

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2013-B-047 – Ipilimumab**

Stand: Juni 2013

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

### Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms

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

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<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>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 entsprechende Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.</li> <li>• Beschluss vom 17. Dezember 2009: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI Teil B (Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind): Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.</li> <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>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i></p>
<p>Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	<p><i>Nicht angezeigt.</i></p>

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Ipilimumab  
zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

*Nicht angezeigt.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Beantragtes neues Anwendungsgebiet: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Beantragtes neues Anwendungsgebiet: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (FI Yervoy®, Juni 2012)
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®, Februar 2013)
Dacarbazin L01AX04 generisch	Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (FI Detimedac®, September 2010)
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)
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 Tumoresektion 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)

Quellen: AMIS-Datenbank, Rote Liste, Lauer-Taxe, Leitlinien

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

**Vorgang: B-047 – Ipilimumab**

Stand: Juni 2013

# Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

## Inhalt:

<b>Indikation für die Recherche</b> .....	6
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien</b> .....	6
<b>Systematische Recherche</b> .....	6
Cochrane Reviews .....	7
Systematische Reviews .....	7
Leitlinien.....	9
Ergänzende Dokumente.....	14
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</b> .....	15
<b>Literatur</b> .....	17

## **Indikation für die Recherche**

Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.

## **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien**

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, siehe Übersichtstabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

## **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „malignes Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.03.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab zusammen 327 Treffer, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 46 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 15 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum (2008-2013) identifiziert werden.

## Systematische Reviews

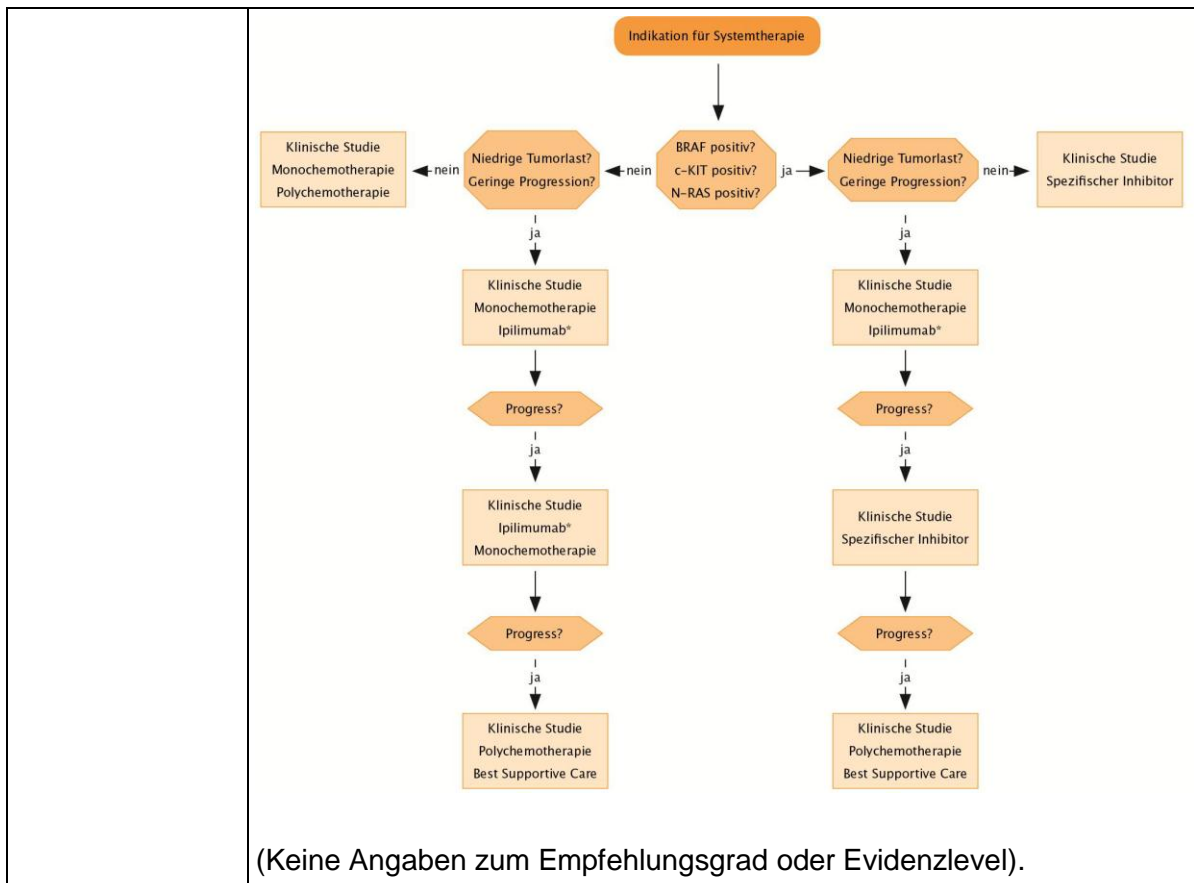
<p>Fisher, 2010 [6]</p> <p>Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>Fragestellung:            What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma?            What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p> <hr/> <p>Methodik:            Syst. Literaturrecherche (Suchzeitraum 1966 bis 2010)            24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria. A GRADE evaluation of the quality of evidence for interventions was performed.</p> <hr/> <p>Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There is consensus that it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma. Chemotherapy for metastatic melanoma has been associated with serious adverse effects. However, these tend to be manageable, and it is reasonable to give chemotherapy to people with metastatic melanoma, although there are no good-quality studies to support this view, and only a small proportion of people may benefit.</li> <li>• Dacarbazine or temozolomide are the standard first-line chemotherapy. Both dacarbazine and temozolomide are associated with similar progression-free survival and fewer adverse effects compared with other single-agent or combination chemotherapy.</li> <li>• Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival.</li> <li>• Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy.</li> <li>• Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) is unlikely to increase survival when added to chemotherapy, and is associated with influenza-like symptoms and myelosuppression.</li> </ul>
<p>Garbe, 2011 [7]</p> <p>Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects</p>	<p>Fragestellung:            A systematic literature review of treatments for advanced, metastatic disease was conducted to present the success of current treatments and the promise of those still in clinical development that may yield incremental improvements in the treatment of advanced, metastatic melanoma.            This systematic literature review was performed to update a previous review.</p> <hr/> <p>Methodik:            The Medline database was searched for articles published between 2002 and 2010.</p>



