

# Versorgungssituation beim Malignen Melanom

Olaf Schoffer, Jochen Schmitt, Friedegund Meier, Karolina Boxberger (Dresden)

---

Next generation clinical evidence – klinische Evidenz aus versorgungsnahen Daten der Krebsregister

9. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2022

# Aktuelle Auswertung – Malignes Melanom

- 2000 bis 2020: 241.241 Patient:innen
- Beteiligung von 24 Krebsregistern  
aus 14 Bundesländern
- Ein-Ausschlusskriterien
  - Patient:innen mit Diagnose (ICD-10 C43, D03) im Zeitraum 2000-2020, Alter ab 15 J., bestätigte Melanom-Histologie, kein DCO-Fall
- Fragestellungen
  - Survival bei metachroner Fernmetastasierung spezifischer Lokalisationen
  - Lymphadenektomie bei Patient:innen mit positiven Wächterlymphknoten
  - Systemische Therapie (Chemotherapie) bei Patient:innen im Stadium IV über die Zeit
  - Adjuvante Therapie im Stadium III und IV über die Zeit und Vergleich der Überlebenszeit

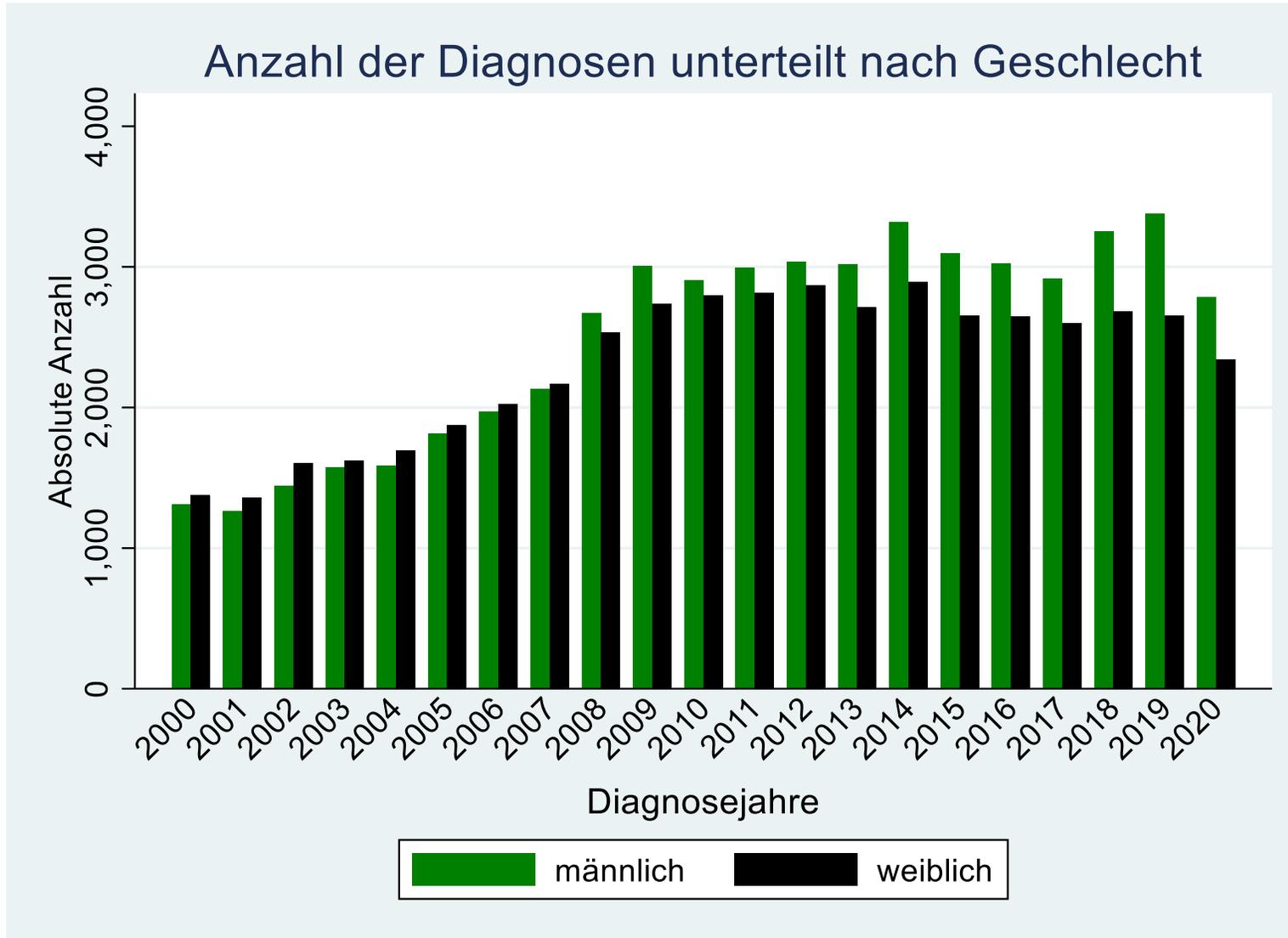
# Malignes Melanom – Patient:innencharakteristika

