eine besondere Herausforderung dar, und so war das auch hier.

Für das fortgeschrittene Melanom bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren haben wir mit der KEYNOTE 051 alle Daten vorgelegt, die uns zur Verfügung standen, auch wenn diese – dessen sind wir uns bewusst – sehr limitiert sind. Dies ist auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen. Auch ein Evidenztransfer war deshalb nicht möglich. Entscheidend ist für uns jedoch, dass mit Pembrolizumab eine zugelassene Behandlungsoption für diese betroffenen Kinder und Jugendlichen ab zwölf Jahren für das fortgeschrittene Stadium zur Verfügung steht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rettelbach. – Ich habe eine Frage an Herrn Professor Gutzmer und Professor Weichenthal. Gibt es für Kinder und Jugendliche ab zwölf Jahren fachlich einen eigenen Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms? Welche Unterschiede zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen finden gegebenenfalls in der klinischen Praxis Berücksichtigung? Das ist eine eher rhetorische Frage, aber sie muss gestellt werden. – Herr Professor Weichenthal, jetzt sind Sie der erste. Herr Gutzmer hat nur genickt, Sie haben die Hand gehoben. Das ist das prioritäre Startsignal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Auch wenn die Frage ein wenig rhetorisch ist, aber im Gegensatz zu dem, was Herr Professor Gutzmer vorhin für die frühe Situation mit adjuvanter Behandlung geschildert hat, in der man vielleicht gegebenenfalls diagnostisch manchmal schauen muss, ob das wirklich das gleiche wie beim Erwachsenen ist, das haben wir beim metastasierten oder nicht resektablen Melanom nicht. Insofern ist es einmal mehr eine völlig gleichwertige Situation, zumal die Therapien bei dieser Altersgruppe aus der klinischen, praktischen Sicht keine differenzielle Bewertung erfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Weichenthal. – Herr Professor Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Das hängt von dem Format des Patienten ab. Wir haben gewichtsabhängig eventuell eine entsprechende Dosierungsanpassung. Es gibt mittlerweile Flüssigformulierungen, auch für die zielgerichteten Therapien. Von den Therapieprinzipien ist es das gleiche Vorgehen wie bei Erwachsenen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Fragen seitens der Bänke, der Patientenvertretung? – Keine. Das ist wie erwartet eine kurze Anhörung. Ich sehe keine Fragen mehr. Es gibt, glaube ich, nicht viel zu diskutieren. Die Situation ist, wie sie ist. Frau Rettelbach, Sie können noch einmal zusammenfassen, brauchen es aber nicht. Doch. – Frau Rettelbach, bitte.

**Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme):** Ich fasse mich kurz. – Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, am Schluss noch etwas zu sagen. Es wäre wünschenswert, wenn der G-BA in seiner Entscheidung diese Besonderheiten bei der Studiendurchführung für die Kinderarzneimittel berücksichtigen würde. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, dass Sie noch gewartet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:52 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: 2021-B-274 Pembrolizumab**

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

### Pembrolizumab [fortgeschrittenes Melanom]

#### 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“*

*Es werden auch Arzneimittel mit Zulassung ausschließlich für die Therapie von Erwachsenen aufgeführt.*

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

Radiotherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Encorafenib (Kombination mit Binimetinib): Beschluss vom 22. März 2019
- Binimetinib (Kombination mit Encorafenib): Beschluss vom 22. März 2019
- Ipilimumab (Kombination mit Nivolumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- Ipilimumab: Beschluss vom 02. August 2018
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 7. Dezember 2017
- Nivolumab (Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Cobimetinib (Kombination mit Vemurafenib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 2. Juni 2016
- Trametinib (Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016
- Dabrafenib (in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 17. März 2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Nivolumab: Beschluss vom 07. Januar 2016
- Ipilimumab: Beschluss vom 5. Juni 2014

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

**Pembrolizumab  
[fortgeschrittenes Melanom]**

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

- Dabrafenib: Beschluss vom 03. April 2014
- Vemurafenib (BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 6. März 2014
- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> 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.</p> <p><u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation</u> KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.</p>
Encorafenib L01XE46 Braftovi®	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation.
Cobimetinib L01XE38 Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
Dabrafenib 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.
Ipilimumab L01XC11 YERVOY®	<p>YERVOY ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.</p> <p>Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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: - Bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome)
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) gezeigt.
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: 2021-B-274 (Pembrolizumab)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 27. September 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche .....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	16
3.3 Systematische Reviews.....	21
3.4 Leitlinien.....	48
3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	69
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	73
Referenzen .....	75
Anhang .....	78

## **Abkürzungsverzeichnis**

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BINI	Binimetinib
Cob/COBI	Cobimetinib
CR	Complete Response
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4
ECRI	ECRI Guidelines Trust
End	Endostar
Dab	Dabrafenib
Dac	Dacarbazine
DCR	Disease Control Rate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
Int	Intetumumab
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Niv	Nivolumab
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival



PD	Progressive Disease
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Events
SD	Stable Disease
Sel	Selumetinib
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Sor	Sorafenib
Tra/TRAME	Trametinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
Vem	Vemurafenib
T-VEC	Talimogene laherparepvec
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Melanom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.06.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1308 Referenzen. 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 26 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2019 [11].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

a) Erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib
- oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2018 [10].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Nivolumab) (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

1a) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Mutation

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib  
oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen mit BRAF-V600-Wildtyp

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pembrolizumab  
oder
- Nivolumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:**

Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

2) Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2018 [14].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 7. Dezember 2017 / 20. Dezember 2018 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf) (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab]

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Nivolumab oder Pembrolizumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Nivolumab:**

Hinweis auf einen geringeren Nutzen

2) Vorbehandelte Patienten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [4].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 – Pembrolizumab (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutiertem Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ipilimumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ipilimumab:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

c) Vorbehandelte Patienten:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes (Ipilimumab):**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2016 [9].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Trametinib (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2016 [5].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Juni 2014 / 7. April 2016 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom) (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

Vervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.*

a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dacarbazin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



---

### **G-BA, 2016 [1].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 / 7. April 2016 – Ipilimumab (gültig bis: unbefristet)

#### **Anwendungsgebiet**

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC). Best-Supportive-Care ist die Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2016 [2].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 – Cobimetinib (gültig bis: unbefristet)

#### **Anwendungsgebiet**

Cobimetinib (Cotellic®) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Vemurafenib

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2016 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. April 2014 / 16. Juni 2016 – Dabrafenib (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Vemurafenib

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [7].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Januar 2016 / 15. Dezember 2016 - Nivolumab (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert.

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Dacarbazin oder Ipilimumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3) Vorbehandelte Patienten:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2016 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Talimogen laherparepvec (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

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

1a) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Vemurafenib oder Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Nicht vorbehandelte Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Pembrolizumab oder Nivolumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Vorbehandelte Patienten:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2014 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 06. März 2014 - Vemurafenib (gültig bis: unbefristet)

**Anwendungsgebiet**

Vemurafenib (Zelboraf®) ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Dacarbazin.

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Pasquali S et al., 2018 [21].**

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.

### **3.3 Systematische Reviews**

---

#### **Devji T et al., 2017 [13].**

Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

#### **Fragestellung**

To estimate the relative efficacy and safety of systemic therapies for advanced, treatment-naive, BRAF-mutated melanoma.

#### **Methodik**

##### Population:

- Treatment-naive adult patients with unresectable lymph node metastasis or distant metastatic melanoma (based on proven efficacy of immunotherapy in melanoma regardless of BRAF mutation status, immunotherapy studies in BRAF mixed or BRAF wild-type population were included).

##### Intervention:

- either targeted (BRAF or MEK) or an immune checkpoint (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) or programmed cell death protein 1 (PD-1)) inhibitor therapy

##### Komparator:

- k.A.

##### Endpunkt:

- OS, PFS, objective response rate (ORR) and serious adverse events (SAE)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Registry of Controlled Trials until April 29, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs, 6662 patients

Qualität der Studien:

- Overall risk of bias was low

Studienergebnisse:

- OS (13 trials, 5361 patients):
  - BRAF/MEK and PD-1 associated with improved OS benefit compared with all other treatments except CTLA-4/GM-CSF
  - no significant difference in OS between BRAF/MEK and PD-1 (HR, 1,02; 95% CrI: 0,72-1,45)

**A** Overall survival

<b>BRAF</b>									
0.69 (0.59-0.82)	<b>BRAF/MEK</b>								
1.22 (0.94-1.58)	1.76 (1.29-2.40)	<b>CTLA-4</b>							
0.99 (0.75-1.32)	1.43 (1.03-2.00)	0.81 (0.64-1.05)	<b>CTLA-4/CHEMO</b>						
0.90 (0.50-1.64)	1.31 (0.70-2.43)	0.74 (0.44-1.26)	0.91 (0.51-1.64)	<b>CTLA-4/GM-CSF</b>					
1.94 (1.29-2.92)	2.81 (1.80-4.37)	1.59 (1.08-2.34)	1.96 (1.31-2.92)	2.15 (1.12-4.13)	<b>MEK</b>				
1.47 (0.96-2.26)	2.12 (1.33-3.36)	1.20 (0.80-1.80)	1.47 (0.97-2.26)	1.62 (0.83-3.15)	0.75 (0.45-1.27)	<b>MEK/CHEMO</b>			
0.71 (0.52-0.96)	1.02 (0.72-1.45)	0.58 (0.47-0.71)	0.71 (0.53-0.96)	0.78 (0.44-1.38)	0.36 (0.24-0.55)	0.48 (0.31-0.75)	<b>PD-1</b>		
1.44 (1.17-1.77)	2.08 (1.59-2.71)	1.18 (1.01-1.38)	1.45 (1.19-1.76)	1.59 (0.92-2.76)	0.74 (0.52-1.06)	0.98 (0.68-1.42)	2.04 (1.62-2.57)	<b>CHEMO</b>	

PFS (14 trials, 6738 patients):