	<p>Keine Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien. Keine Angabe zur Anzahl der gefundenen Studien.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapy is an accepted palliative therapy for stage IV metastatic disease and dacarbazine is the most widely used single chemotherapeutic agent for the treatment of metastatic melanoma.</li> <li>• Temozolomide, an oral prodrug that yields the same active intermediate (3-methyl-[triazene-1-yl]imidazole-4- carboxamide) as dacarbazine, has been demonstrated to be as effective as dacarbazine in phase III studies and is an oral, although more expensive, alternative to dacarbazine.</li> </ul>
<p>Hamm, 2008 [11]</p> <p>Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: A systematic review</p>	<p>Fragestellung: Biochemotherapie vs Chemotherapie bei Patienten mit metastasierten Melanom.</p> <p>Recherche: A systematic review of the literature was conducted to locate randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews, and evidence-based practice guidelines published up to April 2007. Vergleiche/Komparatoren: Biochemotherapy vs. Chemotherapy. („Biochemotherapy” is defined as a therapeutic regimen that includes, at a minimum, chemotherapy (either single agent or combination) and IL-2.)</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nine eligible randomized controlled trials were identified, including six comparing chemotherapy alone to biochemotherapy (chemotherapy combined with interleukin-2 and interferon).</li> <li>• Response rates were significantly higher with biochemotherapy in only two trials, although when data were pooled, biochemotherapy was superior to chemotherapy on response (relative risk, 1.52; 95% confidence interval, 1.24–1.87; <math>p &lt; 0.0001</math>) but did not delay time to progression (Hazard ratio, 0.80; 95% confidence interval, 0.63–1.01; <math>p = 0.06</math>).</li> <li>• Biochemotherapy was not associated with a statistically significant survival benefit in any of the individual trials or in a pooled analysis (Hazard ratio, 0.95; 95% confidence interval, 0.78–1.17; <math>p = 0.64</math>).</li> <li>• Biochemotherapy is a toxic therapy, and patients are likely to experience serious hematologic, gastrointestinal, cutaneous, and constitutional toxicities, although when conducted in the correct setting, grade 3 and 4 effects appear to be manageable, and treatment-related death can be minimized.</li> </ul> <p>Anmerkungen der Autoren: Biochemotherapy, defined as chemotherapy containing regimen plus an IL-2 containing immune therapy demonstrated a statistical benefit in response rate, but did not show an improvement in progression free or overall survival. Therefore based on the limited benefit of this toxic therapy, biochemotherapy cannot be recommended for the treatment of metastatic melanoma. Studies evaluating the role of this approach in the neoadjuvant and adjuvant settings are ongoing.</p>

