

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-08-15-D-186 Pembrolizumab

Datum: September 2015

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

| | |
|--|----|
| Indikation für die Recherche bei Pembrolizumab: | 2 |
| Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: | 2 |
| Systematische Recherche: | 2 |
| IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse | 8 |
| Cochrane Reviews | 16 |
| Systematische Reviews | 16 |
| Leitlinien | 19 |
| Ergänzende Dokumente | 23 |
| Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: | 24 |
| Literatur: | 26 |

Indikation für die Recherche bei Pembrolizumab:

Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. „Übersicht zVT, Tabelle 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 **28.08.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **551** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **82** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **14** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

| | |
|---------|---|
| ARMM | anorectal malignant melanoma |
| APR | abdominoperineal resection |
| ÄZQ | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| A&CS | Audit & Clinical Standards Subcommittee |
| BAD | British Association of Dermatologists |
| DAHTA | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| LE | local excision |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NHS CRD | National Health Services Center for Reviews and Dissemination |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| T&G | Clinical Standards Unit, made up of the Therapy & Guidelines Subcommittee |
| WHO | World Health Organization |

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

Pembrolizumab **[Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- operative Resektion
- Strahlentherapie: Primärbehandlung maligner Melanome in den Einzelfällen, bei denen ein operativer Eingriff unmöglich oder nicht sinnvoll ist

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 5. Juni 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab – neues Anwendungsgebiet::
Ein Zusatznutzen für nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom gegenüber Dacarbazin ist nicht belegt.
Ein Zusatznutzen für nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom gegenüber Vemurafenib ist nicht belegt.
- Beschluss vom 3. April 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib:
Ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib ist nicht belegt.
- Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28. März 2014):

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

Pembrolizumab

[Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

- Beschluss vom 6. März 2014 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Pembrolizumab | „Pembrolizumab ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen.“ |
| Dabrafenib L01XE23 Tafinlar® | Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: 02/2014) |
| Dacarbacin L01AX04 z.B. Detimedac® | Detimedac ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (Stand: 05/2014) |
| Ipilimumab L01XC11 YERVOY® | YERVOY ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. (Stand: 12/2013) |
| Lomustin L01AD02 Cecenu® | Cecenu wird in Kombinationstherapie eingesetzt: – bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) (Stand: 09/2012) |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vemurafenib
L01XE15
Zelboraf®

Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: 02/2014)

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

| | |
|--|---|
| <p>IQWiG 2014: Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 23.12.2013) [10]</p> | <p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten fortgeschrittenen (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasierten Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem Krankheitsstadium (III, IVM1a, IVM1b versus IVM1c) im Verhältnis 3:1 zu Dabrafenib oder Dacarbazin randomisiert.</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit: Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor (BREAK-3). Hierbei handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie von Dabrafenib.</p> <p><i>Mortalität (Gesamtüberleben)</i> Über die gesamte Beobachtungsdauer ergibt die Behandlung mit Dabrafenib keine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.</p> <p><i>Morbidität (Symptomatik)</i> Aspekte der Morbidität wurden in der Studie BREAK-3 mithilfe der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gruppenvergleich der stetigen Daten zeigt für den EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Dabrafenib bezüglich der Symptomsubskala Übelkeit und Erbrechen. Für alle anderen Symptomsubskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Dacarbazin.</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| | <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität (Symptomatik) ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 und generisches Instrument EQ-5D)</i> Für keine der Subskalen zur Lebensqualität (Funktionskalen) des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die betrachtete Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dabrafenib und Dacarbazin. Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisches Instrument EORTC QLQ-C30 oder generisches Instrument EQ-5D).</p> <p><i>Nebenwirkungen</i> Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen im Dossier des pU überwiegend keine validen Daten vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten.</p> <p>Die vom pU präsentierte Datenlage ergab keinen Zusatznutzen von Dabrafenib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Morbidität (Symptomatik), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.</p> |
| <p>IQWiG 2014: Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [11] (Stand: 13.03.2014)</p> | <p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Endpunkte: patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Ergebnis /Fazit: Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen keine Daten vor, die geeignet sind, um einen Zusatznutzen von</p> |

