

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Nivolumab (Melanom, adjuvante Behandlung), Nr. 684, A18-53, Version 1.0, Stand: 29.11.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Inzidenz des malignen Melanoms (MM) stieg in verschiedenen europäischen Ländern, ebenso wie in Deutschland, über die letzten Jahrzehnte stark an (1). In Deutschland traten im Jahr 2013 20.042 Neuerkrankungen auf, 3042 Menschen starben an einem Melanom (2). Die komplette operative Entfernung bewirkt bei einem großen Teil der Patienten eine definitive Heilung der Erkrankung.</p> <p>Anders als in Frühstadien des MM ist die Prognose in fortgeschrittenen Stadien auch nach kompletter Resektion und ggf. Lymphadenektomie ungünstig. Für Patienten mit Lymphknotenbefall im Stadium IIIA, IIIB und IIIC wird ein rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) nach fünf Jahren von etwa 63 %, 32 % und 11 % berichtet (3).</p> <p>Mit dem Ziel, die Prognose zu verbessern, wurden für Patienten im Stadium III und im resektablen Stadium IV adjuvante Therapien entwickelt. Interferon alfa war lange Zeit der einzige in Deutschland zugelassene Wirkstoff, der zu einer signifikanten Verlängerung des RFS führte. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) wurde jedoch nur in einem Teil der klinischen Studien nachgewiesen. Da der geringen Wirksamkeit eine erhebliche Toxizität gegenübersteht, wird in deutschen (1) und europäischen Leitlinien (4) für Interferon alfa jedoch nur noch eine relative Indikation gesehen.</p> <p>Ab 2011 haben sich die Standards der systemischen medikamentösen Therapie des MM grundlegend geändert. Bei metastasierten Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation werden die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib eingesetzt und gegebenenfalls mit einem MEK-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Inhibitor (Cobimetinib bzw. Trametinib) kombiniert. Gegenüber einer Chemotherapie zeigen sie eine höhere Wirksamkeit und Verlängerung des OS. Langzeitremissionen bleiben aber auch unter diesen Therapien selten.</p> <p>Die Checkpoint-Inhibitoren Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab führen in der metastasierten Situation ebenfalls zu einer Verlängerung des OS und Verbesserung des Langzeitüberlebens. Nivolumab ist gegenüber Ipilimumab hinsichtlich einer Verlängerung des OS und des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) bei deutlich geringerer Toxizität überlegen (5).</p> <p>Nivolumab wurde am 30. Juli 2018 von der Europäischen Kommission (EC) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p data-bbox="161 507 286 611">IQWiG Dossier- bewertung, S. 3</p> <p data-bbox="161 783 286 887">IQWiG Dossier- bewertung, S. 18–19</p>	<p data-bbox="327 496 875 523"><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <table border="1" data-bbox="327 576 1205 738"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 576 768 616">Indikation</th> <th data-bbox="768 576 1205 616">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 616 768 738">adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen</td> <td data-bbox="768 616 1205 738">beobachtendes Abwarten^b</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="327 746 1193 802">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p data-bbox="327 807 1193 887">b: Der G-BA spezifiziert nicht die ZVT „beobachtendes Abwarten“. Zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der vorliegenden Bewertung siehe Abschnitt 2.3.2.1.</p> <p data-bbox="327 914 1205 1042">Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT „beobachtendes Abwarten“ zu, da die im Folgenden genannten, möglichen Alternativen zu Beginn des Verfahrens nicht überlegen oder nicht zugelassen waren:</p> <ol data-bbox="327 1066 1205 1382" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="327 1066 1205 1265">1. Interferon ist zwar zugelassen und verlängert auch das RFS, die Daten zum OS sind jedoch inkonsistent. In der Zusammenschau besteht nur eine geringe Verlängerung des OS bei schlechter Verträglichkeit (6). Nach der deutschen S3-Leitlinie soll Interferon alfa als adjuvante Therapie in Stadien IIB/C und IIIA–C angeboten werden (1). <li data-bbox="327 1286 1205 1382">2. Dabrafenib/Trametinib ist von der EC für BRAF-V600-mutierte Patienten erst seit August 2018 zugelassen und kam daher für dieses Verfahren nicht in Betracht (7-13). 	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	beobachtendes Abwarten ^b	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen	beobachtendes Abwarten ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3. Ipilimumab ist in den USA wegen eines signifikanten Vorteils hinsichtlich OS im Vergleich zur Beobachtung zugelassen und käme aus klinischer Sicht als Komparator für Patienten in gutem Allgemeinzustand infrage. In Europa hat Ipilimumab jedoch wegen hoher Toxizität keine Zulassung für die adjuvante Therapie und ist daher nur als Brückenkomparator geeignet.