## Leitlinien

<p>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party, 2008 [1]</p> <p>Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand.</p>	<p>Keine Angaben zum Suchzeitraum oder zu einer systematischen Literaturrecherche</p> <p>Treatment of disseminated melanoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The outcome for patients with stage IV melanomas is poor. The median survival is only six to nine months, with an estimated five-year survival of 5–10% depending on the prognostic factors, the site of metastasis, the number of metastatic sites, and elevated serum LDH levels.</li> <li>• The standard chemotherapy has been single agent dacarbazine (DTIC) that has response rates reported at 5–20%, but only 5% are complete responses and of short duration.</li> <li>• Combination chemotherapy does not improve survival over single agents and may not improve palliation of more toxic than single agents.</li> </ul>												
<p>Malignes Melanom</p> <p>S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [3]</p>	<p>S3 – Leitlinie (Umfassende Angaben zur Methodik im „Report“) Suchzeitraum bis 2012</p> <p>Schema der Empfehlungsgraduierung:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 33%;">Empfehlungsgrad</th> <th style="width: 33%;"></th> <th style="width: 33%;"></th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>Soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>Sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>Kann</td> </tr> </table> <p>Medikamentöse Therapie im Stadium IV: Monochemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b, Konsensstärke 85%).</li> <li>• Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Dacarbazin äquivalent. (Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 85%, Empfehlung).</li> <li>• Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor):</li> <li>• Die Leitlinie empfiehlt bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchzuführen. (Empfehlungsgrad A; Level of Evidence 1b, Konsensstärke 76%).</li> <li>• Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 79%).</li> </ul> <p>Abbildung: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.</p>	Empfehlungsgrad			A	Starke Empfehlung	Soll	B	Empfehlung	Sollte	0	Empfehlung offen	Kann
Empfehlungsgrad													
A	Starke Empfehlung	Soll											
B	Empfehlung	Sollte											
0	Empfehlung offen	Kann											



<p>DGHO, 2013 [14]</p> <p>Melanom Leitlinie</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>Stadium IV mit multiplen Metastasen: Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als Standard gilt Dacarbazin (DTIC). Es wird seit den 1980er Jahren eingesetzt. Raten partieller und kompletter Remissionen liegen in den aktuelleren, randomisierten Studien bei 5-15%, die progressionsfreie Zeit bei 2-3 Monaten.</li> <li>• Weitere Remission-induzierende Substanzen sind Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Durch Kombinationstherapien werden Remissionsraten von bis zu 25% erzielt, siehe Melanom Studienergebnisse. Für kein Medikament und keine Kombination der Chemotherapie wurde eine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin gezeigt, weder in der Erst- noch in der Zweitlinientherapie. In Deutschland ist nur Dacarbazin für die Therapie des Melanoms zugelassen.</li> <li>• Die Therapie im Stadium IV mit multiplen Metastasen ist palliativ. Aktuell ändert sich die Behandlungssituation durch Zulassung neuer Medikamente. Bis zum Jahr 2010 gab es keine Substanz, für die in randomisierten Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt worden war. Diese Situation hat sich in den letzten zwei Jahren geändert. Mit Ipilimumab und Vemurafenib wurden zwei neue Medikamente zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom zugelassen, andere Substanzen mit ähnlichen Wirkmechanismen erfolgreich in Phase II und III Studien getestet. Gleichzeitig wurde mit den CKIT Mutationen eine weitere Subgruppe von Patienten für molecular-gezielte Therapie identifiziert.</li> </ul>
---	---