# Malignes Melanom – Anzahl der Diagnosen über die Zeit



*Nicht alle Register konnten Daten für den gesamten Zeitraum 2000-2020 liefern.*

# Malignes Melanom – Anzahl der Diagnosen über die Zeit



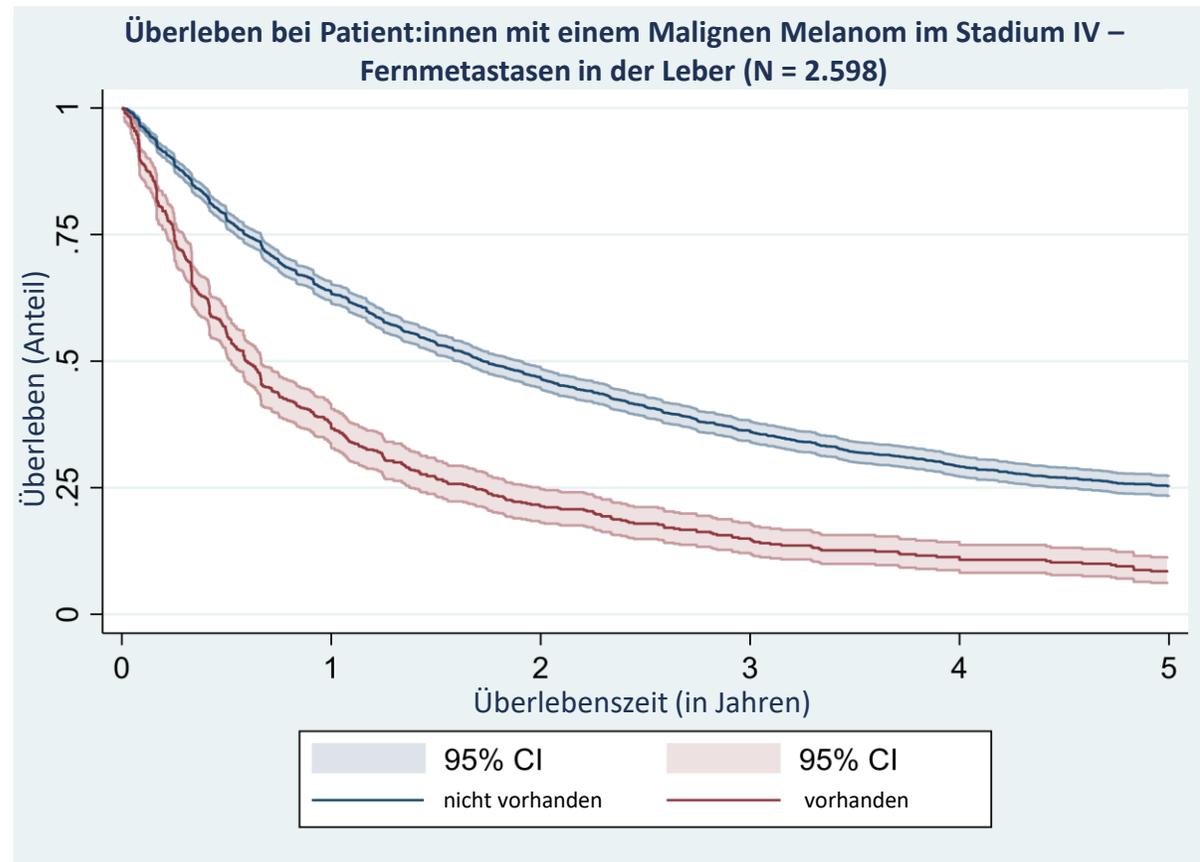
*Nur Register (N=12) mit Angaben über den gesamten Zeitraum 2000-2020 (101.092).*