| | <p>Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.</p> <table border="1" data-bbox="593 271 1410 869"> <thead> <tr> <th data-bbox="593 271 863 432">AWG</th> <th data-bbox="863 271 1134 432">zVT</th> <th data-bbox="1134 271 1410 432">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="593 432 863 869">Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</td> <td data-bbox="863 432 1134 869">Dacarbazin</td> <td data-bbox="1134 432 1410 869">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie</p> | AWG | zVT | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. | Dacarbazin | Zusatznutzen nicht belegt |
|---|--|---|-----|---|---|------------|---------------------------|
| AWG | zVT | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | | | | | |
| Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. | Dacarbazin | Zusatznutzen nicht belegt | | | | | |
| <p>IQWiG 2012: Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung [9] (Stand: 27.04.2012)</p> | <p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu <i>best supportive care</i> (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>Population: Erwachsene Patienten mit einem Melanom im nicht resezierbaren Stadium III oder IV, die trotz einer Vorbehandlung nicht auf die Therapie ansprachen, einen Rückfall erlitten oder Unverträglichkeiten zeigten und positiv für den Genotyp HLA-A*0201 waren.</p> <p>Endpunkte: Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit: Für die Nutzenbewertung lag 1 relevante Studie vor (MDX010-20). Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit 3 parallelen Studienarmen (Randomisierungsschema: 3:1:1).</p> <p><i>Gesamtüberleben</i> Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Damit gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit <i>best</i></p> | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | <p><i>supportive care</i> im Vergleich zu <i>best supportive care</i> allein.</p> <p>Morbidität Zur Morbidität (im Sinne von durch die Erkrankung verursachter Morbidität) wurden in der Studie keine Endpunkte untersucht. Ein Zusatznutzen von Ipilimumab ist für Endpunkte zur Morbidität demnach nicht belegt.</p> <p>Lebensqualität Bei den im Fragebogen EORTC QLQ-C30 betrachteten Domänen (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom Obstipation ein statistisch signifikanter Nachteil von Ipilimumab / BSC im Vergleich zu Placebo / BSC. Aus diesem Ergebnis einer einzelnen Domäne des Fragebogens wird kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgeleitet. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Ipilimumab in Kombination mit <i>best supportive care</i> im Vergleich zu <i>best supportive care</i> allein.</p> <p>Nebenwirkungen Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit <i>best supportive care</i> im Vergleich zu <i>best supportive care</i> allein für diese Endpunkte nicht belegt.</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> <ul style="list-style-type: none"> • Das Institut schließt sich dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.“ |
| <p>IQWiG 2012: Vemurafenib -</p> | <p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung.</p> <p>(Stand 13.06.2012) [8]</p> | <p>Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Population: Erwachsene (≥ 18 Jahre), nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation.</p> <p>Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Ergebnis /Fazit: In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (BRIM3). Es handelt sich um eine randomisierte offene aktiv kontrollierte Studie. Vemurafenib wurde in Form von Filmtabletten (Dosierung von 2-mal täglich 960 mg) verabreicht, Dacarbazin wurde intravenös (Dosierung 1000 mg / m² Körperoberfläche) in Zyklen von je 3 Wochen gegeben.</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><i>Mortalität</i> Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Vemurafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Dacarbazin. Somit zeigte sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.</p> <p><i>Morbidität</i> Zur Morbidität wurde in der Studie ausschließlich der Endpunkt Schmerz erhoben. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des Schmerzscore unter Behandlung mit Vemurafenib und Dacarbazin. Ein Zusatznutzen von Vemurafenib ist für den Endpunkt Schmerz somit nicht belegt.</p> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> In dem vom pU verwendeten Fragebogen FACT-M zeigte sich lediglich für 2 der 5 Subskalen ein statistisch signifikanter</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| | <p>Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, und zwar für „physisches Wohlbefinden“ zugunsten und für „emotionales Wohlbefinden“ zum Nachteil von Vemurafenib. Die Bewertung der Relevanz der Effekte (basierend auf den standardisierten Mittelwertsdifferenzen) ergab, dass ein irrelevanter Effekt in beiden Fällen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Wegen der fehlenden Validität des Gesamtscores konnten die Ergebnisse des Gesamtscores nicht herangezogen werden. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit nicht belegt.</p> <p><i>Nebenwirkungen</i> Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war bei den Patienten im Vemurafenib-Arm höher als bei den Patienten im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant. Ein größerer Schaden von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds wegen der geringfügigen Effektstärke nicht belegt.</p> |
| <p>G-BA 2014: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib Stand: Mai 2014 [7]</p> | <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation:</p> <p>Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dabrafenib wie folgt bewertet:</p> <p>Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>G-BA 2014: 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>Stand: März 2014 [4]</p> | <p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Vemurafenib (Zelboraf®) 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>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> |
| <p>G-BA 2014: 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 (neues Anwendungsgebiet).</p> <p>Stand: Juni 2014 [6]</p> | <p>In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ipilimumab in dem Anwendungsgebiet „Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert“ gemäß dem Beschluss vom 2. August 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt: Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013: Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert.</p> <p><i>Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf nicht-vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom.</i></p> <p>a) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativem Melanom Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> |
| <p>G-BA 2012: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die</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,</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab</p> <p>Stand: August 2012 [5]</p> | <p>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>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> |
|--|--|