	<p>Ein Therapie-Algorithmus ist in der Abbildung dargestellt:</p> <pre> graph TD     A1[BRAF Mutation<sup>1</sup>] --&gt; B1[Vemurafenib oder Chemotherapie]     B1 --&gt; C1[NR, PD<sup>3</sup>]     C1 --&gt; D1[Vemurafenib oder Chemotherapie]     D1 --&gt; E1[Ipilimumab oder BSC<sup>4</sup>]          A2[CKIT Mutation<sup>2</sup>] --&gt; B2[Chemotherapie]     B2 --&gt; C2[NR, PD<sup>3</sup>]     C2 --&gt; D2[Imatinib oder Chemotherapie]     D2 --&gt; E2[Ipilimumab oder BSC<sup>4</sup>]          A3[andere] --&gt; B3[Chemotherapie]     B3 --&gt; C3[NR, PD<sup>3</sup>]     C3 --&gt; D3[Ipilimumab oder BSC<sup>4</sup>] </pre> <p>Legende:</p> <p><sup>1</sup> BRAF Mutation - aktivierende Mutationen im BRAF Gen.  <sup>2</sup> CKIT Mutation - aktivierende Mutationen im CKIT Gen, am häufigsten in akral-lentiginösen und Schleimhautmelanomen.  <sup>3</sup> NR: keine Remission, PD: progrediente Erkrankung.  <sup>4</sup> BSC: Best Supportive Care.</p>
<p>Marsden, 2010 [15]</p> <p>Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma</p>	<p>Suchzeitraum: Literaturrecherche 2000 – 2010</p> <p>Metastatic disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No systemic therapy has been shown to extend survival significantly.</li> <li>• Dacarbazine is standard chemotherapy outside a clinical trial, although its benefits are limited, and it is ineffective in brain metastases (Level IIa, Grade C). The oral dacarbazine derivative temozolomide has greater central nervous system (CNS) penetration but has not shown significant clinical advantages over dacarbazine in two multicentre clinical trials.</li> <li>• Biochemotherapy (the addition of biologically active agents such as interferon-<math>\alpha</math> and interleukin-2 to chemotherapy) increases response rates and toxicity but does not significantly increase overall survival. The same is true for combination chemotherapy, and so this is not recommended other than in highly selected patients in whom palliation is dependent upon maximizing response in symptomatic deposits.</li> </ul>

<p>Garbe, 2012 [8]</p> <p>Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline - Update 2012</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>Systemic Therapy of Metastatic Disease</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A number of agents with comparable effectiveness are available for systemic chemotherapy of advanced melanoma. Chemotherapy can lead to regression of tumours and a reduction in tumour- related symptoms. The longest-established monotherapy is dacarbazine (DTIC).</li> <li>• About 50 % of patients with cutaneous melanoma carry an activating BRAF V600 mutation, for which several highly selective inhibitors have been developed. Vemurafenib was shown to achieve a high rapid tumour response rate (roughly 50%) in patients carrying the V600E mutation and a substantial prolongation of progression-free and overall survival in comparison to dacarbazine (DTIC).</li> </ul>
<p>Dummer, 2012 [5]</p> <p>Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>Treatment of systemic metastatic disease (stage IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recently new therapeutic strategies such as immunotherapy using Ipilimumab or anti-PD1 antibodies, selective BRAF inhibitors like vemurafenib and dabrafenib, c-Kit inhibitors and MAPK/ERK kinase (MEK) inhibitors have demonstrated impressive antitumor activity in clinical trials.</li> <li>• Ipilimumab and vemurafenib, dabrafenib and trametinib have substantially improved response rates and/or survival of the patient population included in prospective randomized trials.</li> <li>• If clinical trials or the approved new targeted compounds are not available, cytotoxic drugs such as dacarbazine (DTIC), temozolomide, taxanes, fotemustine, platin derivatives or others, cytokines (IFN, IL-2) or combinations may be applied.</li> <li>• Dacarbazine is still considered a reference drug in this situation.</li> </ul>
<p>Dummer, 2011 [4]</p> <p>Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma</p>	<p>Keine Angaben zum Suchzeitraum oder zur Literaturrecherche (Update zur Version aus 2006)</p> <p>Systemic treatment of metastatic melanoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients should be included in well-designed clinical trials whenever possible after genetic analysis of c-kit, N-Ras and B-RAF. Unfortunately clinical trials are not available for all melanoma patients. In these cases and in B-RAF and c-kit wildtype patients, systemic treatment with Ipilimumab or monochemotherapy should be considered.</li> <li>• Dacarbazine (DTIC) is one of the most used substances in metastatic melanoma and is still the reference treatment in many countries.</li> </ul>
<p>Coit, 2012 [2]</p> <p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in</p>	<p>Keine Angaben zur Methodik, Suchzeitraum oder Literaturrecherche.</p> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus:</p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN</p>

