

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

**Vorgang: 2013-B-009 – Trametinib**

Stand: April 2014

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

### Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom

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

1. 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>
2. 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>
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<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>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	<i>nicht angezeigt</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</i></li> </ul>	<i>nicht angezeigt</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Trametinib L01XE25 Mekinist®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: „Trametinib ist in Kombination mit Dabrafenib angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Die Monotherapie mit Trametinib hat keine klinische Aktivität bei Patienten, die nach vorangegangener BRAF-Inhibitor-Therapie progredient waren.“
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®, 2013-02)
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, 2010-09)
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, 2012-09)
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 Tumorsektion krankheitsfrei sind. (FI Roferon®-A, 2012-12)
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®, 2011-10)

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

## **Recherche und Synopse der Evidenz:**

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff .....	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien .....	4
Systematische Recherche .....	5
IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse .....	7
Cochrane Reviews .....	9
Systematische Reviews .....	10
Leitlinien .....	11
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	14
Literatur: .....	15

### **Indikation für die Recherche bei Wirkstoff**

Nicht resezierbares oder metastasiertes (BRAF-V600-Mutation-positives) Melanom.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien**

Keine Einschränkungen.

## **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „malignes Melanom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.02.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Daten-banken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, 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 460 Treffer, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 57 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 7 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Die nach dem 19.02.2014 im Anwendungsgebiet hinzugekommenen G-BA-Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffe Vemurafenib (Neubewertung nach Fristablauf; Beschluss vom 6. März 2014) und Dabrafenib (Beschluss vom 3. April 2014) wurden ergänzend dargestellt.

## Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database
BRAF	Serine/threonine-protein kinase B-Raf (rapidly accelerated fibrosarcoma – isoform B)

## IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2012 [1]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 13.06.2012)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><b>Population:</b> erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p><b>Ergebnis/Fazit:</b> In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweise). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird jeweils für die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ebenfalls das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt. 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>IQWiG, 2013 [2]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 11.12.2013 Neubewertung nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 06.09.2012)</p>	<p>Im Vergleich zum Dossier zur Bewertung von Vemurafenib vom 17.02.2012 legt der pU mit dem Dossier vom 02.09.2013 keine neuen verwertbaren Daten vor. Die vorgelegten Daten haben somit keine Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens vom 13.06.2012. Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ergibt sich daher unverändert ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin).</p>
<p>G-BA, 2013 [3]</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><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</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. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 06.09.2013 befristet.</p>

<p>G-BA, 2014 [4]</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 (Neubewertung nach Fristablauf)</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</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>IQWiG, 2013 [5]</p> <p>Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 23.12.2013)</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin.</p> <p><b>Population:</b> Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p><b>Ergebnis/Fazit:</b> 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. Ergebnisse zu weiteren Schadenendpunkten konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden, da insgesamt keine validen Ergebnisse zur Verfügung standen. Auf der Grundlage der verfügbaren Ergebnisse verbleiben für Dabrafenib positive Effekte (jeweils Anhaltspunkt) für die qualitativ bewertete Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems beträchtlich und für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht quantifizierbar. Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden, dass der statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Dabrafenib bei Auflösung der Verzerrung trotzdem bestehen bleiben würde. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Unterschiede aufgrund der Verzerrung zustande kommen. Ein</p>

	<p>größerer Schaden von Dabrafenib ist für diese Endpunkte insgesamt nicht ausgeschlossen.</p> <p>Die fehlenden Effekte auf der Nutzenseite und die beschriebene Unsicherheit auf der Schadenseite führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin in der Monotherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms bei erwachsenen Patienten abgeleitet werden kann.</p>
<p>G-BA, 2014 [6]</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 - Dabrafenib</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dabrafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Vemurafenib.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

### Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum identifiziert werden.

## Systematische Reviews

<p>Fisher, 2010 [7]</p> <p>Clinical Evidence - Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma? What are the effects of immunotherapy for metastatic melanoma?</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat mit metastasiertem Melanom.</p> <p>Intervention/Komparator: alle, die identifiziert werden können.</p> <p>Endpunkt: nicht vorab definiert.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1966 bis 2010.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 systematic reviews, RCTs, or observational studies that met the inclusion criteria.</p> <p>Die eingeschlossenen Publikationen wurden nach GRADE bewertet und dargestellt.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <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>