- advantage of BRAF/MEK compared with all other treatment strategies

**B** Progression-free survival

<b>BRAF</b>										
0.58 (0.51-0.66)	<b>BRAF/MEK</b>									
2.13 (1.52-2.97)	3.65 (2.56-5.21)	<b>CTLA-4</b>								
2.05 (1.58-2.66)	3.52 (2.63-4.71)	0.96 (0.68-1.36)	<b>CTLA-4/CHEMO</b>							
2.19 (1.30-3.69)	3.76 (2.19-6.44)	1.03 (0.69-1.54)	1.07 (0.63-1.82)	<b>CTLA-4/GM-CSF</b>						
2.89 (1.99-4.17)	4.96 (3.34-7.32)	1.36 (0.88-2.09)	1.41 (0.96-2.07)	1.32 (0.73-2.39)	<b>MEK</b>					
1.84 (1.27-2.66)	3.15 (2.13-4.68)	0.86 (0.56-1.33)	0.90 (0.61-1.31)	0.84 (0.46-1.52)	0.64 (0.40-1.01)	<b>MEK/CHEMO</b>				
1.16 (0.86-1.57)	1.99 (1.44-2.76)	0.55 (0.48-0.63)	0.57 (0.41-0.77)	0.53 (0.35-0.82)	0.40 (0.27-0.61)	0.63 (0.42-0.96)	<b>PD-1</b>			
0.87 (0.61-1.24)	1.49 (1.03-2.18)	0.41 (0.34-0.49)	0.42 (0.29-0.61)	0.40 (0.26-0.62)	0.30 (0.19-0.47)	0.98 (0.30-0.75)	0.75 (0.62-0.91)	<b>PD-1/CTLA-4</b>		
2.70 (2.27-3.20)	4.63 (3.73-5.74)	1.27 (0.95-1.69)	1.32 (1.08-1.60)	1.23 (0.75-2.03)	0.93 (0.67-1.30)	1.47 (1.06-2.04)	2.32 (1.81-2.98)	3.11 (2.26-4.25)	<b>CHEMO</b>	

ORR (13 trials, 5580 patients):

- BRAF/MEK was associated with a higher ORR compared compared with BRAF alone (OR (95 % CrI) = 2,00 (1,64; 2,45))
- BRAF/MEK & BRAF advantage compared with all other treatments (BRAF/MEK vs PD-1/CTLA-4 OR (95 % CrI) = 0,26 (0,14; 0,48))

**C** Objective response rate

<b>BRAF</b>										
2.00 (1.64-2.45)	<b>BRAF/MEK</b>									
0.08 (0.05-0.14)	0.04 (0.02-0.07)	<b>CTLA-4</b>								
0.11 (0.06-0.21)	0.05 (0.03-0.11)	1.35 (0.70-2.65)	<b>CTLA-4/CHEMO</b>							
0.04 (0.01-0.13)	0.02 (0.01-0.07)	0.50 (0.15-1.58)	0.37 (0.11-1.24)	<b>MEK</b>						
0.16 (0.07-0.35)	0.08 (0.03-0.18)	1.95 (0.90-4.36)	1.45 (0.60-3.49)	3.89 (1.08-15.01)	<b>MEK/CHEMO</b>					
0.28 (0.16-0.49)	0.14 (0.08-0.25)	3.54 (2.59-4.86)	2.62 (1.35-5.08)	7.03 (2.24-23.68)	1.82 (0.81-3.97)	<b>PD-1</b>				
0.52 (0.28-0.94)	0.26 (0.14-0.48)	6.45 (4.67-8.94)	4.77 (2.37-9.57)	12.82 (3.99-43.88)	3.30 (1.44-7.50)	1.82 (1.34-2.47)	<b>PD-1/CTLA-4</b>			
0.07 (0.05-0.10)	0.03 (0.02-0.05)	0.87 (0.59-1.28)	0.64 (0.37-1.09)	1.72 (0.58-5.47)	0.44 (0.22-0.88)	0.24 (0.17-0.36)	0.13 (0.09-0.21)	<b>CHEMO</b>		

SAE (8 trials, 4395 patients):

- range: 38,4 % for chemotherapy to 68,7% for CTLA-4/PD-1
- no significant difference between chemotherapy and PD-1 (OR (95 % CrI) = 1,00 (0,74; 1,34))
- among immunotherapy: CTLA-4/PD-1 higher risk of SAE compared with CTLA-4 (OR (95 % CrI) =1,63 (1,19;2,26)) and PD-1 (OR (95 % CrI) =2,99 (2,18; 4,12))
- BRAF/MEK associated with lower risk of SAE than BRAF (OR (95 % CrI) =0,84 (0,66; 1,06))

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

Compared with other treatments, BRAF/MEK and PD-1 inhibition significantly improved OS. The favorable safety profile of PD-1 inhibitors supports using this treatment option as first line therapy in circumstances where rapid response is not a priority.

#### *Kommentare zum Review*

- sparse networks for all outcomes -> imprecise estimates
- most direct comparisons based on a single trial
- ¾ of all treatment comparisons from indirect evidence alone
- publication bias could not be assessed

---

### **Hao C et al., 2017 [15].**

Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

Anti-PD-1 monoclonal antibodies, nivolumab and pembrolizumab, and anti-CTLA-4 antibody ipilimumab are being in clinic trials to treat melanoma. Here, we performed a meta-analysis to evaluate the efficacy and toxicity of them against advanced melanoma.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with advanced cutaneous melanoma

##### Intervention:

- Nivolumab or pembrolizumab

##### Komparator:

- Chemotherapy or ipilimumab

##### Endpunkt:

- ORR, PFS, OS, AEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- From 1990 to February 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane methodology

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 Studies with 3284 patients: In all included 6 randomized control trials, 4 were randomized phase 3 trials and 2 were randomized phase 2 trials.

Qualität der Studien:

The methodological quality of included trials.

Trials	A	B	C	D	E	F
CheckMate066	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
CheckMate 037	Low risk	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear
CheckMate 067	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
CheckMate 069	Unclear	Unclear	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear
KeyNote006	Unclear	Unclear	High risk	Low risk	Low risk	Unclear
KeyNote002	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear

A=random sequences generation, B=allocation concealment, C=blinding of participants and personnel, D=incomplete outcome data, E=selective outcome reporting, F=other source of bias.

Studienergebnisse:

- For nivolumab/pembrolizumab versus chemotherapy, nivolumab versus ipilimumab, and nivolumab-plus-ipilimumab versus ipilimumab, the pooled risk ratios (RR) of the ORR were 3.43 (95% CI: 2.57–4.58), 2.51 (95% CI: 2.03–3.09), and 3.28 (95% CI: 2.58–4.17), respectively.
- The pooled HR of PFS were 0.42 (95% CI: 0.36–0.49), 0.58 (95% CI: 0.50–0.66), and 0.41 (95% CI: 0.30–0.52), respectively. The pooled RR of 1-year OS was 1.37 (95%CI: 1.08–1.74) and 1.54 (95%CI: 0.90–2.63) for nivolumab versus ipilimumab and nivolumab-plus-ipilimumab versus ipilimumab. These results suggested that anti-PD-1 monotherapy and nivolumab plus-ipilimumab therapy had ORR and PFS benefit compared with the control group.
- Anti-PD-1 treatment increased 1-year OS for patients compared with ipililumab treatment. But there is no significantly difference on 1-year OS between the nivolumab-plus ipilimumab treatment and the ipilimumab treatment group.
- The toxicity analysis showed that there is less risk of adverse events in the anti-PD-1 treatment group compared with the chemotherapy and ipilimumab group.
- Combining nivolumab with ipilimumab increased the risk for high-grade adverse events compared with ipilimumab alone but the adverse events were generally manageable.

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis suggests that anti-PD-1 monotherapy and nivolumab-plus-ipilimumab combination therapy would be a promising approach for the treatment of advanced

melanoma, regardless of the patients of untreated or after anti-CTLA-4 treatment, with significant improvement in ORR and PFS and fewer adverse events relative to chemotherapy or ipilimumab treatments. Anti-PD-1 monotherapy could improve 1-year OS than ipilimumab. The nivolumab-plus-ipilimumab treatment could significantly improve ORR and PFS and increase adverse events, which could be managed, but did not increase 1-year OS significantly compared with ipilimumab monotherapy treatment. Because our analysis is based on a small number of included trials for each subgroup, the inherent limitations of included studies prevent us from reaching definitive conclusions. Future large volume, well-designed RCTs with extensive follow-up are awaited to confirm and update the findings of this analysis.

#### Kommentare zum Review

- Our results were based on unadjusted analysis, more accurate outcomes would result from adjustments for other confounders such as gender, age, BRAF mutation status, PD-L1 status, prior systemic therapy, etc.
- The small number of included trials for each subgroup make the outcomes more prone to be influenced by a potential publication bias

---

#### **Xie T et al., 2018 [24].**

A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials

#### **Fragestellung**

To compare the short and long-term efficacy of targeted therapy with single or double-drug regimens.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with stage III/IV MM

##### Intervention/ Komparator:

- Targeted therapy with single or double-drug regimens

##### Endpunkt:

- Complete response (CR), partial response (PR), overall response rate (ORR), stable disease (SD), progressive disease (PD), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library from inception to June 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixteen RCTs including 15 single-drug or double-drug regimens involving targeted therapy those of which are as followed: Dacarbazine (Dac), Ipilimumab (Ipi), Vemurafenib (Vem), Dabrafenib (Dab), Nivolumab (Niv), Int, Pem, Dab+ Trametinib (Tra), Niv+Ipi, Vem+ Cobimetinib (Cob), Selumetinib (Sel)+Dac, Endostar (End)+Dac, Ipi+Dac, Intetumumab (Int)+Dac, and Sorafenib (Sor)+Dac

Studienergebnisse:

PAIRWISE META-ANALYSIS OF THE SHORT AND LONG-TERM EFFICACY OF FIFTEEN REGIMENS

- In terms of the short-term efficacy compared with Dac, the ORR of single-drug regimens (Vem, Dab and Niv) was higher, the PR and DCR of Dab and Niv were higher but the PD was relatively lower. In comparison with Ipi, the CR and PR of Niv and Pem were higher. While compared to Dac, the DCR of double-drug regimens Sel+Dac, End+Dac) was higher. Besides, the ORR, CR, PR, and DCR of single-drug regimens (Vem) were relatively lower and the SD and PD were higher than those of double-drug regimens (Dab+Tra and Vem+Cob). The ORR, PR, and DCR of single-drug regimen (Dab) were lower but the PD was higher than those of double-drug regimen (Dab+Tra). The ORR, PR, and DCR of single drug regimen (Niv) were lower but the PD was higher than those of the double-drug regimen (Niv+Ipi). Compared with Niv and Niv+Ipi, the SD and PD of Ipi were relatively higher but the DCR was relatively lower. The SD and PD of Int were relatively lower than those of Int+Dac (Tables I and II).



