

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

6. Oktober 2016

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

**Nivolumab (neues Anwendungsgebiet:  
Melanom, in Kombination mit Ipilimumab)**

**veröffentlicht am 15. September 2016**

**Vorgangsnummer 2016-06-15-D-241**

**IQWiG Bericht Nr. 432**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
5. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Das Verfahren zu Nivolumab (Opdivo®) im neuen Anwendungsgebiet ist das vierte Verfahren zu immunologisch wirksamen Arzneimitteln bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Es ist das erste Verfahren zur Kombinationstherapie. 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
nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	beträchtlich	Beleg		nicht belegt	-
	BRAF V600 Wildtyp	beträchtlich	Beleg	Männer	beträchtlich	Hinweis
				Frauen	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
vorbehandelt		beträchtlich	Beleg		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der Zulassung und der frühen Nutzenbewertung sind die dreiarmlige Studie CA209-067 zum Vergleich von Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab vs Nivolumab und die zweiarmlige Studie CA209-069 zum Vergleich Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab.
- Die vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen nicht mehr den aktuellen Leitlinien und auch nicht den bisherigen Festlegungen des G-BA zum Zusatznutzen neuer Arzneimittel beim fortgeschrittenen Melanom im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.
- Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp ist ein Vergleich mit Nivolumab oder Pembrolizumab sinnvoll. Nivolumab war der dritte Arm der Zulassungsstudie CA209-067. Diese Daten stehen für eine frühe Nutzenbewertung zur Verfügung. Die Unterwertigkeit des Ipilimumab-Arms spiegelt sich auch darin, dass 29% der Patienten als Folgetherapie Pembrolizumab erhielten, gegenüber nur 3,5% im Ipilimumab+Nivolumab-Arm. Auch diese Ungleichgewichtigkeit macht eine verlässliche, vergleichende Auswertung der Gesamtüberlebenszeit sehr schwierig.
- Bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist entweder ein Vergleich mit einer Immuntherapie oder mit einer BRAF-MEK-Kombination sinnvoll. Daten zur Immuntherapie bei Patienten mit BRAF V600-Mutation liegen in den Zulassungsstudien vor.
- Der IQWiG-Bericht identifiziert zusätzlich eine geschlechtsspezifische Effektmodifikation, identisch zum vorherigen Verfahren von Nivolumab vs Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom. Diese Subgruppenbildung ist methodisch getriggert. Es fehlt die biologische Rationale, auch im Vergleich mit anderen Indikationen für Nivolumab.

Ipilimumab+Nivolumab ist eine hochwirksame, aber auch mit schweren Nebenwirkungen belastete Kombination. Das jetzige Verfahren der frühen Nutzenbewertung ist nicht geeignet, den Zusatznutzen angemessen zu erfassen.

## 2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2016 werden 25.500 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 67 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 war der Behandlungsanspruch bisher palliativ, die mittlere Überlebenszeit lag vor Einführung der neuen Medikamente 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 Wirkprinzipien mit jeweils mehreren Arzneimitteln zur Verfügung:

- Gezielte Inhibitoren bei BRAF V600 Mutation mit BRAF ± MEK Inhibitoren
  - o Dabrafenib ± Trametinib
  - o Vemurafenib ± Cobimetinib
- Immunologischer Checkpoint-Modulator
  - o Ipilimumab
  - o Nivolumab
  - o Pembrolizumab

### 3. Stand des Wissens

Die Therapie von Patienten mit metastasiertem Melanom hat sich durch die Verfügbarkeit von BRAF- und MEK-Inhibitoren und durch die Einführung von monoklonalen Antikörpern zur immunologischen Checkpoint-Modulation grundlegend geändert [2]. Die Antikörper greifen gezielt in die natürliche Regulation des Immunsystems ein. Sie binden an Moleküle der zellulären Interaktion und 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 war der erste Vertreter der neuen Substanzklasse der Anti-PD-1 Antikörper, es folgte Pembrolizumab. 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	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 [3]		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 <sup>8</sup> p < 0,001
Larkin, 2015 [4]		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 [4]		Ipilimumab 3mg/kg KG	Ipilimumab + Nivolumab	629	19,0 vs 57,6 p < 0,001	2,9 vs 11,5 0,41 p < 0,0001	19,9 vs n.e <sup>1</sup> 0,61 p < 0,0001	54,1 vs 67,7 <sup>9</sup>