</p> <p>Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ist „beobachtendes Abwarten“ jedoch nur für einen Teil der Patienten eine geeignete Option.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 11</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Das IQWiG identifizierte für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte daher einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der ZVT über den Brückenkomparator Ipilimumab vor.</p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p><u>Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab)</u></p> <p>In der noch laufenden randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, Phase-III-Studie CA209-238 wurden erwachsene Patienten untersucht, bei denen ein Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV vollständig reseziert wurde und die somit frei von Erkrankung waren sowie einen ECOG-Status 0 oder 1 hatten. Jeweils 453 Patienten wurden in den Nivolumab- oder in den Ipilimumab-Arm randomisiert.</p> <p>Somit liegen für die Studie CA209-238 keine Daten für Patienten mit dem Krankheitsstadium IIIA vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studie CA184-029 (Ipilimumab vs. Placebo)</u></p> <p>In der noch laufenden, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie CA184-029 wurde Ipilimumab im Vergleich zu Placebo untersucht. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen ein Melanom im Stadium</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIIA mit Metastasen > 1 mm, • IIIB oder • IIIC ohne In-transit-Metastasen <p>vollständig reseziert wurde und die als frei von der Erkrankung galten (ECOG-Status 0 oder 1). In der Studie wurden 457 Patientinnen und Patienten im Ipilimumab-Arm und 476 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Somit liegen für die Studie CA184-029 keine Daten zum Krankheitsstadium IV vor.</p> <p>Das IQWiG sieht insbesondere das Fehlen von Daten zum Krankheitsstadium IV, also zu Patienten mit resezierten Fernmetastasen in der Studie CA184-029 als kritisch an, da deshalb für die ZVT keine Daten zu Patienten mit Fernmetastasen vorliegen. Der pU legt auch keine Daten vor, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf fernmetastasierte Erkrankungsstadien belegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 32–36, Tab.16, 17</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Mortalität</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <p>Studie CA209-238: für diese Studie sind keine Daten zur OS berichtet.</p> <p><u>Studie CA184-029:</u></p> <p>Die als Brückenkomparator für Patienten im Stadium IIIB und IIIC herangezogene CA184-029-Studie zeigte für Ipilimumab gegenüber Placebo einen Vorteil im OS nach fünf Jahren von 11 % (65,4 % (95 % Konfidenzintervall (CI) 60,8–69,6) vs. 54,4 % (95 % CI 49,7–58,9); HR 0,72 (95,1 % CI 0,58–0,88); p = 0,001) (14).</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Rezidive</u></p> <p>Studie CA209-238:</p> <p>Im Nivolumab-Arm traten Rezidive seltener auf als im Ipilimumab-Arm: n = 135 (36,7 %) vs. n = 174 (47,5 %); RR (relatives Risiko) (95 % CI) und p-Wert wegen fehlender Einzelkomponenten (lokale, regionale sowie Fernrezidive bzw. Metastasen und Tod wegen jeglicher Ursache) nicht interpretierbar.</p> <p>Studie CA184-029 – Datenschnitt 17.12.2013:</p> <p>Im Placebo-Arm traten Rezidive häufiger auf als im Ipilimumab-Arm: n = 258 (66,5 %) vs. n = 200 (53,1 %); RR (95 % CI) und p-Wert wegen fehlender Einzelkomponenten nicht interpretierbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4 S. 131, Tab. 4-39, 4-40</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 32–36, Tab. 16, 17</p>	<p>Studie CA184-029 – Datenschnitt 13.05.2016:</p> <p>Im Placebo-Arm traten Rezidive häufiger auf als im Ipilimumab-Arm: n = 269 (69,3 %) vs. n = 218 (57,8 %); RR (95 % CI) und p-Wert wegen fehlender Einzelkomponenten nicht interpretierbar.