## Leitlinien

<p>Malignes Melanom</p> <p>S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [8]</p> <p>Herausgeber: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>S3 – Leitlinie (Detaillierte Angaben zur Methodik im „Report“). Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche und Adaption von bestehenden Leitlinien mit anschließendem Konsensusprozess. Suchzeitraum: bis Juni 2012.</p> <p>Level of Evidence (LoE) nach Oxford:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: left;">Level</td> <td style="text-align: left;">Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)).</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall).</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>Alle oder keiner.</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien.</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. &lt; 80 % Nachbeobachtungsrate).</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; Ökologische Studien.</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien.</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Einzelne Fall-Kontroll-Studie.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien).</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“.</td> </tr> </table> <p>GoR - Schema der Empfehlungsgraduierung</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%;">Empfehlungsgrad</td> <td style="width: 33%;"></td> <td style="width: 33%;"></td> </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>Nicht evidenzbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von GCP und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein Empfehlungsgrad.</p> <hr/> <p><b>Medikamentöse Therapie im Stadium IV</b></p> <p><u>Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor)</u> Bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A; LoE 1b, Konsensstärke 76%).</p> <p><u>Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)</u> Bei c-KIT-Inhibitor-sensitiver c-KIT-Mutation soll die Option einer Therapie mit einem c-KIT-Kinaseinhibitor geprüft werden. (Konsensbasierte Empfehlung GCP, Konsensstärke 88%)</p> <p><u>Immuntherapie im Stadium IV</u> Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden. (Empfehlungsgrad A, LoE 1b, Konsensstärke 79%,).</p> <p><u>Monochemotherapie</u> Die Monochemotherapie mit Dacarbazin ist eine etablierte Systemtherapie und kann Melanompatienten mit nicht</p>	Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)).	1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall).	1c	Alle oder keiner.	2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien.	2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. < 80 % Nachbeobachtungsrate).	2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien.	3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien.	3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie.	4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien).	5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“.	Empfehlungsgrad			A	Starke Empfehlung	Soll	B	Empfehlung	Sollte	0	Empfehlung offen	Kann
Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen																																		
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs)).																																		
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall).																																		
1c	Alle oder keiner.																																		
2a	SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien.																																		
2b	Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z.B. < 80 % Nachbeobachtungsrate).																																		
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien.																																		
3a	SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien.																																		
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie.																																		
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien).																																		
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“.																																		
Empfehlungsgrad																																			
A	Starke Empfehlung	Soll																																	
B	Empfehlung	Sollte																																	
0	Empfehlung offen	Kann																																	

resezierbaren Metastasen angeboten werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1b, Konsensstärke 85%). Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent. (LoE 1b, Konsensstärke 85%).

Polychemotherapie

Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert. (Evidenzlevel 1a, Konsensstärke 85%) Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden. (Konsensbasierte Empfehlung GCP, Konsensstärke 84%).

Biochemotherapie

Die aus Polychemotherapie in Kombination mit Interferon-alpha und Interleukin 2 bestehende Biochemotherapie soll heute nicht mehr eingesetzt werden, da einer hohen Toxizität unsichere Vorteile hinsichtlich des Überlebens gegenüberstehen. (Empfehlungsgrad 0, LoE 1b, Konsensstärke 85%).

Abbildung: Algorithmus bei Indikation einer Systemtherapie im Stadium IV sowie im nicht resektablen Stadium III.



(keine Angaben zum Empfehlungsgrad oder Evidenzlevel)

Marsden, 2010 [9]  Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma	1. Fragestellung This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD).
	2. Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche und Konsensusprozess Suchzeitraum Suchzeitraum: Literaturrecherche 2000 – 2010 LoE und GoR: nicht definiert in der vorliegenden Publikation, aber Verweis auf etablierte Verwendung in den anderen Leitlinien der BAD. (Hinweis: Where no level is quote the evidence is to be regarded as representing Level IV, i.e. a consensus statement).
	<u>Metastatic Disease:</u> No systemic therapy has been shown to extend survival significantly. 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. 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.

Folgende, aktuelle Leitlinien empfehlen zielgerichtete Therapien beim metastasierten Melanom, wurden jedoch in der obigen Übersicht nicht dargestellt, da sie nicht den methodischen Anforderungen entsprechen:

- DGHO, 2013 [10]
- Garbe, 2012 für European Dermatology Forum [11]
- Dummer, 2012 für ESMO [12]
- Dummer, 2011[13]
- Coit, 2013 für NCCN [14]

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library am 19.02.2014

Suchschritt	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* 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
	#5 and #4
5	#6 from 2009 to 2014

### SR, HTAs PubMed am 19.02.2014

#	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 ("2009/02/01"[PDAT] : "2014/02/19"[PDAT])

## Leitlinien in PubMed am 19.02.2014

Suchschritt	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 ("2009/02/01"[PDAT] : "2014/02/19"[PDAT])

### Literatur:

1. 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;
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-34, Dossierbewertung vom 16.12.2013). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013; (IQWiG-Berichte - Nr.199): [https://www.iqwig.de/download/A13-34\\_Vemurafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-34_Vemurafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 21.02.2014.
3. 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 (Ger): G-BA 2012; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1560/>, Zugriff am 19.02.2014.
4. 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. März 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1943/>, Zugriff am 07.04.2014.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-35, Dossierbewertung 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](https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 21.02.2014.

6. 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 3. April 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1968/>, Zugriff am 07.04.2014.
7. Fisher RA, Larkin J. Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010
8. 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.
9. 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.

Informatorisch:

10. 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 (Ger): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013; <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom/melanom.pdf>, Zugriff am 07.03.2013.
11. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, Grob JJ, Malvehy 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.
12. 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.
13. 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.
14. Coit DG, Andtbacka R, Anker CJ, Bichakjian CK, Carson WE, III, Daud A, Dimairo D, Fleming MD, 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, McMillian N, Ho M. Melanoma, version 2.2013: featured updates to the NCCN guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2013; 11 (4): 395-407.