Larkin, 2015 [4]		<b>Nivolumab</b>	<b>Ipilimumab + Nivolumab</b>	630	<b>43,7 vs 57,6</b>	<b>6,9 vs 11,5</b> <b>0,74</b> <b>p &lt; 0,05</b>	
Hodi, 2016 [5]		<b>Ipilimumab 3mg/kg KG</b>	<b>Ipilimumab + Nivolumab</b>	142	<b>8,5 vs 55,8</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>3,0 vs n.e</b> <b>0,36</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>n.e vs n.e<sup>11</sup></b> <b>0,74</b> <b>p = 0,26</b>
Robert, 2015 [6]		<b>Ipilimumab</b>	<b>Pembrolizumab alle 2 Wochen</b>	557	<b>11,9 vs 33,7</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>2,8 vs 5,5</b> <b>0,16</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>58,2 vs 74,1</b> <b>0,63</b> <b>p = 0,0005</b>
Robert, 2015 [6]		<b>Ipilimumab</b>	<b>Pembrolizumab alle 3 Wochen</b>	555	<b>11,9 vs 32,9</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>2,8 vs 4,1</b> <b>0,16</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>58,2 vs 68,4</b> <b>0,69</b> <b>p = 0,0036</b>

<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, in %; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>8</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; <sup>9</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; <sup>10</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; <sup>11</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

#### 4. Dossier und Bewertung von Nivolumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für nicht-vorbehandelte Patienten mit Nachweis einer BRAF V600-Mutation wurde Vemurafenib, für Patienten mit BRAF-Wildtyp wurde Ipilimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Diese Festlegungen entsprechen nicht mehr den aktuellen Leitlinien [2], siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Subgruppen		Festlegung G-BA	Vorschlag DGHO
nicht vorbehandelt	BRAF V600 Mutation	Vemurafenib	BRAF Inhibitor <u>oder</u> BRAF + MEK Inhibitor <u>oder</u> Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab
	BRAF V600 Wildtyp	Ipilimumab	Ipilimumab <u>oder</u> Nivolumab <u>oder</u> Pembrolizumab
Vorbehandelt		patientenindividuell	patientenindividuell

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 [7, 8, 9]. Auch die Kombination mit den von der EMA zugelassenen MEK-Inhibitoren Cobimetinib oder Trametinib ist eine geeignete, zweckmäßige Vergleichstherapie. Für beide Kombinationstherapien wurde vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie festgestellt.

Checkpoint-Modulatoren sind für die Erstlinientherapie des metastasierten Melanoms zugelassen, unabhängig vom BRAF-Status. Ipilimumab wird in Leitlinien empfohlen. Aufgrund ihrer Überlegenheit bei geringerer Nebenwirkungsrate sind Nivolumab oder Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie besser als Ipilimumab bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF V600-Mutation geeignet. Für beide Anti-PD-1 Antikörper wurde vom G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Ipilimumab festgestellt.

In den aktuellen deutschen Leitlinien [2] wird bei Patienten mit BRAF V600-Mutation entweder eine BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie oder eine Immuntherapie vorgeschlagen. Die Wahl der Therapie erfolgt patientenindividuell. Insbesondere bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und niedriger Tumorlast erscheint eine Immuntherapie in der ersten Linie sinnvoll, während bei symptomatischen Patienten mit hoher Tumorlast eine BRAF- plus MEK-Inhibitor schneller zur Linderung der Symptome führt.

#### 4. 2. Studien

Publizierte Daten randomisierter Studien von Ipilimumab+Nivolumab versus BRAF-Inhibitoren liegen nicht vor. Zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Ipilimumab oder Nivolumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist die Studie CA209-067 (Checkmate 067) geeignet. Diese Studie war dreiarstig. Dritter Arm war die Monotherapie mit Nivolumab. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. 31,5% der eingeschlossenen Patienten hatten eine BRAF V600-Mutation. Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

Zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Ipilimumab bei Patienten mit BRAF V600-Mutation ist auch die Studie CA209-069 (Checkmate 069) geeignet. 23% der eingeschlossenen Patienten hatten eine BRAF V600-Mutation. Primärer Endpunkt war die Ansprechraten. Ergebnisse wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

#### 4. 3. Endpunkte

##### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Überlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. In der Studie CA209-067 führte Ipilimumab+Nivolumab gegenüber Ipilimumab zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einem Hazard Ratio von 0,61. Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp lag der Hazard Ratio bei 0,65. Einschränkend ist anzumerken, dass die Zahl der Patienten mit Folgetherapien zum Datenschnitt vom 17. 2. 2015 im Ipilimumab-Arm doppelt so hoch wie im Ipilimumab+Nivolumab-Arm lag (61,3 vs 30,9%). Insbesondere erhielten mehr Patienten eine Therapie mit Pembrolizumab (29,2 vs 3,5%). Dieses große Ungleichgewicht führt zu einer Unterschätzung des Einflusses der Kombination auf die Gesamtüberlebenszeit.

Getrennte Auswirkungen zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Nivolumab liegen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor.

##### 4. 3. 2. Morbidität

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

Ipilimumab+Nivolumab führte gegenüber Ipilimumab zu mehr als einer Verdopplung der Remission und zu einer vierfach längeren, medianen, progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,41). Das sind klinisch relevante Verbesserungen.

Auch gegenüber Nivolumab führte Ipilimumab+Nivolumab zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Detaillierte Berechnungen liegen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor.