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum (2009-2014) identifiziert werden.

Systematische Reviews

| | |
|--|--|
| Fisher 2010: Malignant melanoma (metastatic) [2] | 1. Fragestellung What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma? What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma? |
| | 2. Methodik Population: patients with malignant melanoma (metastatic) Intervention: Chemotherapy, Immunotherapy (interferon alfa or interferon alfa plus interleukin-2) Komparator: supportive palliative care alone, chemotherapy alone Endpunkte: Mortality (includes overall survival and progression-free survival), quality of life, and adverse effects. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria Qualitätsbewertung der Studien: A GRADE evaluation of the quality of evidence for interventions was performed |
| | 3. Ergebnisdarstellung Chemotherapy is given with palliative rather than curative intent for metastatic disease. <ul style="list-style-type: none">• 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.• Dacarbazine or temozolomide are the standard first-line |

| | |
|---|--|
| | <p>chemotherapy. Both dacarbazine and temozolomide are associated with similar progression-free survival and fewer adverse effects compared with other single-agent or combination chemotherapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival. • Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy. • 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. |
| | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In this systematic review we present information relating to the effectiveness and safety of the following interventions: adding interferon alfa (with or without interleukin-2) to chemotherapy; dacarbazine; single-agent or combination chemotherapy; supportive palliative care alone or with chemotherapy; and temozolomide.</p> |
| <p>Matsuda 2014: Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma [13]</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>To determine whether the extent of surgery is associated with survival in anorectal malignant melanoma (ARMM).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with anorectal malignant melanoma Vergleich: abdominoperineal resection (APR) vs. local excision (LE) Endpunkte: overall survival, relapse-free survival, and local recurrence</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 08/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 (n=1006 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Prisma</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1006 patients [544 (54.1%) APR and 462 (45.9%) LE] <p><i>APR vs. LE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • overall survival (OR, 1.14; 95% CI, 0.74–1.76; $P = 0.54$) and relapse-free survival (OR, 0.95; 95% CI, 0.43–2.09; $P = 0.89$) did not differ significantly between the APR and LE groups • APR significantly reduced local recurrence compared with LE (OR, 0.18; 95% CI, 0.09–0.36; $P < 0.00001$). |