</p> <p>Rezidivfreies Überleben (RFS)</p> <p>Zwei-Jahres-RFS (95 % CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CA209-238 Nivolumab: 62,6 % (57,9–67,0), Ipilimumab: 50,2 % (45,3–54,8) • Studie CA184-029 Ipilimumab: 52,1 % (47,34–56,62), Placebo: 43,9 % (39,36–48,36) <p>Fünf-Jahres-RFS (95 % CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CA184-029 Ipilimumab: 40,8 % (36,03–45,59), Placebo: 30,3 % (26,00–34,63) <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><u>Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)</u></p> <p>Verwertbare Daten für einen Vergleich liegen nicht vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben in Studien CA209-238 und CA184-029. <p>Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CA209-238 Nivolumab: n = 72 (19,7 %), Ipilimumab: n = 169 (46,2 %) • Studie CA184-029 Placebo: n = 192 (26,4 %), Ipilimumab: n = 205 (55,0 %) <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE) (CTCAE Grad 3–4) (15)</u></p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Angaben in Studien CA209-238 und CA184-029. <p>Patienten mit Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie CA209-238 Nivolumab: n = 108 (29,5 %), Ipilimumab: n = 225 (61,5 %) • Studie CA184-029 Placebo: n = 102 (26,4 %), Ipilimumab: n = 205 (55,0 %) <p>Schwere UE (CTCAE Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE (15)) wurden nicht mitgeteilt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)</u> Es liegen keine verwertbaren Daten vor.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 39–41, S. 24–25, 63</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der pU legt keine Daten vor, die die Übertragbarkeit von Ergebnissen zu Krankheitsstadien ohne Fernmetastasen auf Erkrankungsstadien mit Fernmetastasen belegen. Demzufolge sind nach Auffassung des IQWiG die jeweiligen Gesamtpopulationen nicht vergleichbar und für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht geeignet.</p> <p>Zu den jeweiligen Gesamtpopulationen legt der pU zusätzlich für den adjustierten indirekten Vergleich Auswertungen vor, in die ausschließlich Patienten in Krankheitsstadien IIIB und IIIC – also den überlappenden Krankheitsstadien – eingeschlossen wurden. Sämtliche Ergebnisse der Bewertung beziehen sich somit auf die Teilpopulation mit Krankheitsstadien IIIB und IIIC. Für diese Teilpopulation liegen aber keine Angaben zu Patientencharakteristika vor, die für die Bewertung der Ähnlichkeit zwischen den Studien notwendig gewesen wären. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass zwischen den herangezogenen Teilpopulationen der jeweiligen Studien Unterschiede bestehen.</p> <p>Zudem bestehen Unterschiede bei der Studiendauer der herangezogenen Datenschnitte sowie der Anwendungsdauer des Brückenkomparators.</p> <p>Aus diesen Gründen ist für das IQWiG ein Zusatznutzen für Nivolumab in der adjuvanten Therapie im Vergleich zu der ZVT „beobachtendes Abwarten“ nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Ansicht der AkdÄ ist die Kritik des IQWiG nachvollziehbar, jedoch nicht die daraus resultierende Bewertung:</p> <p>In der Studie CA184-029 wird ein hoch signifikanter Überlebensvorteil für Ipilimumab gegenüber Placebo gezeigt. Die Hazard Ratios für die verschiedenen Tumorstadien sind zwar relativ heterogen, die Heterogenität ist aber noch mit einer Zufallsschwankung vereinbar. Ein Trend für eine bessere Wirksamkeit zeigt sich bei den am weitesten fortgeschrittenen Stadien (deutlich beim RFS sichtbar, aber auch beim OS). Bei einem Vergleich unter Verzicht auf das Subkollektiv im Stadium IIIA wäre der Effekt sogar größer als im Gesamtkollektiv.</p> <p>In der Bewertung des IQWiG wird weiterhin angeführt, dass der in der Studie gemessene Effekt auf das OS aufgrund der Verfügbarkeit von Zweitlinientherapien geringer ausfallen würde. Dies berücksichtigt jedoch nicht, dass es hier um Therapiestrategien geht, deren Ziel eine Heilung des MM ist. In diesem Kontext ist das OS als Surrogat für die Rate an Langzeitüberleben zu sehen.</p> <p>Hinsichtlich des rezidivfreien Langzeitüberlebens nach Immuntherapie liegen keine Daten vor, die für einen Therapieaufschub bis zur manifesten Metastasierung an Stelle einer adjuvanten Therapie sprechen. Ohne adjuvante Behandlung oder mit bisherigen adjuvanten medikamentösen Therapien kommt es jedoch bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von drei Jahren zu einem Rezidiv (3). Das für jede adjuvante Therapie bestehende Risiko einer Überbehandlung ist angesichts der Prognose moderat und akzeptabel.</p> <p>In der Studie CA209-238 werden Daten zur Mortalität nicht vorgelegt. Aus den Publikationen ergibt sich für Nivolumab im Vergleich</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Ipilimumab ein besseres RFS und eine niedrigere Toxizität. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Nivolumab mindestens so gut sein wird wie unter Ipilimumab, möglicherweise sogar besser. Hierfür spricht auch die für die adjuvante Therapie des Melanoms beschriebene Assoziation von OS und RFS (Melanomstadien II-III) (16).</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Nivolumab in Bezug auf den Endpunkt Mortalität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der ZVT „beobachtendes Abwarten“.</p> <p><u>Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Aufgrund des indirekten Vergleichs kann das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifiziert werden. Dies gilt für den Zusatznutzen ebenso wie für den Schaden. Das Ausmaß eines Schadens lässt sich aus dem indirekten Vergleich (Brückenkomparator mit erheblicher Toxizität) nicht abschätzen. Vergleiche von Nivolumab mit Placebo aus anderen Studien liegen nicht vor. Die Toxizität von Nivolumab ist aber deutlich geringer als die von Ipilimumab und ist aus Sicht der AkdÄ in der zu bewertenden Indikation akzeptabel.</p>	
