

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2014-B-056 Cobimetinib

Stand: August 2014

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

Cobimetinib

zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

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 Übersicht „II. 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

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

- Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

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:	
Cobimetinib n.b. Cotellic®	Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.
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 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)
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)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2014-B-056 Cobimetinib

Datum: 22.07.2014

Recherche und Synopse der Evidenz:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Cobimetinib 2014-B-056:.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	2
Systematische Recherche:	3
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	5
Cochrane Reviews	10
Systematische Reviews.....	10
Leitlinien.....	12
Literatur	18

Indikation für die Recherche bei Cobimetinib 2014-B-056:

zur Anwendung in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom indiziert.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG:
„Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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-Datenbanken), 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. Am 22.07.2014 wurde eine Aktualisierung der G-BA Beschlüsse durchgeführt.

Die Recherche ergab zusammen 464 Treffer, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon konnten 61 Quellen eingeschlossen und im Volltext überprüft werden. Insgesamt ergab dies 12 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

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
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>G-BA, 2014 [1]</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>(Ersetzt den Beschluss mit Befristung bis zum 6.9.2013)</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>IQWiG, 2013 [2]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung.</p> <p>(Stand 11.12.2013 Neubewertung nach Ablauf der Befristung des Beschlusses bis zum 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.</p> <p>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>IQWiG, 2012 [3]</p> <p>Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 13.06.2012)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Population: erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Ergebnis /Fazit: 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.</p> <p>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“</p>

	<p>herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.</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>IQWiG, 2013 [4]</p> <p>Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. (Stand 23.12.2013)</p>	<p>Fragestellung/Ziele: 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>Population: Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</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. Ergebnisse zu weiteren Schadenendpunkten konnten ausschließlich qualitativ interpretiert werden, da insgesamt keine validen Ergebnisse zur Verfügung standen.</p> <p>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.</p> <p>Für die weiteren Systemorganklassen („Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „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 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 [5]</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>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</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>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</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 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet)</p>	<p>Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 31. Oktober 2013:</p> <p>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</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2014 [7]</p> <p>Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (neues Anwendungsgebiet) (Nr. 209)</p>	<p>Fragestellung</p> <p>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>Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.</p> <p>Zusammenfassung</p>

	<p>Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können, da er aufgrund der vorgelegten Auswertung (nicht adjustierter indirekter Vergleich) mit zu großer Unsicherheit behaftet ist. Zudem ist der Effekt im Gesamtüberleben aufgrund des selektiven Ausschlusses von Patienten aus der Analyse maßgeblich zugunsten von Ipilimumab verzerrt. Der beobachtete Effekt ist somit nicht ausreichend groß, um ausschließen zu können, dass er allein durch systematische Verzerrung zustande kommt. Durch die fehlende Berücksichtigung weiterer bekannter Störfaktoren bei der Durchführung der Propensity Score Analyse wird die Ergebnissicherheit weiter erniedrigt. Der vom pU vorgelegte Therapieeffekt zum Gesamtüberleben ist folglich insgesamt nicht interpretierbar. Dies gilt auch für die Ergebnisse zu weiteren vom pU vorgelegten Endpunkten (gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse).</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ipilimumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <p>Anwendungsgebiet: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2012 [8]</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:</p> <p>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>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</p> <p>Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>
<p>IQWiG, 2012 [9]</p>	<p>Fragestellung</p>

<p>Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung (Nr. 130)</p>	<p>Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Ipilimumab im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit best supportive care zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Ipilimumab in Kombination mit best supportive care mit einer Behandlung mit best supportive care allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Ipilimumab als Monotherapie mit best supportive care verglichen wird, eingeschlossen werden. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ipilimumab wie folgt bewertet:</p> <p>In der Gesamtschau verbleiben positive und negative Ergebnisse gleicher Ergebnissicherheit (Hinweis). Auf der Seite der positiven Effekte wird für das Gesamtüberleben das Ausmaß „erheblich“ erreicht. Auf der Seite der negativen Effekte wird das Ausmaß „erheblich“ für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Dabei wird das Ausmaß „beträchtlich“ jeweils für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Abbrüche infolge immunvermittelter unerwünschter Ereignisse und das Ausmaß „erheblich“ jeweils für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse erreicht. Aufgrund des erheblichen Schadenspotenzials für schwere und schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse kommt das Institut zu dem Schluss, den Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care von „erheblich“ auf „beträchtlich“ herabzustufen. Die Ergebnissicherheit wird hiervon nicht berührt.</p> <p>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care.</p>
--	---

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews im Suchzeitraum identifiziert werden..

