

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

5. November 2015

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

**Nivolumab**

**veröffentlicht am 15. Oktober 2015**  
**Vorgangsnummer 2015-07-15-D-176**  
**IQWiG Bericht Nr. 331**

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

## 1. Zusammenfassung

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

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
unvorbehandelt	BRAF V600 Mutation nachgewiesen	beträchtlich	Anhaltspunkt		kein	-
	BRAF V600 nicht nachgewiesen	erheblich	Beleg	Männer	beträchtlich	Hinweis
				Frauen	gering	Anhaltspunkt
vorbehandelt		nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt		kein	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Das Verfahren zu Nivolumab ist das erste einer ganzen Reihe von Nutzenbewertungen zu neuen Checkpoint-Inhibitoren aus der Gruppe der Anti-PD1- bzw. PDL1-Antikörpern in der Onkologie.
- Die festgelegten Subgruppen des G-BA sind klinisch relevant. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen nicht in allen Bereichen der Behandlungsrealität. Aus unserer Sicht sinnvolle Vergleichstherapien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Subgruppen		Festlegung G-BA	Vorschlag DGHO
unvorbehandelt	BRAF V600 Mutation nachgewiesen	Vemurafenib	BRAF Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab
	BRAF V600 nicht nachgewiesen	Dacarbazin	Ipilimumab
vorbehandelt		patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin	patientenindividuell, Chemotherapie: Dacarbazin <u>oder</u> Carboplatin/Paclitaxel

- Gegenüber BRAF-Inhibitoren ist nur ein indirekter Vergleich möglich. Solche Vergleiche sind methodisch schwierig und enthalten beim Vorliegen von jeweils nur einer randomisierten Studie große Unsicherheiten.
- Gegenüber Dacarbazin führt Nivolumab zu statistisch signifikanten Verbesserungen bei der medianen Gesamtüberlebenszeit, der Rate von Langzeitüberlebenden, dem progressionsfreien Überleben und der Remissionsrate.
- Gegenüber Ipilimumab führt Nivolumab zu statistisch signifikanten Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben, der Remissionsrate, bei Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe, zu einer niedrigeren Rate schwerer Nebenwirkungen und zu einer niedrigeren Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen.
- Die Daten des Dossiers zu einem Vergleich von Nivolumab versus Carboplatin/Paclitaxel sind unvollständig.
- Der IQWiG-Bericht identifiziert Frauen ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation als Subgruppe mit niedrigerem Zusatznutzen. Diese Subgruppenbildung ist methodisch getriggert, es fehlt die biologische Rationale.

Nivolumab ist ein hochwirksames und gut verträgliches Medikament. Der größte klinische Gewinn liegt vermutlich in einer hohen Rate von Langzeitüberlebenden. Das bisherige Verfahren ist nur teilweise geeignet, den Nutzen angemessen zu erfassen.

## 2. Einleitung

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

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

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

## 3. Stand des Wissens

Das Maligne Melanom war – zusammen mit dem Nierenzellkarzinom - über lange Jahre der einzige solide Tumor, bei dem eine Form der Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. Allerdings war deren Nutzen aufgrund relativ niedriger Wirksamkeit und belastender Nebenwirkungen nicht sehr hoch. Die Behandlungssituation änderte sich grundlegend durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation. Diese Arzneimittel greifen gezielt in die natürliche Regulation des Immunsystems ein. Sie binden an Moleküle der zellulären Interaktion blockieren die Bremse des autologen Immunsystems. Das erste, zugelassene Arzneimittel dieser neuen Gruppe von Medikamenten war der Anti-CTLA4-Rezeptor-Antikörper Ipilimumab. Er wurde 2011 von der EMA für die Zweitlinientherapie, 2013 für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Neuere Antikörper binden an PD-1 bzw. seinen Liganden PD-L1. Nivolumab ist der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper. Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom**

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

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

## **4. Dossier und Bewertung von Nivolumab**

### **4. 1. Nicht-vorbehandelte Patienten, BRAF V600-Mutation positiv**

#### **4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für nicht-vorbehandelte Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Diese Festlegung ist in ihrer Einseitigkeit nicht nachvollziehbar.