TABLE I. Pairwise Meta-Analysis Results of ORR, CR, and PR in Malignant Melanoma Patients

Included study	Comparison	Efficacy event		Pairwise meta-analysis
		Treatment1	Treatment2	OR (95%CI)
<b>ORR</b>				
2 studies	A vs. C	35/327	188/328	0.09 (0.06–0.13)
1 study	A vs. D	4/63	93/187	0.07 (0.02–0.20)
1 study	A vs. E	29/208	84/210	0.24 (0.15–0.39)
1 study	A vs. F	3/32	2/33	1.60 (0.25–10.29)
1 study	A vs. K	12/46	18/45	0.53 (0.22–1.29)
1 study	A vs. L	2/54	5/53	0.37 (0.07–1.99)
1 study	A vs. M	26/252	38/250	0.64 (0.38–1.09)
1 study	A vs. N	3/32	1/32	3.21 (0.32–32.60)
1 study	A vs. O	6/50	12/51	0.44 (0.15–1.29)
1 study	B vs. E	60/315	138/316	0.30 (0.21–0.43)
1 study	B vs. G	33/278	94/279	0.27 (0.17–0.41)
3 studies	B vs. I	65/362	237/409	0.16 (0.11–0.22)
1 study	B vs. J	2/37	5/35	0.34 (0.06–1.90)
1 study	C vs. H	180/350	226/351	0.59 (0.43–0.79)
1 study	C vs. J	111/248	167/247	0.39 (0.27–0.56)
2 studies	D vs. H	141/266	185/265	0.49 (0.34–0.70)
1 study	E vs. I	138/316	181/314	0.57 (0.42–0.78)
1 study	F vs. N	3/33	1/32	2.00 (0.17–23.21)
<b>CR</b>				
1 study	A vs. D	1/63	6/187	0.49 (0.06–4.12)
1 study	A vs. E	2/208	16/210	0.12 (0.03–0.52)
1 study	A vs. F	1/32	1/33	1.03 (0.06–17.24)
1 study	A vs. K	1/46	1/45	0.98 (0.06–16.12)
1 study	A vs. L	1/54	1/53	0.98 (0.06–16.10)
1 study	A vs. M	2/252	4/250	0.49 (0.09–2.71)
1 study	A vs. N	1/32	1/32	1.00 (0.06–16.71)
1 study	A vs. O	1/50	1/51	1.02 (0.06–16.77)
1 study	B vs. E	7/315	28/316	0.23 (0.10–0.54)
1 study	B vs. G	4/278	14/279	0.28 (0.09–0.85)
3 studies	B vs. I	7/362	57/409	0.16 (0.07–0.34)
1 study	B vs. M	0/37	2/35	0.18 (0.01–3.86)
1 study	C vs. H	27/350	47/351	0.54 (0.33–0.89)
1 study	C vs. J	11/248	25/247	0.41 (0.20–0.86)
2 studies	D vs. H	30/266	38/265	0.76 (0.45–1.28)
1 study	E vs. I	28/316	36/314	0.75 (0.45–1.26)
1 study	F vs. N	1/33	1/32	0.97 (0.06–16.18)
<b>PR</b>				
1 study	A vs. D	3/63	87/187	0.06 (0.02–0.19)
1 study	A vs. E	27/208	68/210	0.31 (0.19–0.51)
1 study	A vs. F	3/32	2/33	1.60 (0.25–10.29)
1 study	A vs. K	11/46	17/45	0.52 (0.22–1.28)
1 study	A vs. L	2/54	5/53	0.37 (0.07–1.99)
1 study	A vs. M	24/252	34/250	0.67 (0.38–1.16)
1 study	A vs. N	3/32	1/32	3.21 (0.32–32.60)
1 study	A vs. O	6/50	12/51	0.44 (0.15–1.29)
1 study	B vs. E	53/315	110/316	0.38 (0.26–0.55)
1 study	B vs. G	29/278	80/279	0.29 (0.18–0.46)
3 studies	B vs. I	58/362	180/409	0.23 (0.16–0.33)
1 study	B vs. M	2/37	3/35	0.61 (0.10–3.89)
1 study	C vs. H	153/350	179/351	0.75 (0.55–1.00)
1 study	C vs. J	100/248	142/247	0.50 (0.35–0.71)
2 studies	D vs. H	111/266	147/265	0.57 (0.40–0.81)
1 study	E vs. I	110/316	145/314	0.62 (0.45–0.86)
1 study	F vs. N	2/33	1/32	2.00 (0.17–23.21)

ORR, overall response rate; CR, complete response; PR, partial response; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Pembrolizumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; J, Vemurafenib + Cobimetinib; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine.

**TABLE II. Pairwise Meta-Analysis Results of SD, PD, and DCR in Malignant Melanoma Patients**

Included study	Comparison	Efficacy events		Pairwise meta-analysis
		Treatment 1	Treatment 2	OR (95%CI)
<b>SD</b>				
1 study	A vs. D	30/63	78/187	1.27 (0.72–2.25)
1 study	A vs. E	46/208	35/210	1.42 (0.87–2.31)
1 study	A vs. F	10/32	8/33	1.42 (0.48–4.23)
1 study	A vs. K	10/46	13/45	0.68 (0.26–1.77)
1 study	A vs. L	16/54	25/53	0.47 (0.21–1.04)
1 study	A vs. M	50/252	45/250	1.13 (0.72–1.76)
1 study	A vs. N	10/32	16/32	0.45 (0.16–1.26)
1 study	A vs. O	22/50	24/51	0.88 (0.40–1.94)
1 study	<u>B vs. E</u>	69/315	34/316	2.33 (1.49–3.63)
3 studies	<u>B vs. I</u>	83/362	53/409	2.04 (1.39–2.99)
1 study	B vs. M	6/37	8/35	0.65 (0.20–2.12)
1 study	C vs. H	106/350	92/351	1.22 (0.88–1.70)
1 study	<u>C vs. J</u>	105/248	49/247	2.97 (1.99–4.43)
2 studies	<u>D vs. H</u>	88/266	63/265	1.58 (1.08–2.32)
1 study	E vs. I	34/316	41/314	0.80 (0.49–1.30)
1 study	<u>F vs. N</u>	8/33	16/32	0.32 (0.11–0.92)
<b>PD</b>				
1 study	<u>A vs. D</u>	23/63	10/187	10.18 (4.49–23.06)
1 study	<u>A vs. E</u>	101/208	69/210	1.93 (1.30–2.87)
1 study	A vs. F	16/32	23/33	0.43 (0.16–1.20)
1 study	<u>A vs. K</u>	24/46	14/45	2.42 (1.03–5.69)
1 study	A vs. L	36/54	26/53	2.08 (0.95–4.54)
1 study	A vs. M	131/252	111/250	1.36 (0.95–1.93)
1 study	A vs. N	16/32	13/32	1.46 (0.54–3.93)
1 study	A vs. O	21/50	15/51	1.74 (0.76–3.96)
1 study	<u>B vs. E</u>	154/315	119/316	1.58 (1.15–1.27)
3 studies	<u>B vs. I</u>	176/362	86/409	3.49 (2.54–4.79)
1 study	B vs. M	28/37	20/35	2.33 (0.85–6.38)
1 study	<u>C vs. H</u>	38/350	22/351	1.82 (1.05–3.15)
1 study	C vs. J	25/248	19/247	1.35 (0.72–2.51)
2 studies	D vs. H	22/266	3/265	1.64 (0.81–3.34)
1 study	<u>E vs. I</u>	119/316	71/314	2.07 (1.46–2.93)
1 study	<u>F vs. N</u>	23/33	13/32	3.36 (1.21–9.36)
<b>DCR</b>				
1 study	<u>A vs. D</u>	34/63	171/187	0.11 (0.05–0.22)
1 study	<u>A vs. E</u>	75/208	119/210	0.43 (0.29–0.64)
1 study	A vs. F	13/32	10/33	1.57 (0.57–4.38)
1 study	<u>A vs. K</u>	22/46	31/45	0.41 (0.18–0.97)
1 study	<u>A vs. L</u>	18/54	30/53	0.38 (0.17–0.84)
1 study	A vs. M	76/252	83/250	0.87 (0.60–1.27)
1 study	A vs. N	13/32	17/32	0.60 (0.22–1.62)
1 study	A vs. O	28/50	36/51	0.53 (0.23–1.21)
1 study	B vs. E	129/315	172/316	0.58 (0.42–0.80)
3 studies	B vs. I	148/362	290/409	0.28 (0.21–0.38)
1 study	B vs. M	8/37	13/35	0.47 (0.16–1.32)
1 study	<u>C vs. H</u>	286/350	318/351	0.46 (0.30–0.73)
1 study	C vs. J	216/248	216/247	0.97 (0.57–1.64)
2 studies	<u>D vs. H</u>	229/266	248/265	0.44 (0.24–0.80)
1 study	<u>E vs. I</u>	172/316	222/314	0.49 (0.36–0.69)
1 study	F vs. N	10/33	17/32	0.38 (0.14–1.06)

SD, stable disease; PD, progressive disease; DCR, disease control rate; OR, odds ratio; CI, confidence intervals; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; J, Vemurafenib + Cobi metinib; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine.

- In terms of the long-term efficacy compared with Dac, the single drug regimens (Vem and Niv) had longer PFS and higher 12 month- OS rate. The PFS of Niv and Pem were also longer than that of Ipi. Compared with Dac, the PFS, and OS of double-drug regimens (Sel+Dac and End+Dac) were longer, while the PFS of Sor+Dac was longer, the

OS of Sor+Dac was relatively shorter, and the 6 month-PFS rate of Sor+Dac was relatively higher (Table III).

