

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

## **Vemurafenib**

Stand: Oktober 2013

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

### Vemurafenib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operative Resektion</li> <li>• Strahlentherapie: Primärbehandlung primärer maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist</li> </ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss vom 2. August 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <b>Ipilimumab</b>: Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber Best-Supportive-Care</li> <li>• Beschluss vom 6. September 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <b>Vemurafenib</b>: Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> gegenüber Dacarbazin</li> </ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>Nicht angezeigt.</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>Nicht angezeigt.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe, Leitlinien
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Vemurafenib L01XE15 Zelboraf®	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (FI Zelboraf® 2013-06)
Dabrafenib L01XE23 Tafinlar®	Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom. (SPC Tafinlar® 2013-09)
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (FI Yervoy® 2012-06)
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (FI Detimedac® medac)
Temozolomid L01AX03 Temodal®	G-BA-Beschluss vom 20. Dezember 2005: Erteilung eines Auftrags zur Erstellung der Bewertungen für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Expertengruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Auftragsrückgabe (BfArM-Schreiben 04. Juni 2010), da Antrag auf entspr. Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu® wird in Kombinationstherapie eingesetzt: - bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome), [..] (FI Cecenu® medac, September 2012)
Fotemustin L01AD05 Muphoran®	Behandlung des disseminierten malignes Melanoms, insbesondere bei gleichzeitiger Metastasierung im Gehirn. (FI Muphoran® Servier Österreich) <i>nicht im deutschen Markt</i>
Interferon α 2a L03AB04 Roferon®-A	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind. (FI Roferon®-A, April 2013)
Interferon α 2b L03AB05 IntronA®	Malignes Melanom: Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z.B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten. (FI IntronA®, März 2013)



# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

## **Vemurafenib**

Stand: Oktober 2012

# Synoptischen Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

## Inhalt

Indikation für die Recherche:.....	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	4
Systematische Recherche:.....	4
Literatur: .....	10

### Indikation für die Recherche:

Malignes Melanom.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Übersicht „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur o.g. Indikation durchgeführt (Recherche am 15.10.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherche zum Wirkstoff Ipilimumab/Vemurafenib (Stand März 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP, und auf die GBA und IQWiG Websites. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der beiden Suchstrategien ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Update-Recherche ergab 74 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 2 Quellen eingeschlossen (der G-BA Beschluss und der IQWiG Bericht zu Vemurafenib). Zusammen mit der ursprünglichen Recherche, ergab dies 16 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

G-BA Beschlüsse / IQWiG-Berichte	
<p><b>G-BA</b> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib. 06.09.2012</p>	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:</b> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>

<p><b>G-BA</b> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab. 02.08.2012</p>	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> 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.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</b> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p><b>IQWiG.</b> Bericht Nr.133. Vemurafenib. Dossierbewertung. Stand 13.06.2012</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p>
<p><b>IQWiG.</b> Bericht Nr.130. Ipilimumab. Dossierbewertung. Stand 27.04.2012</p>	<p>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>best supportive care</i>.</p>
<p><b>Cochrane Reviews</b></p>	
<p><b>Crosby T et al.</b> Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.</p>	<p>Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>keine RCTs vorhanden</i></li> </ul>
<p><b>Sasse AD et al.</b> Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.</p>	<p>Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>keine Überlegenheit der Chemoimmunotherapie vs. Chemotherapie</i></li> <li>• <i>increased response to treatment when immunotherapy was added to chemotherapy, but no difference was seen in survival rate and toxic effects were increased</i></li> </ul>
<p><b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b></p>	
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NHS, 2006.</p>	<p>“Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Keine Evidenz aus RCTs zur Überlegenheit der systemischen Behandlung mit Dacarbazin vs. best supportive care. Polychemotherapie zeigt im Vergleich zu Dacarbazin keine signifikanten Vorteile beim overall survival</i></li> </ul>

