

IQWiG-Berichte – Nr. 734

Trametinib (Melanom) –

Addendum zum Auftrag A18-60

Addendum

Auftrag: G19-06
Version: 1.0
Stand: 01.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Trametinib (Melanom) – Addendum zum Auftrag A18-60

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.02.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt
- Min Ripoll

Schlagwörter: Trametinib, Dabrafenib, Melanom, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Trametinib, Dabrafenib, Melanoma, Health, Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	2
2.2 Bewertung der neu vorgelegten Berechnung.....	4
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Primärtumor, Lymphknotenbefall, Metastasen

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-60 (Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Trametinib ist unter anderem in Kombination mit Dabrafenib angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion [2,3]. Auf diese Indikation bezieht sich das vorliegende Addendum.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Trametinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 23.01.2019 [4] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [5].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Dabei soll beurteilt werden, ob unter deren Berücksichtigung eine präzisere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenüber den im Dossier vorgebrachten Auswertungen möglich ist.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Dossier des pU sind Angaben zur Anzahl erwachsener GKV-Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion enthalten (748 bis 820 Patientinnen und Patienten) [5]. In der Dossierbewertung des IQWiG wurde die Berechnung des pU als nur teilweise nachvollziehbar bewertet [1]. Außerdem enthielt die Bewertung den Hinweis, dass sich auf Grundlage der Angaben aus der Dossierbewertung zu Nivolumab aus dem Jahr 2018 [6] eine höhere Patientenzahl für die GKV-Zielpopulation ermitteln lässt (1196 bis 1592 Patientinnen und Patienten).

In seiner schriftlichen Stellungnahme bekräftigt der pU das eigene Vorgehen aus dem Dossier [1,5] und nimmt auf Grundlage einer neuen Quelle [7], die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vorlag, eine Anpassung seiner Berechnung vor.

Nachfolgend wird zunächst die Argumentation und Berechnung des pU beschrieben. Anschließend erfolgt die Bewertung der Angaben.

Beschreibung der neu vorgelegten Berechnung

Die in der Stellungnahme des pU beschriebene Berechnung entspricht weitgehend derjenigen im Dossier [1,5]. So berücksichtigt er bei seiner Berechnung weiterhin

- neu erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium III aufweisen (Patientengruppe 1) und
- in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten, die bei Primärdiagnose Stadium I oder II aufwiesen und im Referenzjahr eine Progression ins Stadium III erleiden (Patientengruppe 2).

Patientengruppe 1

1) Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom

Der pU geht – wie im Dossier zu Trametinib [1,5] – von einer Anzahl von 21 900 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit malignem Melanom aus, was der Prognose des Zentrums für Krebsregisterdaten für das Jahr 2018 über alle Altersgruppen entspricht [8].

2) Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium III

Zur Bestimmung der erwarteten Stadienverteilung bei Neuerkrankungen zieht der pU erneut die Publikation Schoffer et al. 2016 heran [9]. Somit geht er davon aus, dass sich 9,4 % der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Stadium III gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (auf Grundlage der 6. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren) befinden.

Dagegen wurde für diesen Anteil im Dossier zu Nivolumab aus dem Jahr 2018 ein Wert von 12,9 % angenommen [6,10]. Der pU argumentiert, dass er diesen nicht heranziehen kann, da er

auf einem nicht öffentlichen Gutachten auf Grundlage von Daten des Zentralregisters Malignes Melanom beruht.

3) Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom in Stadium III

Auch im 3. Schritt der Berechnung nimmt der pU keine Anpassung seines ursprünglichen Vorgehens vor. Demnach geht er weiterhin

- von einer Verteilung der Substadien auf Basis von einer Auswertung des Tumorregisters München für die Jahre 1998 bis 2012 (IIIA: 31,1 %, IIIB: 44,5 %, IIIC: 24,4 %) und
- von Anteilen zu resezierbaren Tumoren in diesen Substadien laut der Angaben aus einem früheren Dossier aus (IIIA: 98,2 %, IIIB: 99,0 %, IIIC: 94,6 %), die auf Daten der Krebsregisterdatenbank Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) aus den USA beruhen [1,5].

Der pU erwartet demnach weiterhin für Patientengruppe 1 eine Anzahl von 2011 Patientinnen und Patienten.