**TABLE III. Pairwise Meta-Analysis Results of PFS, OS, 6 month-PFS rate, and 12 Month-OS Rate in Malignant Melanoma Patients**

Included study	Comparison	Pairwise meta-analysis
		WMD/OR (95%CI)
<b>PFS (months)</b>		
2 studies	A vs. C	-4.79 (-5.87 to -3.72)
1 study	A vs. E	-2.90 (-3.29 to -2.51)
1 study	A vs. K	-3.40 (-4.07 to -2.73)
1 study	A vs. L	-3.00 (-3.39 to -2.61)
1 study	A vs. O	-2.35 (-2.67 to -2.03)
1 study	B vs. E	-4.00 (-4.15 to -3.85)
1 study	B vs. G	-2.70 (-2.78 to -2.62)
1 study	B vs. I	-8.60 (-8.89 to -8.31)
1 study	E vs. I	-4.60 (-4.93 to -4.27)
<b>OS(months)</b>		
1 study	A vs. C	-3.30 (-3.55 to -3.05)
1 study	A vs. K	-2.60 (-2.84 to -2.36)
1 study	A vs. L	-4.00 (-4.34 to -3.66)
1 study	A vs. M	-2.10 (-2.28 to -1.92)
1 study	A vs. O	1.43 (0.30-2.56)
<b>6 month-PFS rate</b>		
1 study	A vs. F	0.80 (0.19-3.29)
1 study	A vs. K	0.42 (0.17-1.05)
1 study	A vs. N	0.77 (0.19-3.18)
1 study	A vs. O	0.36 (0.15-0.87)
1 study	F vs. N	0.96 (0.25-3.71)
<b>12 month-OS rate</b>		
1 study	A vs. C	0.62 (0.45-0.85)
1 study	A vs. E	0.27 (0.18-0.41)
1 study	A vs. F	0.30 (0.11-0.83)
1 study	A vs. L	0.30 (0.13-0.69)
1 study	A vs. M	0.63 (0.44-0.90)
1 study	A vs. N	0.59 (0.22-1.63)
1 study	C vs. H	0.72 (0.53-1.00)
1 study	D vs. H	0.75 (0.49-1.14)
1 study	F vs. N	1.98 (0.74-5.35)

PFS, profession-free survival; OS, overall survival; WMD, weighted mean difference; OR, odd ratios; CI, confidence intervals; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Pembrolizumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine. PFS (month) and OS (month) are stated as WMD values, while 6 month-PFS rate, and 12 month-OS rate are stated as OR values.

### NETWORK META-ANALYSIS OF THE SHORT AND LONG-TERM EFFICACY OF FIFTEEN REGIMENS

- The NMA indicated that when compared with Dac, the ORR of single-drug regimens (Vem, Dab, and Niv) was higher, while the ORR of double-drug regimens (Dab+Tra, Niv+Ipi and Vem+Cob) was relatively higher (see Fig. 2).

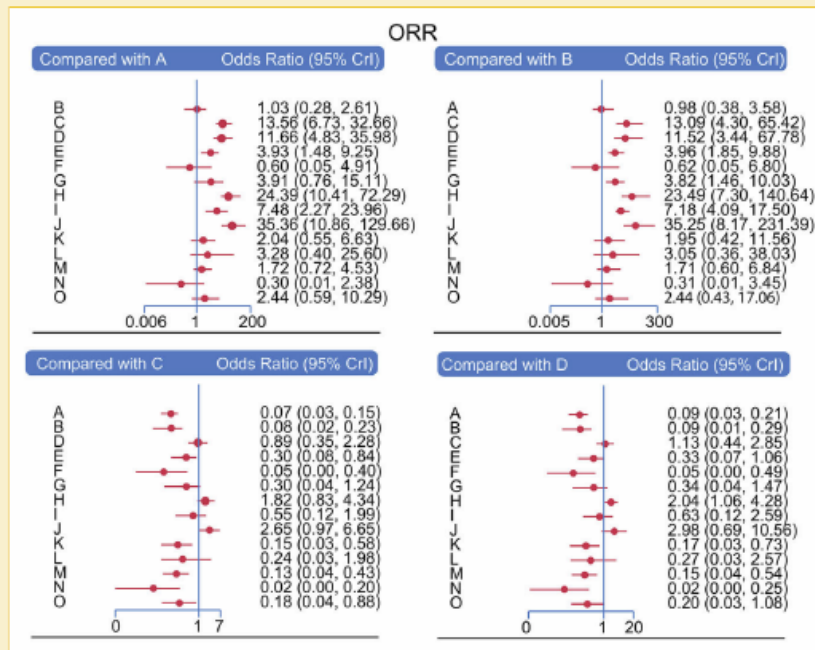


Fig. 2. Forest plots of relative relationship of the ORR of 15 targeted therapy regimens in the treatment of stage III/IV MM. ORR, overall response rate; MM, malignant melanoma; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Pembrolizumab; H, Dabrafenib + Trametinib; I, Nivolumab + Ipilimumab; J, Vemurafenib + Cobimetinib; K, Selumetinib + Dacarbazine; L, Endostar + Dacarbazine; M, Ipilimumab + Dacarbazine; N, Intetumumab + Dacarbazine; O, Sorafenib + Dacarbazine).

Meanwhile, the DCR of single-drug regimens (Vem and Dab) and that of double-drug regimen (Dab+Tra) were relatively higher in comparison to Dac (Supplementary Table SIII and Fig. 3).

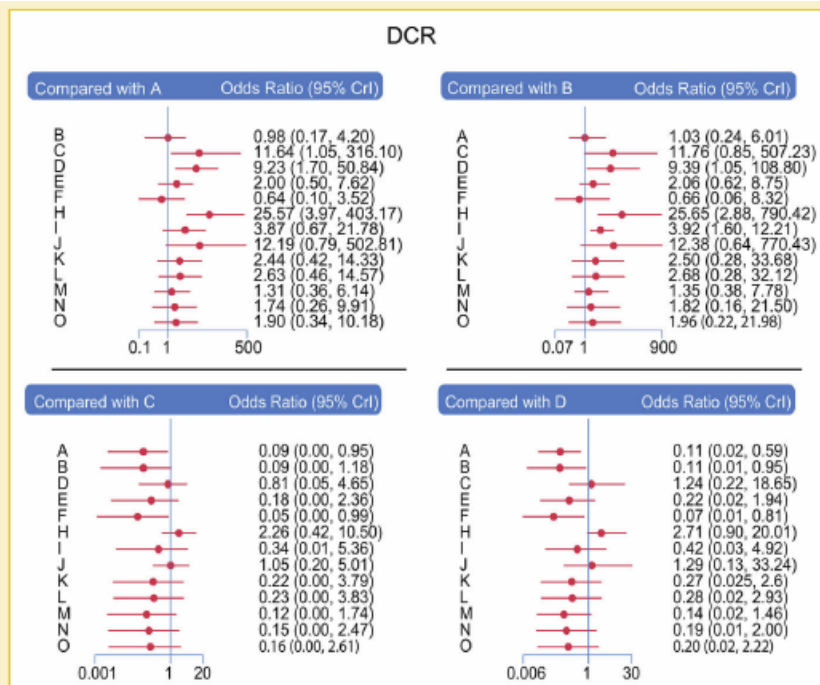


Fig. 3. Forest plots of relative relationship of DCR of 15 targeted therapy regimens in the treatment of stage III/IV MM. DCR, disease control rate; MM, malignant melanoma; A, Dacarbazine; B, Ipilimumab; C, Vemurafenib; D, Dabrafenib; E, Nivolumab; F, Intetumumab; G, Dabrafenib + Trametinib; H, Nivolumab + Ipilimumab; I, Vemurafenib + Cobimetinib; J, Selumetinib + Dacarbazine; K, Endostar + Dacarbazine; L, Ipilimumab + Dacarbazine; M, Intetumumab + Dacarbazine; N, Sorafenib + Dacarbazine).

- In terms of the long-term efficacy, among these 15 targeted therapy regimens, there were no significant differences in the PFS, OS, 6 month-PFS rate, and 12 month-OS rate
- As it pertains to the short-term efficacy, the ORR and PR of Ipi were lower than those of Pem (see Fig. 2).
- Compared with Ipi, the ORR, and PR of single-drug regimens (Vem, Dab, and Niv) were higher.
- The PD in the case of Dab was relatively lower while the DCR of Dab was higher.
- In comparison to single-drug regimens of Vem and Dab, the ORR of Sel+Dac, Ipi+Dac, and Int+Dacarbazine was relatively lower (see Fig. 2), as well as the PR of Sel+Dac, Ipi+Dac, Int+Dac, and Sor+Dac was relatively lower.

#### CUMULATIVE PROBABILITY OF THE EFFICACY OF FIFTEEN REGIMENS

- As shown in Table IV, the SUCRA values of the efficacy among the 15 targeted therapy regimens demonstrated that the cumulative probability of ORR, PR, PD, DCR, PFS, and OS in stage III/IV MM patients treated by targeted single-drug regimen (Vem) ranked the highest (ORR: 82.47%; PR: 83.87%; PD: 81.71%; DCR: 83.14%; PFS: 76.44%; OS: 76.33%).
- The cumulative probability of CR, SD, and 12 month-OS rate of Niv also ranked the highest (CR: 70.07%; SD: 72.86%; 12 month-OS rate: 76.56%) among the 15 targeted therapy regimens.
- Among the targeted double-drug regimens, the cumulative probability of PD and DCR of Dab+Tra ranked the highest (PD: 93.93%; DCR: 96.14%), those involving CR and PFS of Niv+Ipi ranked the highest (CR: 77.67%; PFS: 89.67%), those involving ORR, PR, and SD of Vem+Cob ranked the highest (ORR: 97.27%; PR: 97.07%; SD: 93.00%), and those involving OS and 12 month-OS rate of End+Dac also ranked the highest (OS: 84.83%; 12 month-OS rate: 72.44%).

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

In conclusion, this NMA provided significant evidence that targeted therapy with single-drug regimens (Vem and Dab) might be the best choice in the treatment of stage III/IV MM, while Dab+Tra and Vem+Cob also have better short-term efficacy among different double-drug targeted therapy regimens. On the contrary, it must be pointed out that there are still some differences between the sample size of interventions and the number of the direct or indirect paired comparison among the various interventions, which can result in the restriction of universal conclusion. Nevertheless, for the clinical use and treatment of stage III/IV MM, these results could have certain guiding significance.

---

**Li J et al., 2018 [19].**

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., 2019 [18].**

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 vs 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.

---

### **Menshawy A et al., 2018 [20].**

Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials.

## **Fragestellung**

To synthesize evidence from published randomized-controlled trials (RCTs) on the safety and efficacy of nivolumab, either alone or in combination with ipilimumab, in the management of advanced unresectable melanoma.