Systematische Reviews

<p>Fisher, 2010 [10]</p> <p>Clinical Evidence -</p> <p>Malignant melanoma (metastatic)</p>	<p>1. Fragestellung</p>
	<p>What are the effects of chemotherapy for metastatic melanoma?</p> <p>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"> • 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> <p>Combination chemotherapy is no more effective than single-agent chemotherapy at increasing overall survival.</p> <p>Combination chemotherapy is associated with more adverse effects compared with single-agent chemotherapy.</p> <p>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>
--	--

Leitlinien

<p>S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ [11]</p>	<p>Herausgeber: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.</p>																						
	<p>Methodik</p> <p>S3 – Leitlinie (Detaillierte Angaben zur Methodik im „Report“)</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche und Adaption von bestehenden Leitlinien mit anschließendem Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum: bis Juni 2012</p>																						
	<p>Level of Evidence (LoE) nach Oxford</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; padding: 2px;">Level</td> <td style="padding: 2px;">Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1a</td> <td style="padding: 2px;">Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1b</td> <td style="padding: 2px;">Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">1c</td> <td style="padding: 2px;">Alle oder keiner</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2a</td> <td style="padding: 2px;">SR (mit Homogenität) von Kohortenstudien</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2b</td> <td style="padding: 2px;">Einzelne Kohorten-Studie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. < 80 % Nachbeobachtungsrate)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2c</td> <td style="padding: 2px;">Ergebnisforschung; Ökologische Studien</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3a</td> <td style="padding: 2px;">SR (mit Homogenität) von Fall-Kontroll-Studien</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3b</td> <td style="padding: 2px;">Einzelne Fall-Kontroll-Studie</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">4</td> <td style="padding: 2px;">Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5</td> <td style="padding: 2px;">Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder „Grundprinzipien“</td> </tr> </table>	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“
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“																						
	<p>GoR - Schema der Empfehlungsgraduierung</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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>Nicht evidenzbasierte Empfehlungen: Ein kleinerer Anteil der Empfehlungen wurde nicht evidenzbasiert durch Konsens beantwortet: Angabe von GCP (good clinical practice) und Konsensstärke, kein Evidenzlevel, kein Empfehlungsgrad.</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>Medikamentöse Therapie im Stadium IV</p> <p><u>Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor)</u></p>																						

Bei BRAF-Inhibitor-sensitiver BRAF-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A; LoE 1b, Konsensstärke 76%).

Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)

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%)

Immuntherapie im Stadium IV

Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen soll die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden (Empfehlungsgrad A, LoE 1b, Konsensstärke 79%,).

Monochemotherapie

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%)

Die Wirksamkeit von Temozolomid und Fotemustin ist der von Darcabazin äquivalent. (LoE 1b, Konsensstärke 85%)