# **Malignes Melanom – Überlebenszeit bei Patient:innen im AJCC-Stadium IV im Kontext der Fernmetastasierung spezifischer Lokalisationen**

# Überlebenszeitanalyse bei Patient:innen mit Lebermetastasen

**Fragestellung:** Vergleich des Überlebens von Patient:innen mit und ohne metachrone Lebermetastasen (N = 2.598)

**Methode:** Kaplan-Meier-Schätzung sowie Cox-Regression inkl. Adjustierung nach Alter und Geschlecht



## ➤ Überlebensnachteil bei Lebermetastasen

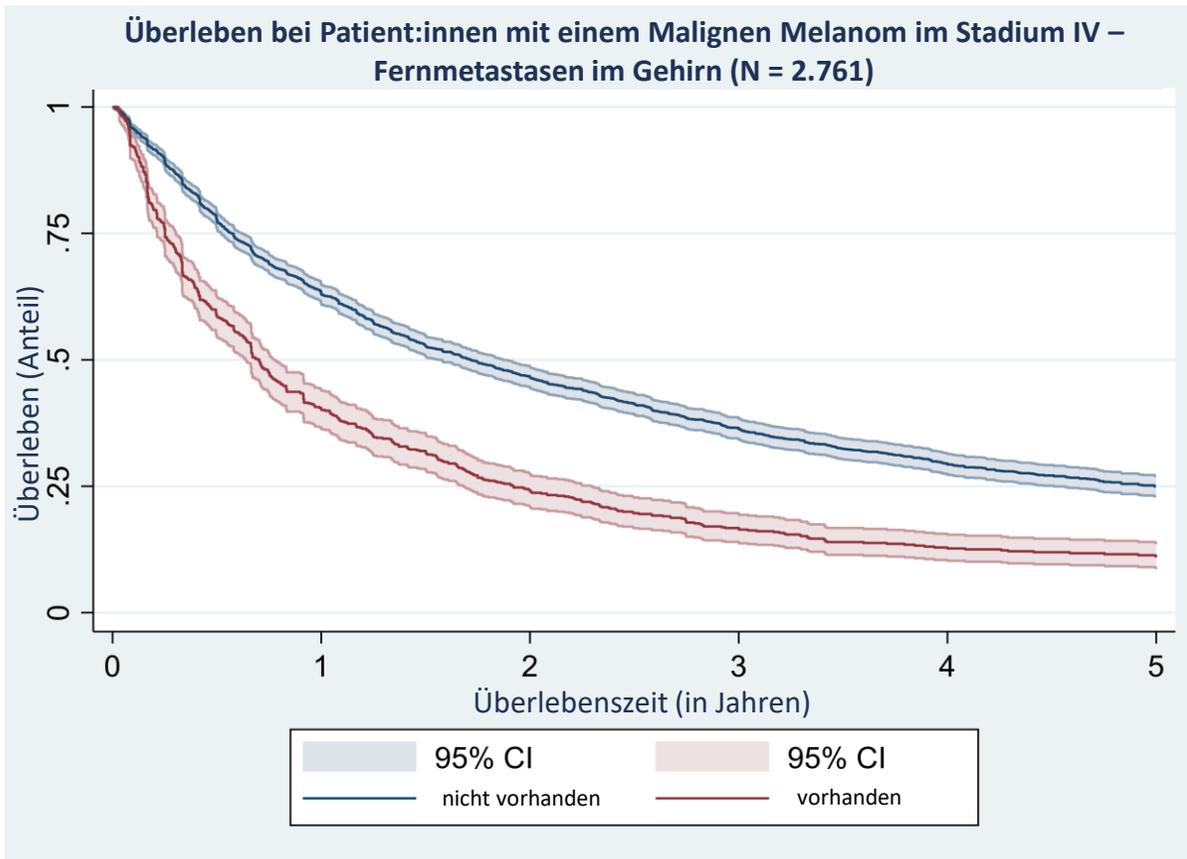
Cox-Regression (adjustiert)	Hazard Ratio	Standard-Fehler	p-Wert	95%-CI
Fernmetastasen in der Leber vorhanden vs. Fernmetastasen in der Leber nicht vorhanden	1,98	0,11	<0,001	1,78;2,20