<b>Leitlinien</b>	
<p><b>Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).</b> Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.</p> <p><b>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.</b> Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.</p> <p><b>SIGN.</b> Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edingburgh: SIGN, 2003.</p> <p><b>Marsden JR et al.</b> Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Für die Patienten mit metastasierten Melanomen, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, ist keine bessere Alternative zu Dacarbazin verfügbar (die Qualität/Methodik der Empfehlungen ist nicht nachvollziehbar).</i></li>   <li>• <i>Behandlung im Stadium IV: Als Standardchemotherapie kann Monotherapie mit Dacarbazin eingesetzt werden (Evidenzgrad II). Es werden lediglich Responderaten benannt. Kombinierte Chemotherapien verlängern nicht die Lebensdauer.</i></li> <li>• <i>Empfehlung: Patienten mit metastasierten Melanomen werden mit Chemotherapie und/oder palliativer Versorgung behandelt (Empfehlungsgrad C).</i></li> <li>•</li>   <li>• <i>Dacarbazin ist die Standardtherapie im Stadium IV (Empfehlungsgrad A).</i></li> <li>• <i>Eine Erweiterung der Dacarbazin-Therapie um Interferon Alpha und Tamoxifen ist nicht empfehlenswert außerhalb des klinischen Settings und verbessert nicht die Lebenserwartung (Empfehlungsgrad A).</i></li>   <li>• <i>U.K. guideline: management of cutaneous melanoma. 2010 Revised, Recommendations for metastatic disease:</i></li> <li>• <i>Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)</i></li> </ul>
<b>Institutionelle Hinweise zu Komparatoren, Sonsige Quellen wie narrative/nicht-systematische Reviews</b>	
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.</p> <p><b>Lui P et al.</b> Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Genannter Standard-Comparator: Best supportive care</i></li>   <li>• <i>Dacarbazin derzeit Goldstandard in der Therapie des malignen Melanoms</i></li> <li>• <i>Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie - Kombinationen</i></li> </ul>

<p>Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.</p> <p><b>Garbe C et al.</b> Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008; 18 (2): 152-60.</p> <p><b>Larkin J, Gore M.</b> Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2008; 08: 1718.</p> <p><b>Nashan D et al.</b> Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 (10): 1305-18.</p> <p><b>Quirt I et al.</b> Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. Oncologist 2007; 12 (9): 1114-23. / <b>National Horizon Scanning Centre.</b> Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie – Kombinationen</i></li>   <li>• <i>Keine Evidenz für Nutzen einer Chemotherapie im Vgl. zu „best supportive care“</i></li> <li>• <i>In Anbetracht der moderaten Nebenwirkungen kann eine Chemotherapie in Erwägung gezogen werden.</i></li> <li>• <i>Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie</i></li>   <li>• <i>Goldstandard Dacarbazin</i></li> <li>• <i>Kein Vorteil einer Chemotherapiekombination gegenüber einer Monotherapie</i></li>   <li>• <i>Evidence indicates that single-agent TMZ has a similar efficacy and toxicity profile to DTIC,</i></li> <li>• <i>addition of IFN to temozolomide resulted in higher response rates; survival was similar for both treatments, combination was associated with higher toxicity</i></li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## **Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Dabrafenib:**

### **Cochrane Library am 15.10.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	958
#2	melanoma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1722
#3	#1 OR #2: from 2011 to 2012	64

Cochrane Reviews [3] | Other Reviews [4] | Clinical Trials [48] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [3] | Cochrane Groups [0]

0 Cochrane Reviews, 0 Other Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

### **MEDLINE (PubMed) am 12.10.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract]	85866
#16	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract] Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Technical Report	848
#17	Search ((((((HTA[Title/Abstract]) OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (meta-analyt*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	87589
#18	Search (#4) AND #17	360
#19	Search (#16) OR #18	928
#20	Search (#16) OR #18 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	188

#20 46 Treffer in Datenbank aufgenommen

### **MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 12.10.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract]	85866
#5	Search guideline*[Title]	43611
#6	Search (#4) AND #5	131
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR melanoma[Title/Abstract] Filters: Practice Guideline; Guideline	72
#9	Search (#6) OR #8	167
#10	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	20

#10 9 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten der Deutschen Krebsgesellschaft per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Melanom“, „Hautkrebs“, „Melanoma“ und „Skin Cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **74** Quellen.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie zum Wirkstoff Ipilimumab/Vemurafenib