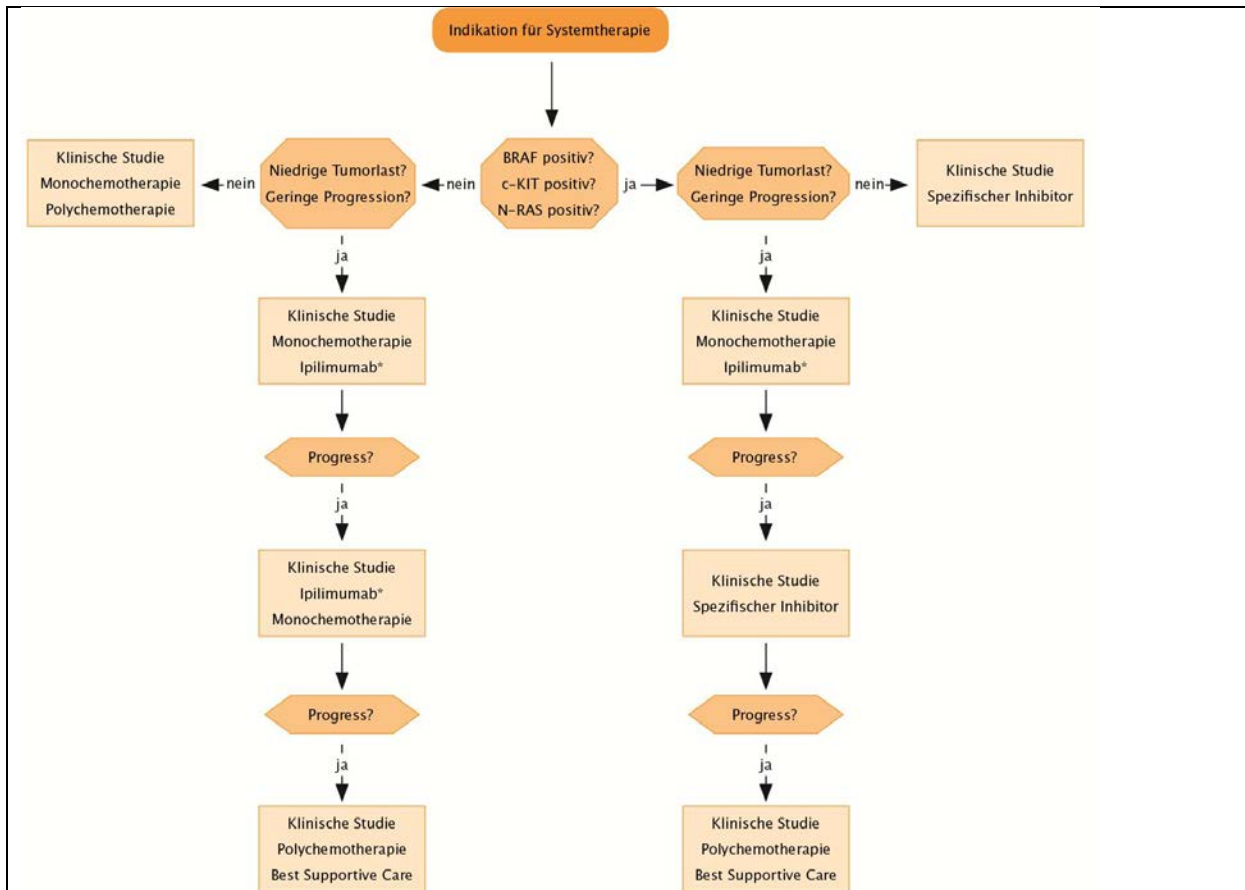
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Although several limitations, such as inclusion of only retrospective studies with relatively small sample size and selection biases for surgical procedure, are involved, this meta-analysis suggested that APR has no survival benefit; however, APR confers better local control than LE. Given that local failures after LE could be managed by salvage surgery, minimizing morbidity and maximizing quality of life should be the focus in surgical treatment of ARMM.