BRAF-Inhibitoren sind hoch wirksame Präparate. Sie führen vor allem zu hohen Remissionsraten und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Chemotherapie. Neben Vemurafenib ist Dabrafenib zugelassen und ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Ein Problem der BRAF-Inhibitoren ist die relativ schnelle Resistenzentwicklung. Kombinationstherapien mit MEK Inhibitoren wie Trametinib oder Cometinib steigern die Ansprechraten und die Dauer des progressionsfreien Überlebens [6, 7]. Auch die Kombinationstherapie mit dem von der EMA zugelassenen Trametinib ist eine geeignete, zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

#### **4. 1. 2. Studien**

Publizierte Daten randomisierter Studien von Nivolumab versus BRAF-Inhibitoren liegen nicht vor. Zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Studie CA209-067 geeignet. 31,5% der eingeschlossenen Patienten hatten eine BRAF V600E-Mutation. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].

#### **4. 1. 3. Endpunkte**

##### **4. 1. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Mangels des Vorliegens direkt vergleichender Studien von Nivolumab versus BRAF-Inhibitoren legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs von Daten der Studien CA209-066 (Nivolumab versus Dacarbazin) versus BRIM3 (Vemurafenib versus Dacarbazin) [8] vor. Solche indirekten Vergleiche sind methodisch schwierig und enthalten beim Vorliegen von jeweils nur einer randomisierten Studie große Unsicherheiten.

Für den Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab ist die Studie CA209-067 geeignet. Allerdings enthalten weder das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch die Publikation ausreichend belastbare Daten zur Überlebenszeit. Grund ist die fehlende Reife der Daten.

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

In der Studie CA209-067 führte Nivolumab gegenüber Ipilimumab zu mehr als einer Verdoppelung der Remissionsraten und zu mehr als einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne BRAF V600E Mutation. Das wird auch durch eine zweite, publizierte Studie zum Vergleich der Kombinationstherapie Nivolumab/Ipilimumab versus einer Ipilimumab-Monotherapie bestätigt [9].

#### **4. 1. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome / Nebenwirkungen**

Siehe 4. 2. 3. 3.

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

##### **4. 2. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist Ipilimumab, die Festlegung von Dacarbazin ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Ipilimumab ist wirksamer als Dacarbazin [2] in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation, siehe Tabelle 2. Nur bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie, z. B. einer aktiven Autoimmunerkrankung, sollte sich der behandelnde Arzt für Dacarbazin entscheiden.

##### **4. 2. 2. Studien**

Zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Studie CA209-067 geeignet. 68,5% der eingeschlossenen Patienten hatten keine BRAF V600-Mutation. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3]. Zum Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin ist die Studie CA209-066 geeignet. Sie schloss nur Patienten ohne BRAF V600-Mutation ein.

##### **4. 2. 3. Endpunkte**

###### **4. 2. 3. 1. Überlebenszeit**

Nivolumab führt gegenüber dem alten Therapiestandard Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem Hazard Ratio von 0,42. Von besonderer Bedeutung ist die Nachhaltigkeit der Ergebnisse. Nach 1 Jahr lebten fast drei Viertel der behandelten Patienten mit Nivolumab-Arm. Für den direkten Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab liegen bisher noch keine Auswertungen von Überlebensdaten vor [3]. In dieser Studie war die Überlebenszeit nicht primärer Endpunkt. Da bei der intermediären Auswertung bereits 34,9% der Patienten im Ipilimumab-Arm im weiteren Therapieverlauf mit Pembrolizumab einen anderen, wirksamen Anti-PD1-Antikörper erhielten, kann auch die langfristige Auswertung der Überlebenszeit schwierig werden.

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

Nivolumab führte gegenüber Dacarbazin und gegenüber Ipilimumab zu mehr als einer Verdoppelung der Remissionsraten und zu einer mehr als einer Verdopplung des medianen progressionsfreien Überlebens. Das sind klinisch relevante Verbesserungen.

Die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab war effektiver als die Monotherapie mit Nivolumab, sowohl bei den Remissionsraten als beim progressionsfreien Überleben.