Patientengruppe 2

Zur Quantifizierung der Anzahl der Patientengruppe 2 stützt sich der pU – wie bereits im Dossier [1,5] – auf die Zulassungsstudie Combi-AD. Laut pU ist auf deren Grundlage für die beiden berücksichtigten Patientengruppen 1 und 2 von einem Verhältnis von 1 zu 0,014 auszugehen. Der vom pU zum Verfahren von Nivolumab eingereichten Stellungnahme ist zu entnehmen, dass sich dieses Verhältnis aus dem Anteil der Studienpopulation ergibt, der eine Melanomvorerkrankung aufwies [11].

Auf Grundlage der genannten Relation berechnet der pU für Patientengruppe 2 eine Anzahl von 28 Patientinnen und Patienten.

Die Ermittlung der Patientenzahl entsprechend dem Vorgehen aus dem Dossier zu Nivolumab aus dem Jahr 2018 [6,10] sieht der pU hingegen kritisch. Dies begründet er unter Bezugnahme auf die Patientengruppe 3, die in jenem Dossier Berücksichtigung fand. Zu dieser 3. Patientengruppe gehörten auch in früheren Jahren erkrankte Patientinnen und Patienten mit Primärdiagnose im Stadium III und einem im Referenzjahr in diesem Stadium erlittenem Rezidiv.

Der pU sieht die Berücksichtigung dieser Patientinnen und Patienten kritisch, weil die 8. Auflage des Klassifikationsschemas des American Joint Committee on Cancer (AJCC) ein eigenes Schema für Rezidive beinhaltet [12]. Die Beschreibung von Melanom-Rezidiven in der veröffentlichten Literatur passe demnach nur selten zur Definition eines Rezidivs im Stadium III. Außerdem könnten die Daten zur Resezierbarkeit von Melanomen im Stadium III aus der SEER-Datenbank nicht für Rezidive herangezogen werden, da diese sich auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten bezögen. Der pU gibt an, dass das Wortprotokoll zur Anhörung von Nivolumab Informationen aus der Zulassungsstudie zu Nivolumab beinhaltet, die auf einen sehr geringen Anteil von Resektionen bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv hindeuten [13].

Anteil der BRAF-V600-Mutation

Beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation nimmt der pU – im Vergleich zum Vorgehen im Dossier [1,5] – eine Anpassung seiner Berechnung vor. Er geht von einer Spanne von 38 % bis 45 % (Dossier: 42 % bis 46 %) aus. Die Obergrenze bezieht sich auf die bereits im Dossier zitierte Publikation Heinzerling et al. 2013 [14]. Diesmal setzt der pU jedoch korrekt den dort genannten Anteilswert von 45 % an. Die Untergrenze beruht hingegen auf der Publikation Hartmann et al. 2019 [7], die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vorlag.

Die neu einbezogene Untersuchung, die sich auf 642 tumorhistologische Befunde von Patientinnen und Patienten mit Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV aus 28 deutschen Zentren bezieht [7], bildet laut pU in besonderer Weise die deutsche Versorgungssituation ab. Dagegen habe die Studie Heinzerling et al. 2013 zwar Patientinnen und Patienten aus Deutschland, aber nur solche mit einem Melanom des Stadiums IV eingeschlossen [14].

Die Studie Menzies et al. 2012 [15], der ein Anteil von 46 % zu entnehmen ist, sieht der pU als ungeeignet an, weil darin ein australisches Patientenkollektiv mit ausschließlich nicht resezierbaren Melanomen der Stadien IIIC und IV untersucht wurde.

Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Analog zum Dossier [1,5] summiert der pU die Anzahl der zuvor berechneten Patientengruppen unter Berücksichtigung des Anteils der BRAF-V600-Mutation und erhält eine Spanne, die von 775 bis 918 Patientinnen und Patienten reicht.

Er setzt abschließend einen GKV-Anteil von 87,4 % (Dossier: 87,5 % [1,5]) an und ermittelt so eine Spanne von 677 bis 802 (Dossier 748 bis 820) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

2.2 Bewertung der neu vorgelegten Berechnung

Die in der Stellungnahme des pU enthaltene Berechnung der Patientenzahl ist, wie die ursprüngliche Berechnung im Dossier [1,5], nur teilweise nachvollziehbar. Die angegebene Anzahl ist aufgrund der Annahme eines sehr geringen Wertes für das Verhältnis der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III zu denjenigen, die im Krankheitsverlauf in dieses Stadium eintreten, als Unterschätzung anzusehen.

Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Trametinib in der Kombination mit Dabrafenib in der Größenordnung liegt, die sich auf Grundlage der Angaben aus der Dossierbewertung zu Nivolumab ermitteln lässt (1196 bis 1592 Patientinnen und Patienten) [1,6].

Im Folgenden werden die wesentlichen Gründe für diese Bewertung genauer beschrieben.

Zu Patientengruppe 1

Die Zielpopulation umfasst ausschließlich Erwachsene. Wie im Dossier [1,5] reduziert der pU die Patientenzahl nicht um Kinder und Jugendliche. Die damit verbundene Abweichung ist aber zu vernachlässigen, weil nur wenige Personen ≤ 18 Jahren von Melanomen betroffen sind.

Der pU gibt an, dass er den Anteil von 12,9 % für Patientinnen und Patienten mit Stadium III bei Diagnose aus dem Dossier zu Nivolumab [6,10] nicht heranziehen kann, weil dieser auf einem nicht öffentlichen Gutachten beruht. Ein Anteil in einer ähnlichen Größenordnung ist jedoch dem von der Deutschen Krebsgesellschaft herausgegebenen Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren (Auditjahr 2017, Kennzahlenjahr 2016) zu entnehmen (12,1 %) [16]. Auf diese Angaben hätte der pU ersatzweise Bezug nehmen können.

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Melanom greift der pU erneut auf Angaben des Dossiers zu Vemurafenib aus dem Jahr 2012 zurück [17], die sich laut dem damaligen Dossier auf die Jahre 1998 bis 2007 beziehen. Die Angaben beruhen nicht nur auf US-amerikanischen Krebsregisterdaten (mit fraglicher Übertragbarkeit), sondern beziehen sich zusätzlich auf einen mittlerweile mehr als 10 Jahre zurückliegenden Zeitraum. Es sollten aktuellere Angaben – möglichst aus Deutschland – Berücksichtigung finden.

Zu Patientengruppe 2

Wie bereits in der Dossierbewertung zu Trametinib beschrieben wurde [1], weist die Herleitung der Patientengruppe 2 Schwächen auf. Aufgrund der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien der herangezogenen Studie ist deren Eignung zur Ermittlung eines Verhältnisses der beiden Patientengruppen fraglich.

Der zuvor bereits erwähnte Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren in Deutschland deutet darauf hin, dass für das Verhältnis der Patientinnen und Patienten mit einem Melanom in Stadium IIIA, IIIB oder IIIC bei Diagnose zu den Patientinnen und Patienten, die sich nach einem Stadienshift oder Rezidiv in einem dieser Stadien befinden, ein deutlich höherer Wert anzunehmen ist (schätzungsweise 27 %) [16].

Der pU sieht die Berücksichtigung eines Teils der Patientengruppe 3 aus dem Dossier zu Nivolumab aus dem Jahr 2018 [6,10] kritisch. Er verweist darauf, dass die 8. Auflage der AJCC-Klassifikation, die seit Anfang 2018 gültig ist [12], ein eigenes Schema für Rezidive vorsieht. Es ist allerdings anzumerken, dass sich die vom pU für die Stadienverteilung der Neuerkrankungen (Patientengruppe 1) herangezogenen Daten auf eine frühere Auflage beziehen [9].

Außerdem merkt der pU an, dass sich die SEER-Daten zur Resezierbarkeit von Melanomen nicht auf Rezidive beziehen. Dies ist nachvollziehbar. Trotz der zuvor beschriebenen fraglichen Übertragbarkeit und der eingeschränkten Aktualität der SEER-Daten ist die Herangehensweise aus dem Nivolumab-Dossier [6,10] vor dem Hintergrund der limitierten Datenlage als Annäherung anzusehen.

Zum Anteil der BRAF-V600-Mutation

In der Dossierbewertung wurde auf die Unsicherheit hingewiesen, die dadurch entsteht, dass sich die für den Anteil mit BRAF-V600-Mutation genannten Publikationen nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten im Stadium III beziehen [1].

Die vom pU neu vorgelegte Untersuchung Hartmann et al. 2019 [7] weist einen geringeren Anteil für die BRAF-V600-Mutation aus als die anderen Publikationen auf die der pU bislang Bezug genommen hatte [14,15]. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass der vom pU zitierte Anteilswert von 38 % auch Nicht-V600-Mutationen einschließt [7]. Ohne diese Fälle läge der Anteil nur bei 35,7 %. Allerdings findet sich in der Publikation auch ein Hinweis, dass der eher geringe Anteil auf das relativ hohe Alter der Studienteilnehmer zurückzuführen sein könnte, da der Anteil der BRAF-Mutation mit zunehmendem Alter abnimmt [7]. Als weitere Begründung beschreiben die Autoren, es sei nicht auszuschließen, dass Patientinnen und Patienten mit BRAF-positivem Status bevorzugt in klinische Studien eingeschlossen wurden und somit nicht an der vorliegenden Untersuchung teilnahmen. Des Weiteren gab es keine standardisierten Kriterien für die Selektion der tumorhistologischen Befunde. Laut der Autoren besteht die Möglichkeit, dass manche Zentren mehrere Befunde der Patientinnen bzw. Patienten für die Untersuchung zur Verfügung stellten – andere wiederum nicht.

2.3 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-60 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trametinib + Dabrafenib	erwachsene Melanom-Patientinnen und -Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	677–802	<p>In seiner Stellungnahme bekräftigt der pU sein Vorgehen zur Ermittlung der Patientenzahl aus dem Dossier [1,5]. Er nimmt eine Anpassung seiner Berechnung auf Grundlage einer aktuellen Quelle [7] vor.</p> <p>Die in der Stellungnahme enthaltene Berechnung ist, wie die ursprüngliche Berechnung [1,5], nur teilweise nachvollziehbar. Die angegebene Anzahl ist aufgrund eines sehr geringen Wertes für das Verhältnis der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III zu denjenigen, die im Krankheitsverlauf in dieses Stadium eintreten, als Unterschätzung anzusehen.</p> <p>Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass die Patientenzahl in der Größenordnung liegt, die sich auf Grundlage der Angaben aus der Dossierbewertung zu Nivolumab ermitteln lässt (1196–1592 Patientinnen und Patienten) [1,6].</p>
<p>a: Angabe aus der Stellungnahme des pU BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (Serine/threonine Protein Kinase B-Raf); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trametinib (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-60 [online]. 20.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 697). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-60_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln; Tafinlar 75 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 697: Trametinib (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-60. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/387/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
5. Novartis Pharma. Trametinib (Mekinist): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/387/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53 [online]. 29.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 684). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-53_Nivolumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Hartmann A, Schirmacher P, Sterlacci W, Koch W, Liesenfeld DB, Schif B et al. BRAF mutation testing in melanoma: results from a German observational multicenter study. *Virchows Arch* 2019; 474(1): 71-78.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). *Krebs in Deutschland 2013/2014*. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?__blob=publicationFile.
9. Schoffer O, Schülein S, Arand G, Arnholdt H, Baaske D, Bargou RC et al. Tumour stage distribution and survival of malignant melanoma in Germany 2002-2011. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 936.

10. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.08.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/381/#dossier>.
11. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 684: Nivolumab (Melanom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-53. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/381/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
12. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67(6): 472-492.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Nivolumab (nAWG); stenografisches Wortprotokoll [online]. 07.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-381/2019-01-07_Wortprotokoll_Nivolumab_nAWG_D-386.pdf.
14. Heinzerling L, Baiter M, Kuhnappel S, Schuler G, Keikavoussi P, Agaimy A et al. Mutation landscape in melanoma patients clinical implications of heterogeneity of BRAF mutations. *Br J Cancer* 2013; 109(11): 2833-2841.
15. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18(12): 3242-3249.
16. Deutsche Krebsgesellschaft (Ed). Kennzahlenauswertung 2018: Jahresbericht der zertifizierten Hautkrebszentren; Auditjahr 2017; Kennzahlenjahr 2016. Berlin: DKG; 2018. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/hz_jahresbericht-2018-A1_180829.pdf.
17. Roche Pharma. Vemurafenib (Zelboraf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/30/#tab/dossier>.