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

Für die Beurteilung der Lebensqualität und direkt patientenberichteter Endpunkte wurde in der Studie CA209-067 der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 verwandt. Die Rücklaufquoten auswertbarer Antwortbögen zum Vergleich von Ipilimumab+Nivolumab versus Ipilimumab lagen zu den unterschiedlichen Analysezeitpunkten zwischen 60 und 75%. Insgesamt zeigen sich wenige Unterschiede, insbesondere keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Studienarmen bei Rollenfunktion, sozialer und emotionaler Funktion. Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerz ergab sich ein Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie.

#### 4. 3. 3 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der Immuntherapie. Schwere Nebenwirkungen und SUE aus der Studie CA209-067 sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Nebenwirkungen CTCAE Grad 3/4**

Nebenwirkung	Ipilimumab	Ipilimumab+Nivolumab	Nivolumab
alle	55,6	68,7	43,5
Therapie-assoziiert	27,3	55,0	16,3
Diarrhoe	6,1	9,3	2,2
Fatigue	1,0	4,2	1,3
Exanthem	1,9	4,8	0,6
Colitis	8,7	7,7	0,6
Erbrechen	0,3	2,6	0,3
GOT Anstieg	1,6	8,3	1,3

Schwere Nebenwirkungen traten doppelt so häufig im Kombinationsarm wie im Ipilimumab-Arm und dreimal häufiger als im Nivolumab-Arm auf.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die vom G-BA festgelegte Subgruppenbildung und die zweckmäßigen Vergleichstherapien werden übernommen.

Wie im Bericht zur Nivolumab-Monotherapie wird ein niedrigerer Zusatznutzen für Frauen mit BRAF-Wildtyp als für Männer errechnet. Es fehlt weiterhin die Rationale. Auch die aus den jetzt 5 Verfahren zu Nivolumab berechneten Effektmodifikationen in den IQWiG Berichten ergeben kein Muster für einen geschlechtsspezifischen Effekt der Wirksamkeit von Nivolumab, siehe Tabelle 5.

**Tabelle 5: Effektmodifikationen in Verfahren zu Nivolumab**

Indikation	Therapie	Parameter	Beschreibung
Melanom	Nivolumab	Geschlecht	höherer Zusatznutzen für Männer
NSCLC, Nicht-Plattenepithelkarzinom	Nivolumab	Alter	höherer Zusatznutzen für <75 Jahre
NSCLC, Plattenepithelkarzinom	Nivolumab	-	
Nierenzellkarzinom	Nivolumab	MSKCC Score	höherer Zusatznutzen für günstigen Score
Melanom	Nivolumab + Ipilimumab	Geschlecht	höherer Zusatznutzen für Männer

Da in den beiden Melanom-Verfahren derselbe Ipilimumab-Arm als Vergleich genutzt werden, kann auch eine bisher nicht identifizierte Ungleichgewichtigkeit in diesem Arm als Ursache der Effektmodifikation zuungunsten der Frauen diskutiert werden.

Etwas verwunderlich ist, dass die sehr große Ungleichgewichtigkeit in den Folgetherapien zugunsten des Ipilimumab-Arms in der Studie CA209-067 nicht in die Schlussfolgerungen des Berichtes eingeflossen ist.

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

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Verfahren zur Kombinationstherapie von Ipilimumab+Nivolumab wurde in einer Phase des Umbruchs in der Therapie des Melanoms gestartet. Die Nutzenbewertung beruht auf zwei Studien. Die größere Studie war dreiarmlig und verglich Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab vs Nivolumab. Die kleinere Studie verglich Ipilimumab vs Ipilimumab+Nivolumab.

Die vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien entsprechen nicht mehr den aktuellen Leitlinien und auch nicht mehr den Festlegungen der frühen Nutzenbewertungen des G-BA im Rahmen des AMNOG.

Bei Patienten mit BRAF-Wildtyp sind Nivolumab und Pembrolizumab wirksamer als Ipilimumab und besser verträglich. Der Vergleichsarm mit Nivolumab-Monotherapie aus der Zulassungsstudie wurde in die Nutzenbewertung nicht mit einbezogen.

Bei Patienten mit BRAF V600-Mutation wird in den Leitlinien entweder eine gezielte Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitor oder eine Immuntherapie empfohlen. Stattdessen wurde vom G-BA nur die Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Für vorbehandelte Patienten liegt keine separate Studie vor. Die Zulassung der EMA umfasst auch vorbehandelte Patienten.

Der größte Gewinn von Ipilimumab+Nivolumab liegt wahrscheinlich in der höheren Rate von Langzeitüberlebenden. Dafür sind längere Nachbeobachtungszeiten erforderlich. Gegen die Hoffnung auf längeres, rezidivfreies Überleben sind die belastenden Nebenwirkungen im Einzelfall abzuwägen. Unklar ist, ob eine Kombinationsimmuntherapie einer konsequent sequenziellen Immuntherapie überlegen ist.



## 6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. S3 Leitlinie Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-024OL.html>
3. 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
4. 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
5. 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 Sep 9, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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: 10.1056/NEJMoa1412690

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

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Lüttner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand