



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der Zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2011-B-019 Vemurafenib**

Stand: Juli 2011

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

### Vemurafenib nicht resezierbares oder metastasierendes Melanom

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipilimumab: fortgeschrittenes Melanom</li> <li>• Lomustin: metastasiertes malignes Melanom</li> <li>• Dacarbazin: metastasiertes malignes Melanom</li> </ul>
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>• 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>• G-BA-Beschluss vom 17.12.2009: Änderung der AM-RL Anlage VI Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom</li> <li>• Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im (ähnlichen) Anwendungsgebiet: Ipilimumab bei Patienten mit nicht resezierbarem Melanom: "Best Supportive Care"</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.	nicht angezeigt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</li> </ul>	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung / Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Vemurafenib	Die Zulassung von Vemurafenib ist geplant für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasierendem Melanom.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy®	Yervoy® ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, indiziert. (07-2011)
Interferon α 2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A® wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] • Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind. (02-2010)
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. (08-2010)
Lomustin L01AD02 Cecenu®	Cecenu® wird in Kombinationstherapie eingesetzt: [...] • bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome). (09-2007)
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 Experten-gruppen Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35b Abs. 3 SGB V. Auftragsrückgabe (BfArM-Schreiben vom 04.06.2010), da Antrag auf entsprechende Zulassungserweiterung gestellt bzw. absehbar.
Dacarbazin L01AX04 Detimedac®	Detimedac® ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms. (07-2006)

## Indikation für die Recherche: Malignes Melanom

### 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 Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 23.03.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 95 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 11 Quellen eingeschlossen. Durch eine weitere Handrecherche wurden 3 zusätzliche Hinweise zu möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien anderer Organisationen identifiziert und eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Aus vorliegenden Publikationen ergeben sich als meist verbreitete und beschriebene Therapie im metastasierten Stadium die Mono-Chemotherapie mit Dacarbazin. Hierzu liegt keine Evidenz aus RCTs hinsichtlich des Überlebens (overall survival oder als progression free survival) im Vergleich zum *best supportive care* vor.

Cochrane Reviews	
<b>Crosby T et al.</b> Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (2): CD001215.	Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. <ul style="list-style-type: none"><li>keine RCTs vorhanden</li></ul>
<b>Sasse AD et al.</b> Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Stand 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (1): CD005413.pub2.	Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. <ul style="list-style-type: none"><li>keine Überlegenheit der Chemoimmunotherapie vs. Chemotherapie</li><li>increased response to treatment when immunotherapy was added to chemotherapy, but no difference was seen in survival rate and toxic effects were increased</li></ul>
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review. Stand: Februar 2006. London: NHS, 2006.	"Guidance on Cancer Services Improving Outcomes for People with Skin Tumours including Melanoma. The Evidence Review" <ul style="list-style-type: none"><li>keine Evidenz aus RCTs zur Überlegenheit der systemischen Behandlung mit Dacarbazin vs. <i>best supportive care</i>. Polychemotherapie zeigt im Vergleich zu Dacarbazin keine signifikanten Vorteile beim overall survival</li></ul>

Leitlinien	
<p><b>Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC).</b> Skin melanoma (summary). Vers. 1.0. Utrecht: ACCC, 2006.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• für die Patienten mit metastasierten Melanomen, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, ist keine bessere Alternative zu Dacarbazin verfügbar (keine Angaben zu Qualität/Methodik der Empfehlungen)</li> </ul>
<p><b>Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party.</b> Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand. Wellington (NZ): The Cancer Council Australia, Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung im Stadium IV: Als Standardchemotherapie kann Monotherapie mit Dacarbazin eingesetzt werden (Evidenzgrad II; Response-Raten). Kombinierte Chemotherapien verlängern nicht die Lebensdauer.</li> <li>• Empfehlung: Patienten mit metastasierten Melanomen werden mit Chemotherapie und/oder palliativer Versorgung behandelt (Empfehlungsgrad C).</li> </ul>
<p><b>SIGN.</b> Cutaneous Melanoma. A national clinical guideline. Stand: Juli 2003. Edingburgh: SIGN, 2003.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazin ist die Standardtherapie im Stadium IV (Empfehlungsgrad A).</li> <li>• Eine Erweiterung der Dacarbazin-Therapie um Interferon alpha und Tamoxifen ist nicht empfehlenswert außerhalb des klinischen Settings und verbessert nicht die Lebenserwartung (Empfehlungsgrad A).</li> </ul>
<p><b>Marsden JR et al.</b> Revised U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. Br J Dermatol 2010; 163 (2): 238-56.</p>	<p>U.K. guideline: management of cutaneous melanoma. 2010 Revised, Recommendations for metastatic disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard chemotherapy is dacarbazine although its role is palliative (Level II, Grade C)</li> </ul>
Institutionelle Hinweise zu Komparatoren, Sonsige Quellen wie narrative/nicht-systematische Reviews	
<p><b>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma. (Draft scope). London: NICE, 2011.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• genannter Standard-Comparator: <i>best supportive care</i></li> </ul>
<p><b>Lui P et al.</b> Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. Cancer Treat Rev 2007; 33 (8): 665-80.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dacarbazin derzeit Goldstandard in der Therapie des malignen Melanoms</li> <li>• kein Unterschied im Nutzen unterschiedlicher Chemotherapie-Kombinationen</li> </ul>

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

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Medline/PubMed am 23.03.2011

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

#2 → Dokumente komplett in Datenbank

#10 → 12 Dokumente noch importiert

### Cochrane Library am 23.03.2011

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

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

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

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

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 95 Quellen.

---

## Literatur:

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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