*Register mit 100% fehlenden Werten (N = 1) für Metastasenlokalisierung ausgeschlossen.*

# Überlebenszeitanalyse bei Patient:innen mit Hirnmetastasen

**Fragestellung:** Vergleich des Überlebens von Patient:innen mit und ohne metachrone Hirnmetastasen (N = 2.761)

**Methode:** Kaplan-Meier-Schätzung sowie Cox-Regression inkl. Adjustierung nach Alter und Geschlecht



## ➤ Überlebensnachteil bei Hirnmetastasen

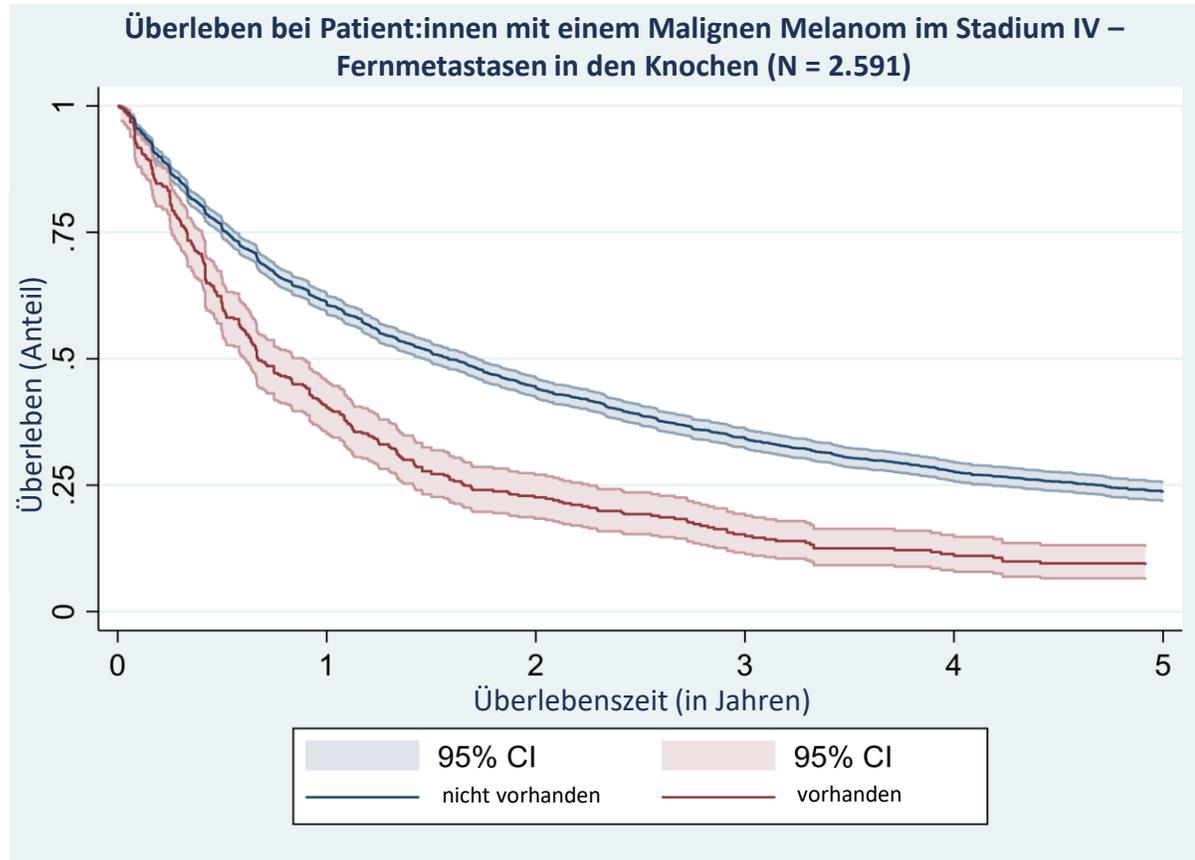
Cox-Regression (adjustiert)	Hazard Ratio	Standard-Fehler	p-Wert	95%-CI
Hirnmetastasen vorhanden vs. Hirnmetastasen nicht vorhanden	2,00	0,11	<0,001	1,80;2,22