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

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Die Rücklaufquoten auswertbarer Antwortbögen lagen in der Studie CA209-067 zum Vergleich von Nivolumab versus Ipilimumab zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten zwischen 50 und 85,8%. Bei den Symptomen Fatigue, Dyspnoe und Diarrhoe zeigte sich ein statistisch signifikanter, klinisch fraglicher relevanter Vorteil zugunsten von Nivolumab.

In der Studie CA209-066 zum Vergleich von Nivolumab versus Dacarbazin lagen die Rücklaufquoten auswertbarer Fragebögen zwischen zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten zwischen 56,3 und 100%. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### **4. 2. 3. 4. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen von Nivolumab sind Substanzklasseneffekte. In den Studien CA209-066 und CA209-067 traten bei 11,7 bzw. 16,3% der Patienten Nebenwirkungen Grad 3/4 im Nivolumab-Arm gegenüber 17,6% im Dacarbazin- und 27,3% im Ipilimumab-Arm auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen unter Nivolumab waren Diarrhoe (1,0-2,2%), Fatigue (1,3%) und SGOT-Anstieg (1,0). Bei 6,8 bzw. 7,7% der Patienten wurde die Nivolumabtherapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Diese Raten sind niedrig.

#### **4. 3. Vorbehandelte Patienten**

##### **4. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Behandlung festgelegt. Diese Festlegung berücksichtigt die jeweils unterschiedlichen Vortherapien und die Notwendigkeit der Reaktion auf Nebenwirkungen.

Nur formal, aber nicht inhaltlich, nachvollziehbar ist die Reduktion der Chemotherapie auf Dacarbazin als Chemotherapie. Platinderivate und Taxane sind wirksame Zytostatika. Sie werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom empfohlen, eingesetzt und sind in einem realitätsorientierten Verfahren als Vergleichstherapie geeignet [10, 11].

##### **4. 3. 2. Studien**

Mit der Studie CA209-037 liegt eine Phase-III-Studie vor, in der vorbehandelte Patienten zu Nivolumab versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Carboplatin/Paclitaxel) randomisiert wurden. Erste Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

##### **4. 3. 3. Endpunkte**

Die publizierten Ergebnisse beinhalten nur die Remissionsraten, das Dossier nur die Daten zu den Patienten, die Dacarbazin als Chemotherapie erhielten. Diese unvollständigen Daten lassen Wirksamkeit erkennen, sind aber für eine Nutzenbewertung nicht ausreichend.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie wird übernommen.

Aufgrund der fehlenden Weiterentwicklung der im Wesentlichen in den Jahren 2010 und 2011 erarbeiteten Methodik werden wichtige Kriterien der Morbidität nicht erfasst. Das führt in diesem Bericht zu einer Herabstufung des Nutzens von Nivolumab bei Männern ohne Nachweis einer BRAF V600E-Mutation. Im Bericht heißt es: „Aufgrund der Unsicherheit bei der Interpretation der Nebenwirkungen ist eine Abwägung zwischen Nutzen und Schaden nicht möglich. Zudem gibt es auch keine anderen Ergebnisse, die zu einer Abwägung beitragen können, da die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht verwertbar sind.“ Ein solches Vorgehen erscheint in einem offiziellen Bericht recht willkürlich.



Ein weiterer Schwachpunkt des Berichtes ist die rein methodengetriggerte Identifikation der Frauen als Subgruppe mit niedrigerem Zusatznutzen innerhalb der Patienten ohne Nachweis einer BRAF V600-Mutation. Die Studie CA209-066 war nicht auf den Nachweis einer Wirksamkeit von Nivolumab in dieser Subgruppe angelegt. Darüber hinaus fehlt die wissenschaftliche Rationale für einen solchen Unterschied.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne die im Verfahren vorgesehene Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al.: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 364:2517-2526, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Combined Nivolumab and Ipilimumab monotherapie in untreated melanoma. N Engl J Med 373:23-34, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030
4. Robert C, Long GV, Brady B et al.: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 372:320-330, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
5. Robert C, Schachter J, Long GV et al.: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 372:2521-2532, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
6. 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: 10.1056/NEJMoa1408868
7. 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. Lancet 386:444-451, 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 364:2507-2516, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
9. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC et al.: Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med 372:2006-2017, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428



10. Keilholz U et al.: Melanom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom>
11. S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024I\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024I_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf)
12. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al.: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:375-384, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8)

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

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende



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