	<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Infolge der unterschiedlichen Einbeziehung der Stadien IIIA und IV ist die methodische Aussagekraft eines Vergleichs beschränkt. Diese machen aber in beiden Studien nur etwa 20 % der Gesamtkollektive aus, sodass nach Auffassung der AkdÄ eine aussagekräftige Auswertung der Stadien IIIB und IIIC möglich gewesen wäre. Warum dies nicht erfolgte, lässt sich anhand der vorgelegten Daten nicht nachvollziehen. Unklar bleibt zudem, warum keine vergleichenden Toxizitätsdaten eingereicht wurden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die als Brückenkomparator für Patienten im Stadium III heranzuziehende Studie CA184-029 zeigte – bei allerdings erheblicher Toxizität – bereits für Ipilimumab gegenüber Placebo einen Vorteil im OS nach fünf Jahren von 11 % und einen RFS-Vorteil von 10,5 %.</p> <p>Der Vergleich von Nivolumab gegenüber Ipilimumab in der Studie CA209-238 ergab im Gesamtkollektiv bei noch kurzer Nachbeobachtung für Nivolumab einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des Endpunktes RFS bei deutlich geringerer, wenn auch nicht unerheblicher Toxizität.</p> <p>Das Ausmaß des berichteten Unterschieds im OS in der Studie CA184-029 verbunden mit dem Ausmaß des Unterschieds im RFS und der geringeren Toxizität erhöht zudem die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens, auch wenn dieser derzeit nicht quantifizierbar ist.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt für Nivolumab im Vergleich zur ZVT „beobachtendes Abwarten“ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Diagnose, Therapie und Nachsorge des Melanoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_I_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf (letzter Zugriff: 10. Dezember 2018). AWMF-Register-Nummer: 32/024OL. Langversion 3.1, Stand: Juli 2018.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Kapitel2_Epidemiologie.pdf;jsessionid=316B9FEE1259A440286F139AA6662428.2_cid298?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 28. September 2018). Berlin, Stand: November 2016.
3. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al.: Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3042-3047.
4. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N et al.: Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v126-132.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al.: Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356.
6. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S et al.: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 6: CD008955.
7. European Medicines Agency (EMA): Mekinist® - Trametinib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/mekinist-h-c-2643-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 26. Juli 2018.
8. European Medicines Agency (EMA): Tafinlar® - Dabrafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 20. Dezember 2018). Procedure No. EMEA/H/C/WS1274; EMA/550929/2019. London, 26. Juli 2018.
9. Tafinlar®: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h865.htm>. Letzter Zugriff: 20. Dezember 2018.
10. Mekinist®: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h931.htm>. Letzter Zugriff: 20. Dezember 2018.
11. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D et al.: Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with Resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 3441–3449.
12. Schuchter LM: Adjuvant melanoma therapy - head-spinning progress. *N Engl J Med* 2017; 377: 1888-1890.
13. Long GV, Hauschild A, Santinami M et al.: Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813-1823.

14. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al.: Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-1855.
15. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Krebsregister Baden-Württemberg: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse – Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.0, 27. Mai 2016.
16. Suci S, Eggermont AMM, Lorigan P et al.: Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 87-96.