## **Methodik**

### Population:

- Patients with advanced stage III or stage IV melanoma

### Intervention:

- Nivolumab alone or in combination with other agents

### Komparator:

- Ipilimumab or any other active chemotherapy

### Endpunkte:

- Objective response rate, complete response rate, partial response rate, stable disease rate, progression-free survival rate, and safety outcomes

### Recherche/Suchzeitraum:

- Scopus, Cochrane Central, PubMed, and Web of Science. Zeitraum der Recherche nicht angegeben.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies from which four unique RCTs (five reports) with a total of 1910 patients (nivolumab group, n= 1207 and control group, n =703) were included in the present systematic review and meta-analysis
- All studies included BRAF-mutated patients, except one.

### Qualität der Studien:

- The Risk of bias in the RCTs included ranged from low to moderate according to the Cochrane risk of bias assessment tool

	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
Hodi et al. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Larkin et al. 2015	?	?	+	+	+	+	+
Robert et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Weber et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+

### Studienergebnisse:

- Efficacy of nivolumab monotherapy versus chemotherapy
  - The overall effect estimate favoured the nivolumab monotherapy group in terms of the objective response rate (RR: 2.49, 95% CI: 2.02–3.07,  $P < 0.001$ ), the complete response rate (RR: 4.62, 95% CI: 2.32–9.21,  $P < 0.001$ ), the partial response rate (RR: 2.27, 95% CI: 1.80–2.86,  $P < 0.001$ ), the stable disease rate (RR: 0.62, 95% CI: 0.47–0.82,  $P < 0.001$ ), and progression-free survival (HR: 0.72, 95% CI: 0.66–0.79,  $P < 0.001$ ). Pooled studies were homogenous.
- Efficacy of nivolumab among patients without BRAF mutations
  - One trial included melanoma patients without BRAF mutations. It reported a significant benefit for the nivolumab group with respect to the OS (HR: 0.42, 99.79% CI: 0.25–0.73;  $P < 0.001$ ), HR: 0.43, 95% CI: 0.34–0.56,  $P < 0.001$ ), and the objective response rate (odds ratio: 4.06;  $P < 0.001$ ).
- Safety
  - The incidence of any treatment-related adverse events was similar between the two groups. The incidence of discontinuation because of grade 3/4 adverse events was also similar.
  - The pooled RR for grade 3/4 adverse events was as follows: fatigue (RR: 1.11, 95% CI: 0.28–4.47,  $P = 0.88$ ); rash (RR: 1.56, 95% CI: 0.45–5.40,  $P = 0.48$ ); vomiting (RR: 1.27, 95% CI: 0.32–5.05,  $P = 0.73$ ); dyspnea (RR: 1.39, 95% CI: 0.23–8.22,  $P = 0.78$ ); and arthralgia (RR: 1.04, 95% CI: 0.13–8.17,  $P = 0.97$ ).

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

In patients with unresectable melanoma with either no previous systemic treatment or progression after ipilimumab, nivolumab alone or combined with ipilimumab significantly improves the overall response rate, including the complete response, compared with ipilimumab alone. In addition, nivolumab results in longer progression-free survival with a comparable safety profile.

### *Kommentare zum Review*

- Small number of studies
- high risk of bias at the funding of the trials as all the included clinical trials in the meta-analysis were funded by the pharmaceutical industry

---

### **Kim, S et al., 2018 [16].**

Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis.

### **Fragestellung**

To assess the efficacy of BRAF inhibitor-based combination therapy for the treatment of advanced melanoma with BRAF mutation

### **Methodik**

#### Population:

- patients who were confirmed to have unresectable stage III or stage IV melanoma that was BRAF V600 mutation-positive.

#### Intervention/Komparator:

- BRAF inhibitorbased combination therapy compared with BRAF inhibitor monotherapy

#### Endpunkte:

- Overall survival and progression-free survival

#### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library from database inception to November 7, 2015 by using various combinations of the terms “melanoma”, “vemurafenib” and “dabrafenib”. We used Medical Subject Heading terms and text words in the title and abstract for human only studies.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias for RCTs and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) checklist for observational studies

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- five eligible studies were identified: four RCTs and one cohort study

##### Charakteristika der Population:

1872 participants, 895 were in the combination therapy group and 977 were in the monotherapy group. All participants were diagnosed with unresectable, locally advanced stage IIIc or stage IV melanoma with BRAF V600 mutation. The median age of participants ranged from 49.3 to 58 years. About 70% of participants had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0, which means they were fully active and able to carry on pre-disease performance without restriction. Metastases were present in approximately 64% of participants.

##### Qualität der Studien:

Among the four RCTs, two were open-label studies, which resulted in a 'high risk' of bias. Information about allocation concealment and blinding of outcome assessment was not mentioned in any study. Similarly, it was difficult to assess selective reporting because the study protocols were not available for most of the studies. The assessment of the cohort study by using the SIGN checklist resulted in 'acceptable' quality, which meant the study met most criteria, but there were some flaws related to the risk of bias. Therefore, conclusions may change in light of further studies.

##### Studienergebnisse:

Our study indicated that combination therapy with BRAF inhibitors and MEK inhibitors significantly improved OS, PFS and ORR in patients with advanced melanoma with BRAF V600 mutation. Contrary to expectations, we could not find any studies that compared BRAF inhibitor monotherapy with a combination therapy that combined BRAF inhibitors with interleukins, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 inhibitors, programmed death 1 pathway blockers, or any other anticancer agents. Although several studies were conducted to explore the effects of various combination regimens, all were single-arm trials. In fact, there is a rationale for combining BRAF inhibitors with immune therapies because BRAF inhibitors increase tumor infiltration by CD4 and CD8 lymphocytes, but there is also the possibility of increased toxicity. However, the toxicity profiles differ between the agents combined with BRAF inhibitors and, therefore, these regimens should be compared with BRAF inhibitor monotherapy. The results of our study are consistent with those of a previous network meta-analysis, which also suggested that combination therapy was superior to BRAF

inhibitor monotherapy (HR of OS 0.67, 95% CI 0.56–0.81; HR of PFS 0.58, 95% CI 0.51–0.67; odds ratio of ORR 2.00, 95% CI 1.66–2.44). Considering that we used updated outcomes as much as possible, whereas the previous study used interim results, our study suggested that the treatment effect of combination therapy was well sustained. After the first PFS analysis, there was significant heterogeneity between the studies pooled to estimate the HR of PFS ( $I^2$  statistic  $\approx$  80%;  $Chi^2$  test p values  $\approx$  0.0004). It was assumed that an outstanding HR, extracted from an individual study by Flaherty et al., caused the significant heterogeneity. Indeed, the HR of PFS assessed by the investigator (Flaherty et al.) was much lower (0.39 with 95% CI 0.32–0.47) than that assessed by an independent review committee (0.55 with 95% CI 0.33–0.93). Using the result assessed by the independent review committee, the heterogeneity became insignificant. The four RCTs and one cohort study that were included in the meta-analysis presented generally acceptable quality. Notably, two RCTs showed a high risk of performance bias because they were open-label studies. Without blinding, knowledge of the assigned intervention could affect the efficacy of the intervention. However, results from these RCTs were comparable with results from other studies and the heterogeneity was not significant. Funding could be another source of bias. Except for the cohort study, the four RCTs were funded by pharmaceutical companies.

Results from all studies were comparable, suggesting bias regarding funding was negligible. However, bias due to funding could be examined thoroughly when there are more published studies without funding from pharmaceutical companies.

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

In conclusion, we found that combination therapy with BRAF inhibitors and MEK inhibitors significantly improved OS, PFS and ORR in 1872 patients with advanced melanoma with BRAF V600 mutation than the BRAF inhibitor monotherapy did. Currently, the combination of BRAF inhibitors and MEK inhibitors was the only combination regimen that was studied in a comparative design. Further studies examining the effects of using various combinations and the adverse events of combination therapy are warranted.

---

### **Yu Q et al., 2019 [25].**

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 [26].**

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:

### 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:

- 3.3 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 its combinational use with ipilimumab is promising for melanoma patients.

### 3.4 Leitlinien

---

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020 [17].**

*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**

##### Grundlage der Leitlinie

- Grundlage der Empfehlungen ist die Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, die Adaptierung vorhandener evidenzbasierter internationaler Leitlinien, sowie bei Fehlen einer Evidenzgrundlage auf Basis guter klinischer Praxis. Alle Empfehlungen wurden durch interdisziplinäre Repräsentanten bewertet und abgestimmt.
- Die Empfehlungen wurden auf Basis von Schlüsselfragen erarbeitet, die zu Beginn im Kick-off-Meeting durch die Mandatsträger konsentiert wurden.
- Nach Feststehen der Quell-Leitlinien wurde eine tabellarische Übersicht mit den Kernaussagen sowie der zugrundeliegenden Evidenz der Leitlinien in Bezug auf die vor initialer Konferenz (1. Konsensuskonferenz) der Leitliniengruppe vorbereiteten Schlüsselfragen erstellt. Bei übereinstimmender Beantwortung der Schlüsselfragen mit ausreichend hoher Evidenz wurde eine Leitlinienadaptation geplant. Bei fehlender Übereinstimmung wurde eine De-novo-Recherche, bei fehlender Evidenz eine Beantwortung durch Konsens geplant.
- De-novo Recherche erfolgte zentral [...] im September-Oktober 2015 unter Benutzung von 3 Datenbanken: - Medline über Pubmed, - Cochrane Library (alle Datenbanken),- Embase über Ovid
- Die Bewertung der Literatur erfolgte im September-Oktober 2015 unter Verwendung etablierter Instrumente. Evidenzsynthese und Formulierung der Empfehlungen im Anschluss im Konsensverfahren.

### 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/0).

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

### Sonstige methodische Hinweise

- Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre. Unabhängige Finanzierung und Angaben von Interessenskonflikten.