Polychemotherapie

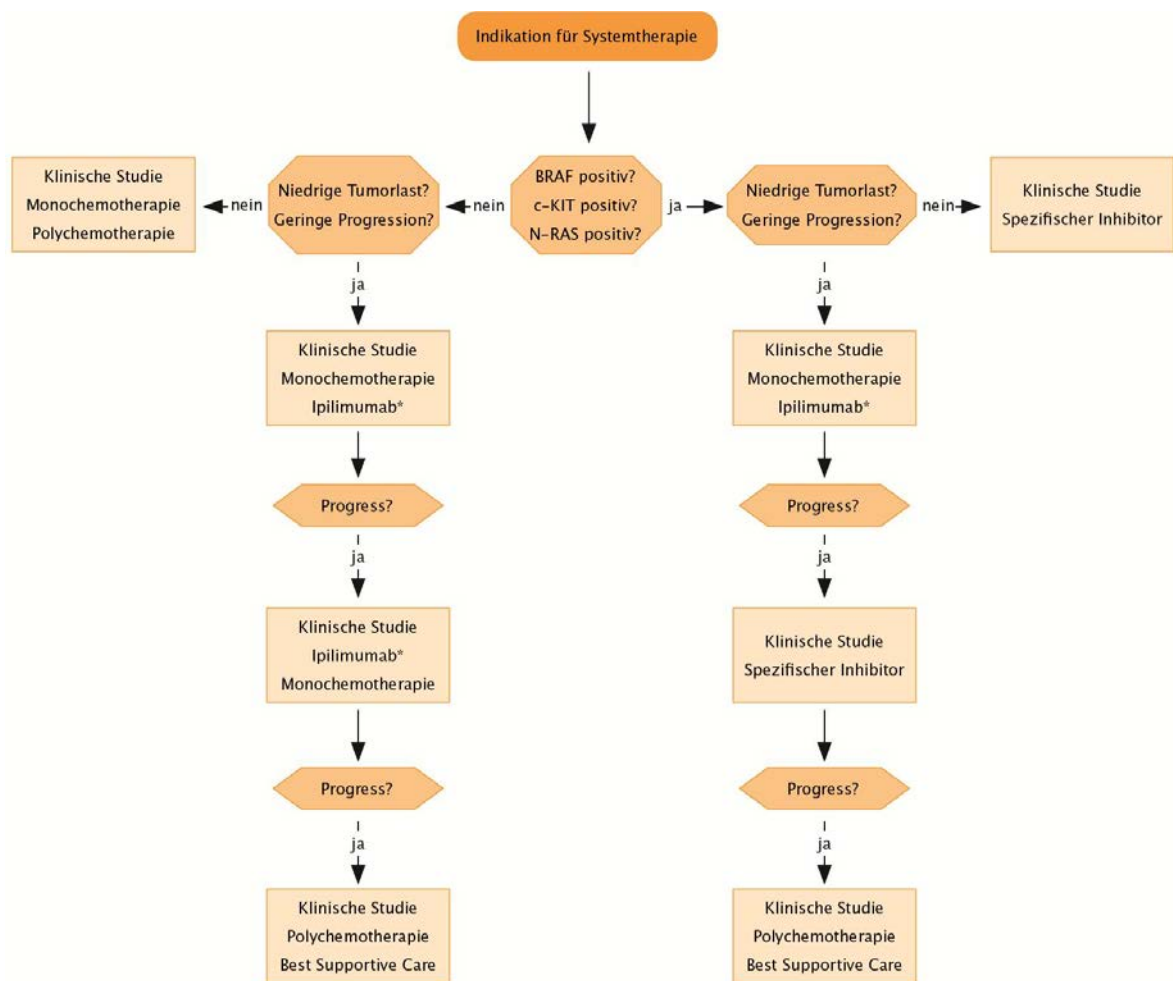
Unter Polychemotherapie sind höhere Ansprechraten zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert. (Evidenzlevel 1a, Konsensstärke 85%)

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 [12]	This is an updated guideline prepared for the British Association of Dermatologists (BAD)
Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematische Literaturrecherche und Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum</p> <p>Suchzeitraum: Literaturrecherche 2000 – 2010</p> <p>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</p>

	regarded as representing Level IV, i.e. a consensus statement)
	<p>Metastatic disease</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).</p> <p>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-α 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>

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

Reference List

1. **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 vom 06.03.2014.** Berlin (Ger): G-BA 2014; 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.
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, Zugriff am 21.02.2014.
3. **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;
4. **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, Zugriff am 21.02.2014.
5. **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 15.07.2014.
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 22.07.2014.
7. **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.
 8. **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.
 9. **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**
 10. **Fisher RA, Larkin J. Malignant melanoma (metastatic). Clin Evid (Online) 2010; 2010**
 11. **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 07.03.2013.
 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.**