Leitlinien

| | |
|---|---|
| <p>NICE 2014: Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. [14]</p> | <p>The NICE guideline on Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. This guidance was developed using the single technology appraisal (STA) process.</p> |
| | <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche Suchzeitraum bis 2013</p> |
| | <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma, only if the manufacturer provides ipilimumab with the discount agreed in the patient access scheme. • The Committee understood that ipilimumab would be valuable as a first-line treatment option for people with advanced (unresectable or metastatic) malignant melanoma. • Ipilimumab is currently recommended by NICE as a second-line treatment for people with advanced unresectable or metastatic malignant melanoma. <p><i>Adverse reactions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The summary of product characteristics lists the following very common adverse reactions for ipilimumab: diarrhoea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite and abdominal pain. For full details of adverse reactions and contraindications, see the summary of product characteristics. <p>Evidence for clinical effectiveness:</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no trials directly comparing ipilimumab 3 mg/kg monotherapy with the comparators in the scope: dacarbazine or vemurafenib. • The Committee considered the manufacturer's response to consultation in which it proposed an alternative approach to assessing the clinical and cost effectiveness of 3 mg/kg ipilimumab monotherapy first-line. • This method used data from the MDX010-20 trial adjusting overall survival curve to estimate the clinical effectiveness of 3 mg/kg ipilimumab first-line rather than using evidence from CA184-024. The Committee was aware that in the updated base-case analysis, the manufacturer used overall survival and progression-free survival rates for ipilimumab from the previous appraisal (TA268), and overall survival and progression-free survival for dacarbazine were taken from the CA184-024 trial. • The data were then adjusted to take into account differences in the patient baseline characteristics. • The Committee noted the ERG's concerns that the approach used by the manufacturer was inconsistent with the previous |

| | appraisal. | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--------|-----------------|--|--|---|-------------------|------|---|------------|--------|---|------------------|
| Malignes Melanom S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [1] | S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ | | | | | | | | | | | | |
| | <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Update</p> <p>S3 – Leitlinie (Umfassende Angaben zur Methodik im „Report“)</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>Schema der Empfehlungsgraduierung</p> <table border="1"> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th></th> <th></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> | | Empfehlungsgrad | | | A | Starke Empfehlung | Soll | B | Empfehlung | Sollte | 0 | Empfehlung offen |
| Empfehlungsgrad | | | | | | | | | | | | | |
| A | Starke Empfehlung | Soll | | | | | | | | | | | |
| B | Empfehlung | Sollte | | | | | | | | | | | |
| 0 | Empfehlung offen | Kann | | | | | | | | | | | |
| | <p>Empfehlungen</p> <p>Medikamentöse Therapie im Stadium IV</p> <p>Monochemotherapie</p> <p>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%,)</p> <p>Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent. (Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 85%, Empfehlung)</p> <p>Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor)</p> <p>Die Leitlinie empfiehlt bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchzuführen. (Empfehlungsgrad A; Level of Evidence 1b, Konsensstärke 76%).</p> <p>Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b, Konsensstärke 79%,).</p> | | | | | | | | | | | | |
| Abbildung: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III. | | | | | | | | | | | | | |



(keine Angaben zum Empfehlungsgrad oder Evidenzlevel)

Marsden 2010:
Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma **[12]**

Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010

Methodik

Grundlage der Leitlinie: This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit, made up of the Therapy & Guidelines Subcommittee (T&G) and the Audit & Clinical Standards Subcommittee (A&CS).

Suchzeitraum: 2000-2010

Definition of the levels of evidence used in preparation of these guidelines

| Level | Type of evidence |
|-------|---|
| Ia | Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials, or meta-analysis of epidemiological studies |
| Ib | Evidence obtained from at least one randomized controlled trial |
| IIa | Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomization |

| | |
|--|---|
| IIb | Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study |
| III | Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies |
| IV | Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities |
| Grade of recommendation | |
| A | There is good evidence to support the use of the procedure |
| B | There is fair evidence to support the use of the procedure |
| C | There is poor evidence to support the use of the procedure |
| D | There is fair evidence to support the rejection of the use of the procedure |
| E | There is good evidence to support the rejection of the use of the procedure |
| <p>Empfehlungen</p> <p>No systemic therapy has been shown to extend survival significantly.</p> <p>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.</p> <p>Biochemotherapy (the addition of biologically active agents such as interferon-a 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.</p> | |