<p>Oncology (NCCN Guidelines): Melanoma</p>	<p>consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p>
	<p>Systemic therapy options for advanced or metastatic melanoma <sup>1</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial (preferred)</li> <li>• Ipilimumab (category 1) <sup>2,3</sup></li> <li>• Vemurafenib (category 1) <sup>3,4</sup></li> <li>• Dacarbazine</li> <li>• Temozolomide</li> <li>• High-dose interleukin-2 <sup>6,7</sup></li> <li>• Dacarbazine- or temozolomide-based combination chemotherapy/biochemotherapy, (including cisplatin and vinblastine with or without interleukin-2, interferon alfa) (category 2B) <sup>7</sup></li> <li>• Paclitaxel (category 2B)</li> <li>• Paclitaxel/cisplatin (category 2B)</li> <li>• Paclitaxel/carboplatin (category 2B)</li> </ul> <p><sup>1</sup> Patients who progress after initial therapy may be offered subsequent therapy if they maintain a performance status of ECOG 0-2 or Karnofsky score 60.</p> <p><sup>2</sup> Ipilimumab has the potential for significant immune-mediated complications. Participation in the risk evaluation and mitigation strategy (REMS) program and/or experience in use of the drug as well as resources to follow the patient closely are essential. Ipilimumab should be used with extreme caution, if at all, in patients with serious underlying autoimmune disorders.</p> <p><sup>3</sup> Reinduction with ipilimumab may be considered for select patients who experienced no significant systemic toxicity during prior ipilimumab therapy and who experience relapse after initial clinical response or progress after stable disease &gt; 3 months.</p> <p><sup>4</sup> Vemurafenib is recommended for patients with V600 mutation of the BRAF gene documented by an FDA-approved or Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-approved facility.</p> <p><sup>5</sup> Vemurafenib has the potential for significant dermatologic complications including cutaneous squamous cell carcinoma and extreme photosensitivity. Regular dermatologic evaluation with referral to a dermatologist as clinically indicated. Patients should also be carefully monitored for the development of other adverse reactions such as joint pain and swelling.</p> <p><sup>6</sup> High-dose interleukin-2 should not be used for patients with inadequate organ reserve, poor performance status, or untreated or active brain metastases. For patients with small brain metastases and without significant peritumoral edema, interleukin-2 therapy may be considered (category 2B).</p> <p><sup>7</sup> Administration of multiagent regimens and high-dose interleukin-2 is complex and associated with significant toxicities. Therapy should be restricted to an institution with medical staff experienced in the administration and management of regimens.</p>

## Ergänzende Dokumente

<p>G-BA, 2012 [9]</p> <p>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</p>	<p>„Zugelassenes Anwendungsgebiet: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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>IQWiG, 2012 [12]</p> <p>Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (Stand:27.04.2012)</p>	<p>„Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Ipilimumab zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben: <i>best supportive care</i> (BSC)</p> <p>Als <i>best supportive care</i> wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Eine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC möglichen Therapien und Maßnahmen erfolgt nicht.</p> <p>Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.“</p>
<p>G-BA, 2013 [10]</p> <p>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</p>	<p>„Zugelassenes Anwendungsgebiet : Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.“</p> <p>(Befristung des Beschlusses: 06.09.2013)</p>
<p>IQWiG, 2012 [13]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 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>

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library am 18.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	979
2	"melanoma":ti,ab,kw or melanomas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1747
3	metastatic* or metastas*:ti,ab,kw or advanced*:ti,ab,kw or "malignant":ti,ab,kw or unresectable*:ti,ab,kw or cutaneous*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	34935
4	#1 or #2	1747
5	#3 and #4 from 2008 to 2013, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments	35