*Register mit 100% fehlenden Werten (N = 1) für Metastasenlokalisierung ausgeschlossen.*

# Überlebenszeitanalyse bei Patient:innen mit Knochenmetastasen

**Fragestellung:** Vergleich des Überlebens von Patient:innen mit und ohne metachrone Knochenmetastasen (N = 2.591)

**Methode:** Kaplan-Meier-Schätzung sowie Cox-Regression inkl. Adjustierung nach Alter und Geschlecht



## ➤ Überlebensnachteil bei Knochenmetastasen

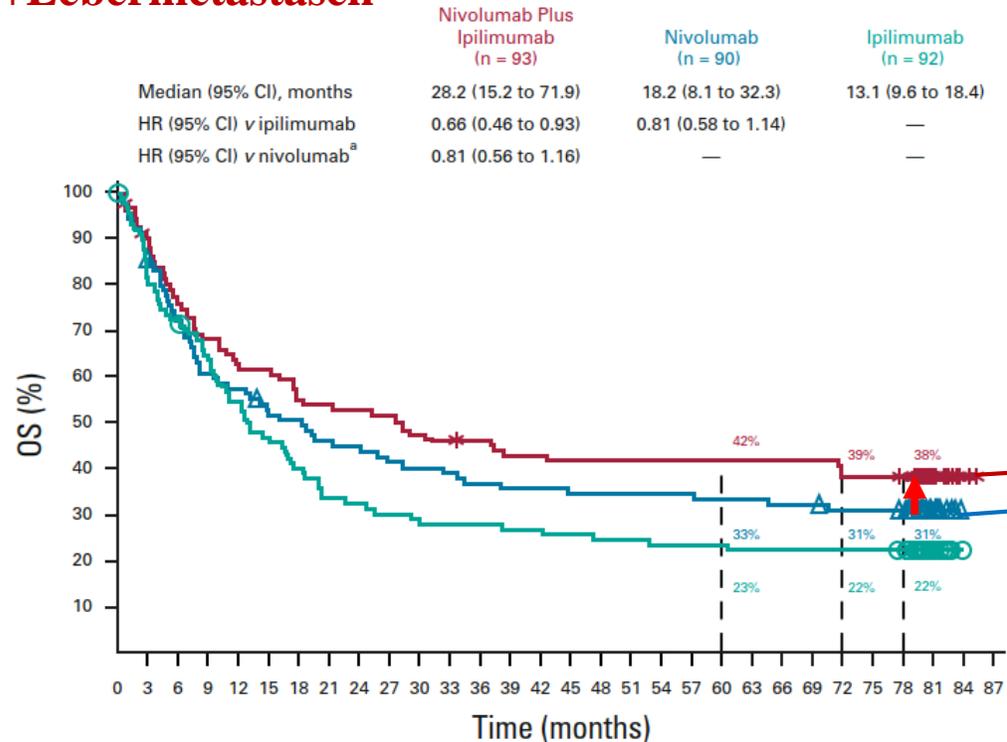
Cox-Regression (adjustiert)	Hazard Ratio	Standard-Fehler	p-Wert	95%-CI
Knochenmetastasen vorhanden vs. Knochenmetastasen nicht vorhanden	1,92	0,12	<0,001	1,69;2,18

*Register mit 100% fehlenden Werten (N = 1) für Metastasenlokalisierung ausgeschlossen.*