Ergänzende Dokumente

| | |
|---|---|
| Garbe 2011: Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects [3] | 1. 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. |
| | 2. Methodik The Medline database was searched for articles published between 2002 and 2010. Keine Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien. Keine Angabe zur Anzahl der gefundenen Studien |
| | 3. Ergebnisdarstellung 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. 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. |
| | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Despite decades of clinical research, patients with advanced melanoma continue to have a poor prognosis, and no agents have shown statistically significant improvement in overall survival in a phase III trial in patients with metastatic melanoma. For high-risk, resected disease, adjuvant therapy with IFN- γ has been shown to consistently increase relapse-free survival, as well as overall survival in some studies. |

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 27.08.2014**

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees |
| 2 | "melanoma":ti,ab,kw |
| 3 | "skin cancer":ti,ab,kw or "cutaneous neoplasm":ti,ab,kw or "cutaneous sarcoma":ti,ab,kw or "skin tumor":ti,ab,kw or "skin tumour":ti,ab,kw |
| 4 | metastatic*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or advanced*:ti,ab,kw or "malignant":ti,ab,kw or unresectable*:ti,ab,kw |
| 5 | #1 or #2 or #3 |
| 6 | #5 and #4 |
| 7 | #6 from 2009 to 2014 |

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 27.08.2014

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 1 | "Melanoma"[Mesh] |
| 2 | Melanoma*[Title/Abstract] |
| 3 | (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract] |
| 4 | (((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]) |
| 5 | #3 AND #4 |
| 6 | ((#1) OR #2) OR #5 |
| 7 | metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne[Title/Abstract] |
| 8 | (#6) AND #7 |
| 9 | #8 AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) |
| 10 | (#8) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((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]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))) |
| 11 | (#9) OR #10 |
| 12 | (#11) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/27"[PDAT]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.08.2014

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | "Melanoma"[Mesh] |
| 2 | Melanoma*[Title/Abstract] |
| 3 | (skin*[Title/Abstract]) OR cutaneous[Title/Abstract] |
| 4 | (((((neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR |

| | |
|----|--|
| | tumour*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] |
| 5 | #3 AND #4 |
| 6 | ((#1) OR #2) OR #5 |
| 7 | metastatic*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR unresectable*[Title/Abstract] OR malignant*[Title/Abstract] OR maligne[Title/Abstract] |
| 8 | (#6) AND #7 |
| 14 | (#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title]) |
| 15 | (#14) AND ("2009/08/01"[PDAT] : "2014/08/27"[PDAT]) |

Literatur:

1. **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, Zugriff am 28.08.2014.
2. **Fisher RA, Larkin J.** Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
3. **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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Berlin (Ger): G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 (Ger): G-BA 2012; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1542/>, Zugriff am 19.02.2014.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 (neues Anwendungsgebiet) vom 05.06.2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf, Zugriff am 28.08.2014.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dabrafenib vom 20. März 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2827/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_ZD.pdf, Zugriff am 28.08.2014.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A12-08] Version: 1.0., Stand: 13.06.2012). Köln (Ger): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1, Zugriff am 11.09.2014.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Dossierbewertung [A12-07] Version: 1.0., Stand: 27.04.2012). Köln (Ger): IQWiG 2012;

https://www.iqwig.de/download/A12-07_Ipilimumab_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf/download/1, Zugriff am 11.09.2014.

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A13-35] vom 02.01.2014). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014; IQWiG-Berichte - Nr.203.https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 21.02.2014.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A13-44]). Köln (Ger): IQWiG 2014; IQWiG-Berichte - Nr. 209.https://www.iqwig.de/download/A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
12. **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.
13. **Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Takahashi G, Matsutani T, Yamada T, Kishi T, Uchida E.** Abdominoperineal Resection Provides Better Local Control But Equivalent Overall Survival to Local Excision of Anorectal Malignant Melanoma: A Systematic Review. Ann Surg 2014;
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. London (UK): NICE 2014; (TA319): <http://www.nice.org.uk/guidance/TA319#>, Zugriff am 28.08.2014.