## Empfehlungen

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

6.34.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2019</b>
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.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2019</b>
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.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>neu 2019</b>
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 bis 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 (Mindestdurchmesser 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

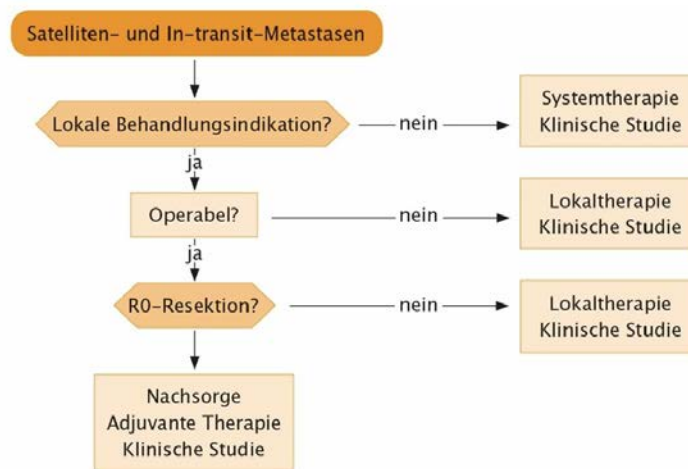


Abbildung 2: Algorithmus bei lokoregionalen Metastasen

## 6.8 Medikamentöse Verfahren bei lokoregionalen Metastasen

6.41.	Konsensbasierte Empfehlung	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.	Evidenzbasierte Empfehlung	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%	

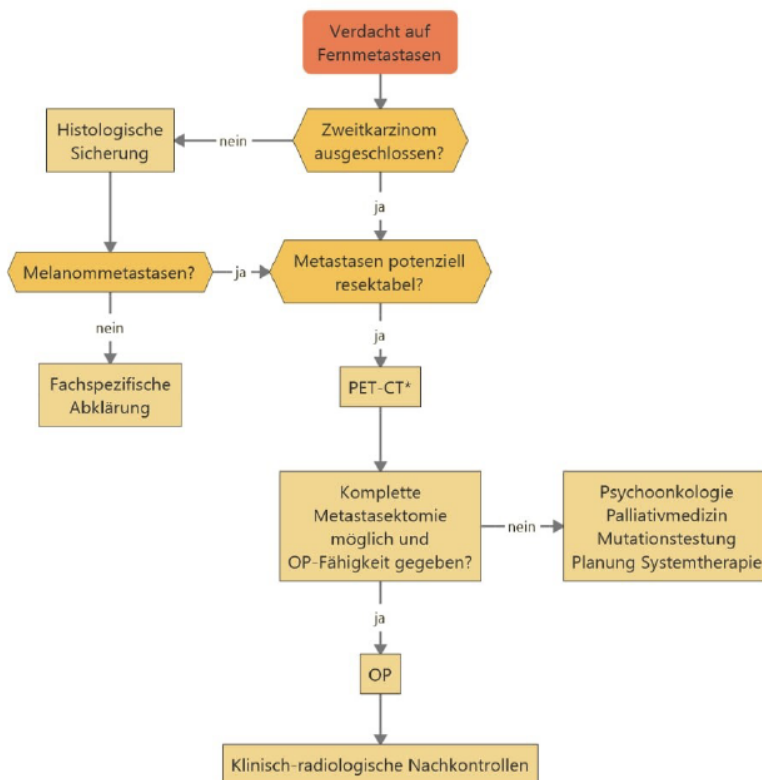
### Referenzen:

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 diphenylprone 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%	

Hintergrundinformationen: (siehe Anhang Abbildung 1)

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 Ansprechrates 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 Ansprechrates (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 Ansprechrates 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>

### 7.6.4 Immuntherapie im Stadium IV

7.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
<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	De-novo-Recherche: [523-527]	
<b>1b</b>		
	Konsensstärke: 96%	

Hintergrundinformationen: (siehe Anhang Abbildung 2)

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 Monochemotherapie 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-Vortherapie, und bei Nachweis der Mutation BRAFV600 auch einer Vortherapie 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 koprimären 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 Therapie-bedingte 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 IIB 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 Gesamtansprechrates 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 IIB, IIC und IVM1a wurde ein anhaltendes Ansprechen bei 25,2% der mit T-VEC behandelten Patienten beobachtet, gegenüber 1,2% unter GM-CSF; die Gesamtansprechrates 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 IIB, IIC 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 Peptidvaccine (gp100:209-217(210M) plus Montanide ISA-51) wurde bei der Kombinationstherapie eine signifikante Erhöhung der Gesamtansprechrates 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 Ansprechrates 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>	<p>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.</p> <p>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.</p>	
	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>	<p>Sowohl unter zielgerichteter Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren sowie unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren können andere Organsysteme von Nebenwirkungen betroffen sein.</p> <p>Insbesondere bei seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen sollte die interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Behandlung erfolgen.</p>	
	Konsensstärke: 88%	

#### 7.6.9.1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

7.28.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>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.</p>	
	Konsensstärke: 90 %	

#### 7.6.9.2. Hepatische Nebenwirkungen

7.29.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	<p>Bei hepatischen Nebenwirkungen unter zielgerichteter Therapie sollen die Therapeutika pausiert werden, bis es zu einem Rückgang der Toxizität auf CTCAE Grad 1 kommt.</p> <p>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.</p>	
	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.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<b>EK</b>	Die Therapie kutaner Nebenwirkungen soll symptombezogen erfolgen.	
	Konsensstärke: 95 %	

### 7.6.9.6. Okuläre Nebenwirkungen

7.33.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<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.	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2018
<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 %	

---

**Seth R et al., 2020 [23].**

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

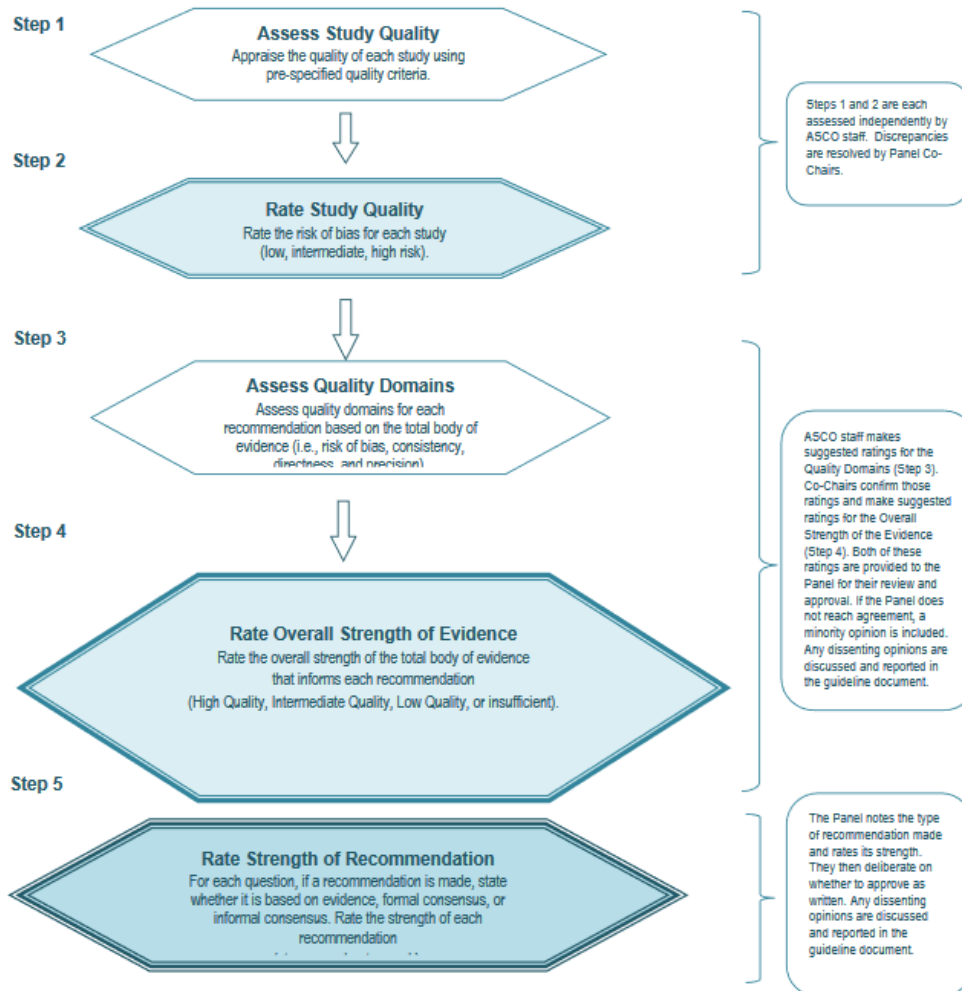
- PubMed and the Cochrane Trial Registry were searched, and articles were selected for inclusion based on the following criteria:
  - Population: patients with any form of melanoma
  - Interventions and comparisons: trials of systemic therapy versus other systemic therapy or observation/ placebo
  -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

## 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>3</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>3</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>72</sup> )
Dabrafenib plus trametinib (3.2)	Dabrafenib 150 mg orally twice daily plus trametinib 2 mg orally once daily (COMBI-v <sup>76</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.

---

## Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [22].

### Cutaneous melanoma: a national clinical guideline

#### Zielsetzung/Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 <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	
<p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).</p> <p>The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.</p> <p>Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.</p>	
<b>R</b>	<p>For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good.</p>
<b>R</b>	<p>For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.</p>

**Recommendations**



### 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.

#### 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>

1+

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>

1+

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>

1+

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.

#### Referenzen

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.

## 3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

### Aldrink J et al., 2020 [12].

What's new in pediatric melanoma: An update from the APSA cancer committee

*Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie für Patienten unter 18 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms wird diese Quelle ergänzend dargestellt.*

#### 2.3. Metastatic disease

##### 2.3.1. Systemic chemotherapy (Table 2)

Prognosis for patients with stage 4 metastatic melanoma has historically been poor, with a median survival of less than one year and a 5-year survival of less than 10% [67–68]. While these statistics have improved with recent current combination therapy, 5-year overall survival for patients with metastatic disease are still reported at 23% [69]. The only two available agents approved for the treatment of metastatic melanoma until recently were dacarbazine (DTIC) and interleukin-2 (IL-2). DTIC has demonstrated some activity against melanoma with reported initial response rates as high as 20%–25%, however, durability was poor with a median response duration between 4 and 6 months, and a median survival time of 9 months with this single agent therapy [70]. IL-2 has been approved for the treatment of metastatic melanoma since 1998, after a report including 270 adult patients

from 8 combined clinical trials showed an objective response rate of 16% and a complete response rate of 6% with a median durability of 8.9 months [52,71]. IL-2 is associated with significant systemic toxicity, and frequently requires intensive care monitoring and support. Other cytologic agents that have been utilized for metastatic melanoma include temozolomide, and paclitaxel with or without carboplatin, but response rates are poor, reaching 20% at best [72–73]. There are limited data describing the use of these agents in pediatric patients.