Cochrane Reviews [4] | Other Reviews [12] | Clinical Trials [0] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [19] | Economic Evaluations [00] | Cochrane Groups [xx]

→ importiert: 02 Cochrane Reviews, 02 Other Reviews, 11 Technology Assessments

### SR, HTAs PubMed am 18.03.2013

#	Suchfrage	Treffer
#7	"Melanoma"[Mesh]	68888
#8	Melanoma[Title/Abstract]	71623
#9	Melanomas*[Title/Abstract]	13354
#10	Malignant Melanoma*[Title/Abstract]	21859
#11	Melanoma* Malignant[Title/Abstract]	27827
#13	Metastatic* melanoma*[Title/Abstract]	13792
#16	guideline melanoma	375
#17	Malignant[Title/Abstract] AND Melanoma*[Title/Abstract]	26487
#18	(((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #13) OR #16) OR #17	89527
#19	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR cutaneous*[Title/Abstract]	595505
#20	(#18) AND #19	31067
#21	#20 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	449
#22	(((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic* [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic* [Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz* [Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys* [Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])	106181
#23	(#20) AND #22	203
#24	(#21) OR #23	501
#25	#24 AND ("2008/03/01"[PDAT] : "2013/03/18"[PDAT])	229

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 154 von 229 Treffer



**Leitlinien in PubMed am 18.03.2013**

#	Suchfrage	Treffer
#7	"Melanoma"[Mesh]	68888
#8	Melanoma[Title/Abstract]	71623
#9	Melanomas*[Title/Abstract]	13354
#10	Malignant Melanoma*[Title/Abstract]	21859
#11	Melanoma* Malignant[Title/Abstract]	27827
#13	Metastatic* melanoma*[Title/Abstract]	13792
#16	guideline melanoma	375
#17	Malignant[Title/Abstract] AND Melanoma*[Title/Abstract]	26487
#18	(((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #13) OR #16) OR #17	89527
#19	metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR cutaneous*[Title/Abstract]	595505
#20	(#18) AND #19	31067
#21	guideline*	45027
#22	(#20) AND #21	68
#23	(#18) AND #19 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	35
#24	(#22) OR #23	83
#25	(#22) OR #23 AND ("2008/03/01"[PDAT] : "2013/03/18"[PDAT])	27

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 16 von 27 Treffer

## Literatur

1. 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.
2. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, III, Daud A, Dilawari RA, Dimairo D, Guild V, Halpern AC, Hodi FS, Jr., Kelley MC, Khushalani NI, Kudchadkar RR, Lange JR, Lind A, Martini MC, Olszanski AJ, Pruitt SK, Ross MI, Swetter SM, Tanabe KK, Thompson JA, Trisal V, Urist MM. Melanoma. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10 (3): 366-400.
3. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, S3-Leitlinie, Version.1.1. AWMF Leitlinien-Register Nr.032/024OL. Berlin (DE): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e V 2013; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024k\\_S3\\_Melanom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2013-02.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024k_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf), Zugriff am 07.03.2013.
4. Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von MR. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. Swiss Med Wkly 2011; 141 w13320.
5. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii86-vii91.
6. Fisher RA, Larkin J. Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
7. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. Oncologist 2011; 16 (1): 5-24.
8. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvey J, Newton-Bishop J, Stratigos A, Pehamberger H, Eggermont AM. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. Eur J Cancer 2012; 48 (15): 2375-90. <http://www.sfdermato.org/doc/EuropeanGuidelineCM-V8-06-09-2012.pdf> , Zugriff am 16.10.2012.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 vom 2. August 2012. Berlin: G-BA, 2012
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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

11. Hamm C, Verma S, Petrella T, Bak K, Charette M. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 (2): 145-56.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version: 1.0. Stand: 27.04.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012
13. 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;
14. Keilholz U, Brossart P, Gerger A, Mackensen A, Peschel C, Schadendorf D, Schlaepfli M, Wörmann B, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO). Melanom: Leitlinie. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013; <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>, Zugriff am 07.03.2013.
15. 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.