# Vergleich mit der Literatur: Metastasiertes Melanom: Gesamtüberleben in Abh. von Lebermetastasen

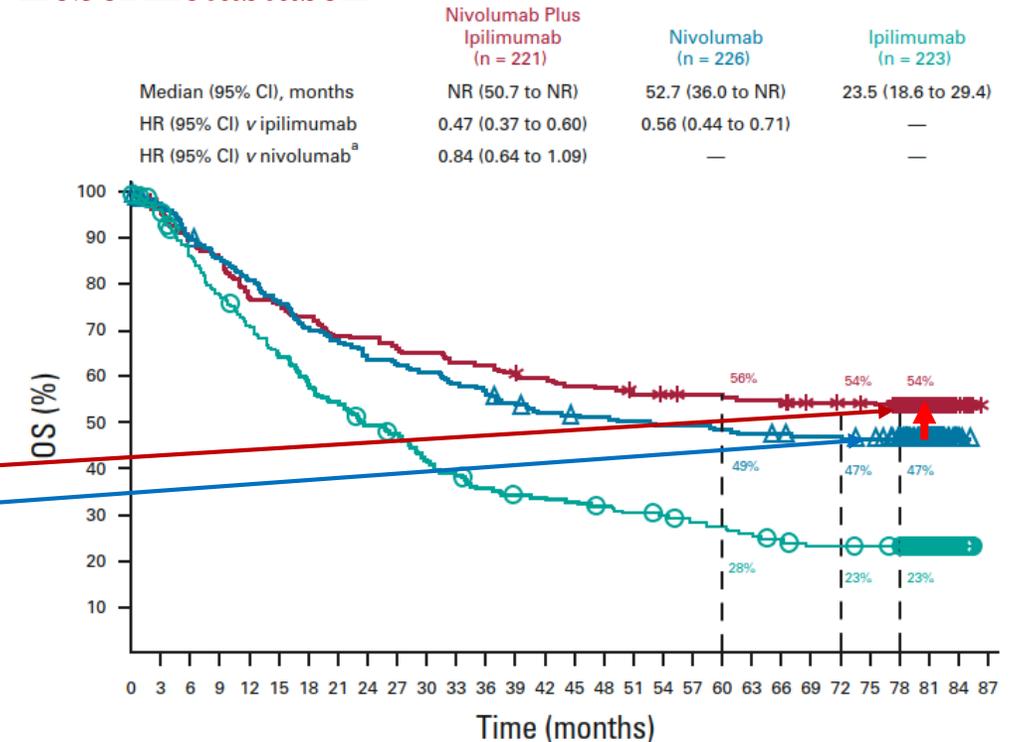
Bei Lebermetastasen OS↓ sowohl bei NIVO+IPI als auch bei NIVO

## C +Lebermetastasen



No. at risk:	93	81	69	62	57	56	50	49	48	47	43	42	41	38	38	37	37	37	37	37	35	34	33	11	2	0		
Nivolumab plus ipilimumab	93	81	69	62	57	56	50	49	48	47	43	42	41	38	38	37	37	37	37	37	35	34	33	11	2	0		
Nivolumab	90	75	64	54	51	45	44	40	39	36	35	34	32	31	31	30	30	30	30	29	29	28	28	26	25	9	0	0
Ipilimumab	92	74	66	58	49	41	36	30	29	27	25	25	25	24	24	23	22	22	21	21	21	20	20	19	9	1	0	

## D -Lebermetastasen



No. at risk:	221	211	196	186	170	166	160	152	151	146	144	139	138	134	131	127	126	122	121	120	119	117	116	113	112	111	105	55	8	0
Nivolumab plus ipilimumab	221	211	196	186	170	166	160	152	151	146	144	139	138	134	131	127	126	122	121	120	119	117	116	113	112	111	105	55	8	0
Nivolumab	226	217	202	191	180	169	157	151	142	139	136	130	126	119	114	112	111	109	107	107	105	103	102	100	100	98	92	50	3	0
Ipilimumab	223	211	187	169	154	140	127	118	106	101	88	82	75	71	70	68	65	62	60	56	54	50	48	44	44	43	42	23	6	0

# **Malignes Melanom – Behandlungskonzepte: Wie haben sie sich entwickelt? Welchen Impact haben sie auf das Überleben?**

# Lymphadenektomie bei Patient:innen mit Mikrometastasen im Wächterlymphknoten

Register mit >99% fehlenden Werten (N = 4) für Lymphknotenbefall ausgeschlossen.