### 2.3.2. Anti-CTLA4

Recent developments of novel agents for the treatment of metastatic melanoma in adults have provided some reason for optimism. Ipilimumab is a monoclonal antibody directed against a T-cell receptor antigen (CTLA-4) and interferes with T-cell responses to antigen presenting cells. This agent was approved in 2011 by the FDA after the results of a phase III trial demonstrated that patients who received ipilimumab either alone or in combination with glycoprotein peptide (gp100) had a significantly improved OS compared to those who received gp100 alone (10.0 months vs 6.4 months;  $p < 0.001$ ) [74]. A second phase III study of patients with metastatic melanoma was performed comparing dacarbazine plus ipilimumab or dacarbazine plus placebo [75]. Patients receiving ipilimumab demonstrated a superior OS compared to the control group, with a median survival of 11.2 months vs 9.1 months, and a 3-year survival rate of 20.8% vs 12.2%, respectively ( $p < 0.001$ ) [75]. While these results show promise, immune-related side effects occurred in up to 60% of patients in these two trials [74–75]. Diarrhea and skin reactions were the most common events, but severe reactions required treatment with high-dose corticosteroids and were occasionally fatal. Prospective data in children and adolescents regarding CTLA-4 inhibitors are ongoing. A recent phase 1 study demonstrated ipilimumab to be safe in adolescents with unresectable melanoma, and a current phase II study is underway evaluating ipilimumab as single agent or in combination with nivolumab in pediatric patients with recurrent or refractory solid tumors including melanoma [76]. [NCT02304458].

### 2.3.3. BRAF inhibitors

Another pathway that is being targeted in the treatment of metastatic melanoma is the signaling kinase BRAF activating mutation, present in nearly half of patients [77]. Vemurafenib and dabrafenib are agents that specifically inhibit the intracellular signaling by a mutated BRAF [77]. In a phase III trial comparing vemurafenib to dacarbazine in patients with melanoma containing a V600 BRAF mutation, improved OS and progression-free survival (PFS) were seen with vemurafenib at 6 months [78]. Dose modifications were common owing to adverse reactions, occurring in 38%, with most of these reactions skin-related, including cutaneous squamous cell carcinoma followed by arthralgias.

Vemurafenib is currently approved by the FDA for the treatment of metastatic or unresectable melanoma with the BRAF mutation. A phase I clinical trial in children

demonstrated this drug to be safe, and early phase studies are ongoing to determine the tolerability and efficacy in this age group [79].

#### 2.3.4. MEK inhibitors

MEK1 and MEK2 are other targets within the MAP kinase signal transduction pathway that are being targeted for therapy in patients with BRAF-mutated melanoma. Selumetinib was the first selective MEK inhibitor to be evaluated in a clinical trial for patients with metastatic melanoma and produced an objective response rate in patients harboring BRAF mutations, but not in wild-type tumors, highlighting the value of tumor-specific targeted agents for therapy [80]. Trametinib is an inhibitor of MEK1 and MEK2 that was recently shown to be superior to chemotherapy in adults in an open label phase III study with significantly improved PFS (4.8 months versus 1.5 months) and 6-month OS (81% versus 67%) [81]. This agent has been approved by the FDA for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with specific BRAF mutations but is not currently approved for use in children. Pediatric specific phase I testing is in progress.

#### 2.3.5. PD-1 inhibitors

Programmed death (PD) and programmed death ligand (PDL) are proteins expressed on the surface of cells and as such are becoming attractive targets for the treatment of several malignancies including melanoma. PD and PDL inhibitors are a group of checkpoint inhibitors designed to prevent evasion of tumor cells from the body's immune system by blocking the interaction between T-cell PD-1 receptors and tumor PDL-1 ligand [82]. Pembrolizumab and nivolumab have been approved by the FDA for the treatment of adults with unresectable stage III and IV melanoma based upon the results of multiple clinical trials demonstrating their safety and efficacy [83–85]. As with other novel agents, early phase studies in children with advanced malignant melanoma are underway (NCT03407144) [86].

#### 2.3.6. c-KIT inhibitor

KIT mutations occur with an incidence of b10% in adult melanoma most of which are acral or mucosal and are extremely rare in children [87]. The kinase inhibitor imatinib is a targeted c-KIT inhibitor and achieves limited responses in 15%–50% patients with c-kit mutated melanoma [88–89]. Patient selection with specific molecular profiling is mandatory as imatinib is ineffective in patients with non-c-KIT mutated melanoma [90].

#### Referenzen

[52] Wheatley K, Ives N, Hancock B, et al. Does adjuvant interferon-alpha for high-risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2003;29(4):241–52.

[67] Kirkwood JM, Jukic DM, Averbuck BJ, et al. Melanoma in pediatric, adolescent, and young adult patients. *Semin Oncol* 2009;36(5):419–31. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.07.001>.

[68] Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3622–34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.16.3622>.

- [69] <https://cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage>; 2019, Accessed date: 10 June 2019.
- [70] Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004;40(12): 1825–36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.04.030>
- [71] Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2105–16. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.7.2105>.
- [72] Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18(1):158–66. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.158>.
- [73] Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106(2): 375–82. <https://doi.org/10.1002/cncr.21611>.
- [74] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- [75] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364(26):2517–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>.
- [76] 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;86:358–63. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.032>.
- [77] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(9):809–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002011>.
- [78] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103782>.
- [79] Chisholm JC, Suvada J, Dunkel IJ, et al. BRIM-P: A phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, BRAF mutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(5): e26947. <https://doi.org/10.1002/pbc.26947>.
- [80] Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):555–67. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1491>.
- [81] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012;367(2):107–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421>.
- [82] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27(4):450–61. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>.
- [83] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
- [84] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.
- [85] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- [86] A study of pembrolizumab (MK-3475) in pediatric participants with an advanced solid tumor or lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332668>; 2015.
- [87] Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4340–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2984>.
- [88] Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Marino-Enriquez, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3182–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7836>.
- [89] Guo J, Si L, Kong Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2904–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.9275>.
- [90] Wyman K, Atkins MB, Prieto V, et al. Multicenter phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006;106(9):2005–11. <https://doi.org/10.1002/cncr.21834>.

#### 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2021)  
am 04.06.2021**

#	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}s
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.06.2021**

#	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])
	("skin*" [Tiab] OR "cutaneous" [Tiab]) AND ("tumor" [Tiab] OR "tumors" [Tiab] OR "tumour*" [Tiab] OR "carcinoma*" [Tiab] OR "neoplas*" [Tiab] OR "sarcoma*" [Tiab] OR "cancer*" [Tiab] OR "malignant" [Tiab])
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 measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of

#	Suchfrage
	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 ("2016/06/01"[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 Medline (PubMed) am 04.06.2021

#	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 <i>recommendation*[ti]</i> )
6	((#5) AND ("2016/06/01"[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])

## Referenzen

1. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2012 / 7. April 2016 - Ipilimumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-16/2016-04-07\\_Geltende-Fassung\\_Ipilimumab\\_D-014.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-16/2016-04-07_Geltende-Fassung_Ipilimumab_D-014.pdf).
2. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Cobimetinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-205/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Cobimetinib\\_D-196.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-205/2016-06-02_Geltende-Fassung_Cobimetinib_D-196.pdf).
3. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. April 2014 / 16. Juni 2016 - Dabrafenib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-80/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Dabrafenib\\_D-076.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-80/2016-06-16_Geltende-Fassung_Dabrafenib_D-076.pdf).
4. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-184/2016-02-04\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_D-186.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-184/2016-02-04_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_D-186.pdf).
5. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Juni 2014 / 7. April 2016 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-91/2016-04-07\\_Geltende-Fassung\\_Ipilimumab\\_nAWG\\_D-090.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-91/2016-04-07_Geltende-Fassung_Ipilimumab_nAWG_D-090.pdf).
6. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 06. März 2014 - Vemurafenib [online]. Berlin (GER): GBA; 2014. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-79/2014-03-06\\_Geltende-Fassung\\_Vemurafenib\\_D-074.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-79/2014-03-06_Geltende-Fassung_Vemurafenib_D-074.pdf).
7. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 7. Januar 2016 / 15. Dezember 2016 - Nivolumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-176.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-176.pdf).
8. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Talimogen laherparepvec [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-243/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Talimogen-laherparepvec\\_D-237.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-243/2016-12-15_Geltende-Fassung_Talimogen-laherparepvec_D-237.pdf).
9. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 - Trametinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-197/2016-03-17\\_Geltende-Fassung\\_Trametinib\\_D-183.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-197/2016-03-17_Geltende-Fassung_Trametinib_D-183.pdf).



10. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom; in Kombination mit Nivolumab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-373/2018-12-20\\_Geltende-Fassung\\_Ipilimumab-nAWG\\_D-372.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-373/2018-12-20_Geltende-Fassung_Ipilimumab-nAWG_D-372.pdf).
11. **(G-BA) GB.** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. März 2019 - Encorafenib [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-393/2019-03-22\\_Geltende-Fassung\\_Encorafenib\\_D-389.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-393/2019-03-22_Geltende-Fassung_Encorafenib_D-389.pdf).
12. **Aldrink JH, Polites S, Lautz TB, Malek MM, Rhee D, Bruny J, et al.** What's new in pediatric melanoma: an update from the APSA cancer committee. *J Pediatr Surg* 2020;55(9):1714-1721.
13. **Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F.** Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2017;3(3):366-373.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 7. Dezember 2017 / 20. Dezember 2018 - Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab, Neubewertung nach Fristablauf) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 07.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-372/2018-12-20\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-370.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-372/2018-12-20_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-370.pdf).
15. **Hao C, Tian J, Liu H, Li F, Niu H, Zhu B.** Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(26):e7325.
16. **Kim S, Kim HT, Suh HS.** Combination therapy of BRAF inhibitors for advanced melanoma with BRAF V600 mutation: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018;29(3):314-321.
17. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 3.3 [online]. AWMF-Registernummer 032-024OL. 07.2020. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2018. [Zugriff: 07.06.2021]. 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).
18. **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.
19. **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.
20. **Menshaw A, Eltonob AA, Barkat SA, Ghanem A, Mniesy MM, Mohamed I, et al.** Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Melanoma Res* 2018;28(5):371-379.