### MEDLINE (PubMed) am 23.03.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Major Topic]	4298
#2	Search "melanoma/drug therapy"[MeSH Terms] Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	51
#3	Search "lomustine"[Supplementary Concept]	1623
#4	Search "dacarbazine"[Supplementary Concept]	3972
#5	Search (((("ccnu"[Title/Abstract]) OR "ceenu"[Title/Abstract]) OR cecenu[Title/Abstract]) OR "belustine"[Title/Abstract]) OR "lomustine"[Title/Abstract]	1798
#6	Search ((((((("biocarbazine"[Title/Abstract]) OR "decarbazine"[Title/Abstract]) OR "deticene"[Title/Abstract]) OR "dimethyl imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "dtic"[Title/Abstract]) OR "dimethyl triazeno imidazole carboxamide"[Title/Abstract]) OR "icdt"[Title/Abstract]) OR "dacarbazine"[Title/Abstract]	2276
#7	Search ((#3) OR #4) OR #5) OR #6	6936
#8	Search ("melanoma"[MeSH Terms]) OR "malignant melanoma"[Title/Abstract]	66024
#9	Search (#7) AND #8	1479
#10	Search (#7) AND #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	14

#2 → Dokumente komplett in Datenbank

#10 → 12 Dokumente noch importiert

### Cochrane Library am 23.03.2011

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Melanoma explode all trees	908
#2	(melanoma):ti,ab,kw	1629
#3	(#1 OR #2)	1629
#4	(Dacarbazine):ti,ab,kw or (Biocarbazine):ti,ab,kw or (Decarbazine):ti,ab,kw or (Deticene):ti,ab,kw or (Dimethyl Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw	558
#5	(Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide):ti,ab,kw or (DTIC):ti,ab,kw or (ICDT):ti,ab,kw	221
#6	(Lomustine):ti,ab,kw or (Belustine):ti,ab,kw or (CCNU):ti,ab,kw or (Cecenu):ti,ab,kw or (CeeNU):ti,ab,kw	553
#7	(#4 OR #5 OR #6)	1105
#8	(#3 AND #7)	289
#9	(#8), from 2005 to 2011	54
#10	(#1 OR #2):ti,ab,kw , from 2005 to 2011	7

#9: Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2]

#10: auf CR beschränkt → von 7 keine neuen relevanten Dokumente

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC und der Deutschen Krebsgesellschaft per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Melanom“, „Hautkrebs“, „Melanoma“ und „Skin Cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 95 Quellen.

Literatur:

**Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).** Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006. [http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=476](http://www.oncoline.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=476), Zugriff am 25.03.2011.

**Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.** Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008. [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/file/publications/synopses/cp111.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/publications/synopses/cp111.pdf), Zugriff am 16.03.2011.

**Crosby T, Fish R, Coles B, Mason M.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.

**Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R.** Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. Melanoma Res 2008; 18 (2): 152-60.

**Gemeinsamer Bundesausschuss.** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. September 2012. Berlin: G-BA, 2012.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 13.06.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

**Larkin J, Gore M.** Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2008; 08: 1718.

**Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR.** Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.

**Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L, Cook M, Corrie PG, Cox NH, Gore ME, Lorigan P, MacKie R, Nathan P, Peach H, Powell B, Walker C.** Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.

**Nashan D, Muller ML, Grabbe S, Wustlich S, Enk A.** Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 (10): 1305-18.

**National Horizon Scanning Centre.** Temozolomide (Temodal) for advanced metastatic melanoma. Birmingham: NHSC, 2007. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1182/1688.f7e6b8c4e1515c8735800711f434f73d.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NICE, 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10901/28907/28907.pdf>, Zugriff am 15.03.2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12092/53378/53378.pdf>, Zugriff am 15.03.2011

**Quirt I, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M.** Temozolomide for the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Oncologist* 2007; 12 (9): 1114-23.

**Sasse AD, Sasse EC, Clark Luciana GO, Ulloa L, Clark Otavio AC.** Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edingburgh: SIGN, 2003.  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign72.pdf>, Zugriff am 30.03.2011.