21. **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>.
22. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous melanoma: a national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 07.06.2021]. (Band 146). URL: <https://www.sign.ac.uk/media/1082/sign146.pdf>.
23. **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.
24. **Xie T, Huang CY, Kang X, Luo JS, Qin XM, Han F.** A network meta-analysis of short and long-term efficacy of targeted therapy with single or double-drug regimens in the treatment of stage III/IV malignant melanoma based on 16 randomized controlled trials. J Cell Biochem 2018;119(1):640-649.
25. **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.
26. **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.

## Anhang

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2020 [17].

Abbildung 1: Übersicht randomisierte Studie zu BRAF-/MEK-Inhibitoren

Studie	Design	Therapie- arme	Patient en (n)	Gesamt- überleben	medianaes progressionsfr eies Überleben	Ansprech- rate*	Mediane Ansprec hdauer
Hauschild et al., 2012 [519]	RCT, open-label	Dabrafenib Dacarbazin	187 63	HR 0,61 (95 % CI 0,25-1,48)	5,1 Monate vs. 2,7 Monate HR 0,30 (95 % CI 0,18-0,51; p < 0,0001)	50 % vs. 7 %	5,5 Monate vs. noch nicht bestimmbar
Flaherty et al., 2012 [520]	RCT, open-label	Trametinib Dacarbazin oder Paclitaxel	214 108	HR 0,54 (95 % CI 0,32-0,92; P < 0,01)	4,8 Monate vs. 1,5 Monate HR 0,45 (95 % CI 0,33-0,63; p < 0,001)	22 % vs. 8 %	5,5 Monate vs. noch nicht bestimmbar
McArthur et al., 2014 [521]	RCT, open-label	Vemurafenib Dacarbazin	337 338	13,6 Monate vs. 9,7 Monate HR 0,70 (95 % CI 0,57-0,87; P=0,0008)	6,9 Monate vs. 1,6 Monate HR 0,38 (95 % CI 0,32-0,46; p < 0,0001)	57% vs. 9%	N/A
Long et al., 2015 [515]	RCT, placebo-controlled	Dabrafenib plus Trametinib Dabrafenib plus Placebo	211 212	25,1 Monate vs. 18,7 Monate HR 0,71 (95 % CI 0,55-0,92; P=0,0107)	11 Monate vs. 8,8 Monate HR 0,67 (95 % CI 0,53-0,84; P = 0,0004)	69% vs. 53%	12,9 Monate vs. 10,6 Monate
Robert et al., 2015 [516]	RCT, open-label	Dabrafenib plus Trametinib Vemurafenib	352 352	Rate nach 12 Monaten: 72 % vs. 65 % HR 0,69 (95 % CI 0,53-0,89; p = 0,005)	11,4 Monate vs. 7,3 Monate HR 0,56 (95 % CI 0,46-0,69; P < 0,001)	64% vs. 51%	13,8 Monate vs. 7,5 Monate
Larkin et al., 2014 [517]	RCT, placebo-controlled	Vemurafenib plus Cobimetinib Vemurafenib plus Placebo	247 248	Rate nach 9 Monaten: 81% vs. 73 % HR 0,65 (95 % CI 0,42-1,00; p = 0,046)	9,9 Monate vs. 6,2 Monate HR 0,51 (95 % CI 0,39-0,68; P < 0,001)	68% vs. 45%	Noch nicht bestimmbar vs. 7,3 Monate
Ascierto et al., 2016 [522]	RCT, placebo-controlled	Vemurafenib plus Cobimetinib	247	22,3 Monate vs. 17,4 Monate HR 0,70 (95 % CI 0,55-0,90; P=0,005)	12,3 Monate vs. 7,2 Monate HR 0,58 (95 % CI 0,46-0,72; P < 0,0001)	68% vs. 45%	13,0 Monate (95% CI 11,1-16,6) vs. 9,2 Monate
Update von Larkin et al., 2014		Vemurafenib plus Placebo	248				

Studie	Design	Therapie- arme	Patient en (n)	Gesamt- überleben	medianaes progressionsfr eies Überleben	Ansprech- rate*	Mediane Ansprec hdauer
							(95% CI 7,5-12,8)

RCT = randomized clinical trial, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, vs. = vs., N/A = not available

\*Ansprechrate: Komplette Remissionen plus partielle Remissionen (= Verkleinerung der Summe der Längsdurchmesser aller messbaren Metastasen um mehr als 30 %). (Hinweis: Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte in der Studie von Chapman et al. durch die Untersucher selbst, nicht verblindet.)

Abbildung 2: Übersicht randomisierte Studien zu Ipilimumab

Studie	Design	Therapiearme	Patienten (n)	Gesamtüberleben (median)	Ansprechrate*	Ansprechdauer
Hodi et al. 2010 [523]	RCT, doppelblind	Ipi + gp100 Ipi gp100	403 137 136	10,0 Monate vs. 10,1 Monate vs. 6,4 Monate, sign., HR 0,68; p < 0,001	5,7 % (n = 23) vs. 11 % (n = 15) vs. 1,5 % (n = 2), sign., p = 0,04	11,5 (5,4-NR) vs. NR (28,1-NR) vs. NR (2,0-NR) Monate therapiebed. Todesfälle: n = 14
Robert et al. 2011 [524]	RCT, doppelblind	Ipi + DTIC Placebo + DTIC	250 252	11,2 Monate (95 % CI 9,4–13,6) vs. 9,1 Monate (95 % CI 7,8–10,5) HR 0,72; p < 0,001	15,2 % vs. 10,3 %, n.s., p = 0,09	19,3 Monate (95 % CI 12,1–26,1) vs. 8,1 Monate (95 % CI 5,19–19,8), p = 0,03
Hersh et al. 2011 [528]	RCT, open label	Ipi Ipi + DTIC	37 35	11,4 Monate (95 % CI 6,1–15,6) vs. 14,3 Monate (95 % CI 10,2–18,8), n.s.	5,4 % (95 % CI 0,7–18,2) vs. 14,3 % (95 % CI 4,8–30,3), n.s.	n = 2 (1,6+/1,85+ Jahre) vs. n = 2 (1,73+/1,76+ Jahre)

RCT = randomized clinical trial, Ipi = Ipilimumab, gp100 = Vakzine, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, vs. = versus, sign. = signifikant, NR = not reached, therapiebed. = therapiebedingte  
 \*Ansprechrate: Komplette Remissionen plus partielle Remissionen (= Verkleinerung der Summe der Längsdurchmesser aller messbaren Metastasen um mehr als 30 %).

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-274**

**Kontaktdaten**

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

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*

*Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

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

Zusammenfassung

Das Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und ist für mehr als 90% aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich. Standard der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, d. h. nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist die systemische Therapie. Diese wird differenziert nach dem Nachweis prädiktiver genetischer Aberrationen:

- BRAF V600-Mutation: BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor, oder Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, präferenziell als Monotherapie oder in der Kombination von einem PD-1 Inhibitor mit einem CTLA4-Inhibitor
- Kein Nachweis einer BRAF V600-Mutation: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, präferenziell als Monotherapie oder in der Kombination von einem PD-1 Inhibitor mit einem CTLA4-Inhibitor

Einen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche gibt es nicht. Die Therapie dieser wenigen Patient\*innen orientiert sich an der Therapie der Erwachsenen.

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in der Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen?

Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor. Es fehlt eine Differenzierung z. B. nach Biologie der Erkrankung oder Vortherapien. Wir begrenzen unsere

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen</p>
<p>Stellungnahme deshalb auf die Erstlinientherapie.</p> <p>In dieser Anfrage wird explizit nach dem Standard bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren gefragt. Als Hintergrund vermuten wir die Zulassung von Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren. Auf der Basis eines Evidenztransfers aus den großen randomisierten Studien bei Erwachsenen gehen wir auch bei den (sehr wenigen) jungen Patient*innen für Ipilimumab gegenüber den anderen zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren von einer geringeren Wirksamkeit bei gleichzeitig höherer Toxizität aus. Da es keinen eigenen Standard für Kinder und Jugendliche in dieser Indikation gibt, orientiert sich die Therapie dieser kleinen Zahl an Patient*innen an der Therapie der Erwachsenen.</p> <p><u>Stand des Wissens</u></p> <p>Das maligne Melanom der Haut ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und 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]:</p> <p><b><i>Abbildung 1: Operative Entfernung von Fernmetastasen</i></b></p>

<b>Kontaktdaten</b>		
<i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i>		
<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i>		
<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i>		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen		
<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 metastasenfrenen 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 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 [3-5].</p> <p>Die zweite Säule der Therapie ist die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren. Hier sind die <i>PD-1</i> Inhibitoren therapeutischer Standard. Die Kombination aus <i>PD-1</i> Inhibitor mit einem <i>CTLA-4</i> Inhibitor steigert die Effizienz, verstärkt aber gleichzeitig auch die (autoimmunologischen) Nebenwirkungen [6, 7].</p>		

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>		
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen</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	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.	
<b>A</b>	Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.	
Level of Evidence	De-novo-Recherche: [515-517]	
<b>1b</b>		
	Konsensstärke: 100%	
<p><b>Abbildung 3: Systemische Therapie bei Patienten mit Immuncheckpoint-Inhibitoren</b></p>		



<b>Kontaktdaten</b>		
<p><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>		
Indikation gemäß Beratungsantrag		
Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen		
<b>7.21.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>modifiziert 2018</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>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.</p> <p>Zudem sind PD-1-Antikörper in der Monotherapie Ipilimumab im Gesamtüberleben überlegen.</p>	
Level of Evidence <b>1b</b>	De-novo-Recherche: [523-527]	
	Konsensstärke: 96%	
<p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung „des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, nach Resektabilität und prädiktiven biologischen Parametern, d. h. dem BRAF-V600-Mutationsstatus (siehe oben)</p>		
<u>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><i>Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)</i></p> <p><i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</i></p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen</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. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30-39, 2015. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690">10.1056/NEJMoa1412690</a></li><li>5. 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. Lancet Oncol 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>6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined nivolumab and ipilimumab monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23-34, 2015. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030">10.1056/NEJMoa1504030</a></li><li>7. 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. Lancet Oncol 17:1558-1568, 2016. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30366-7">10.1016/S1470-2045(16)30366-7</a> Lancet 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></ol>