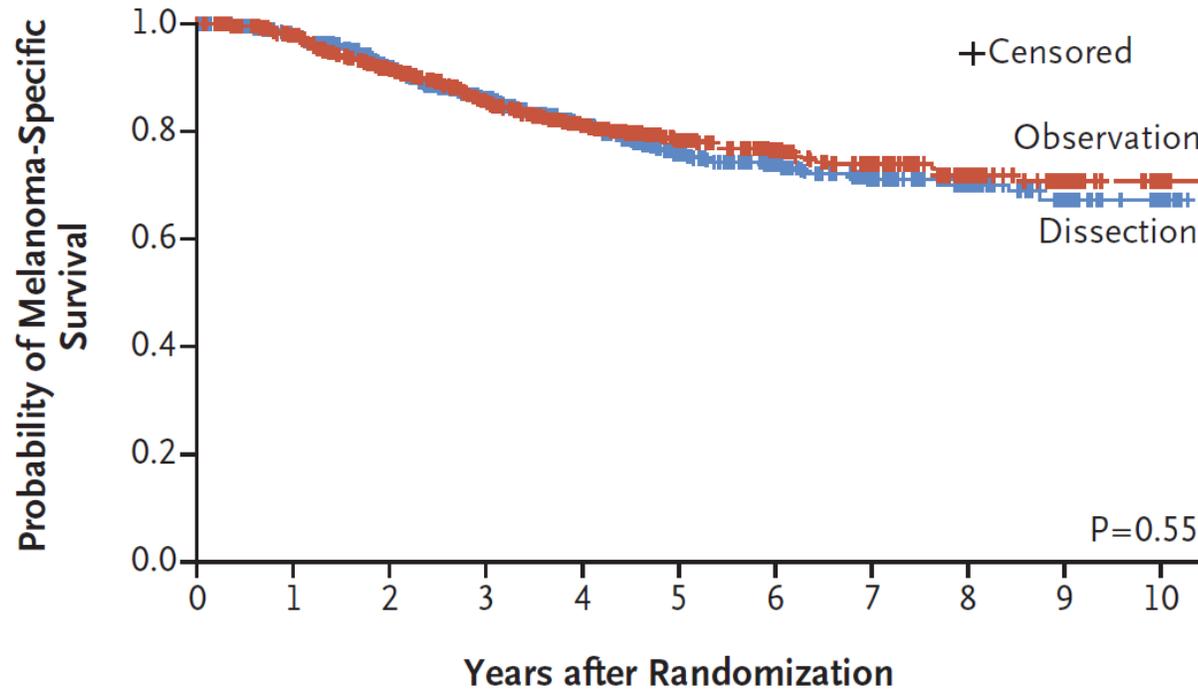
Lymphadenektomie	Positive Wächterlymphknoten		Gesamt
	nein	ja	
erhalten	20.700 (10,0 %)	3.065 (98,0 %)	<b>23.765 (11,4 %)</b>
Nicht erhalten/keine Angabe	186.345 (90,0 %)	64 (2,0 %)	<b>186.409 (88,6 %)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>207.045 (100,0 %)</b>	<b>3.129 (100,0 %)</b>	<b>210.174 (100,0 %)</b>

- Von 3.129 Patient:innen mit positiven Wächterlymphknoten erhalten 3.065 eine (dokumentierte) Lymphadenektomie (98,0 % CI:[97,4;98,4]). Hinweise auf einen zeitlichen (abnehmenden) Trend sind vorhanden (p-Wert: 0,051).

## Vergleich mit der Literatur:

# Lymphadenektomie bei Patient:innen mit Mikrometastasen im Wächterlymphknoten – MSLT-II trial (NCT00297895)

A



➤ *Kein Überlebensvorteil i.Vgl. Watch & Wait*

### No. at Risk

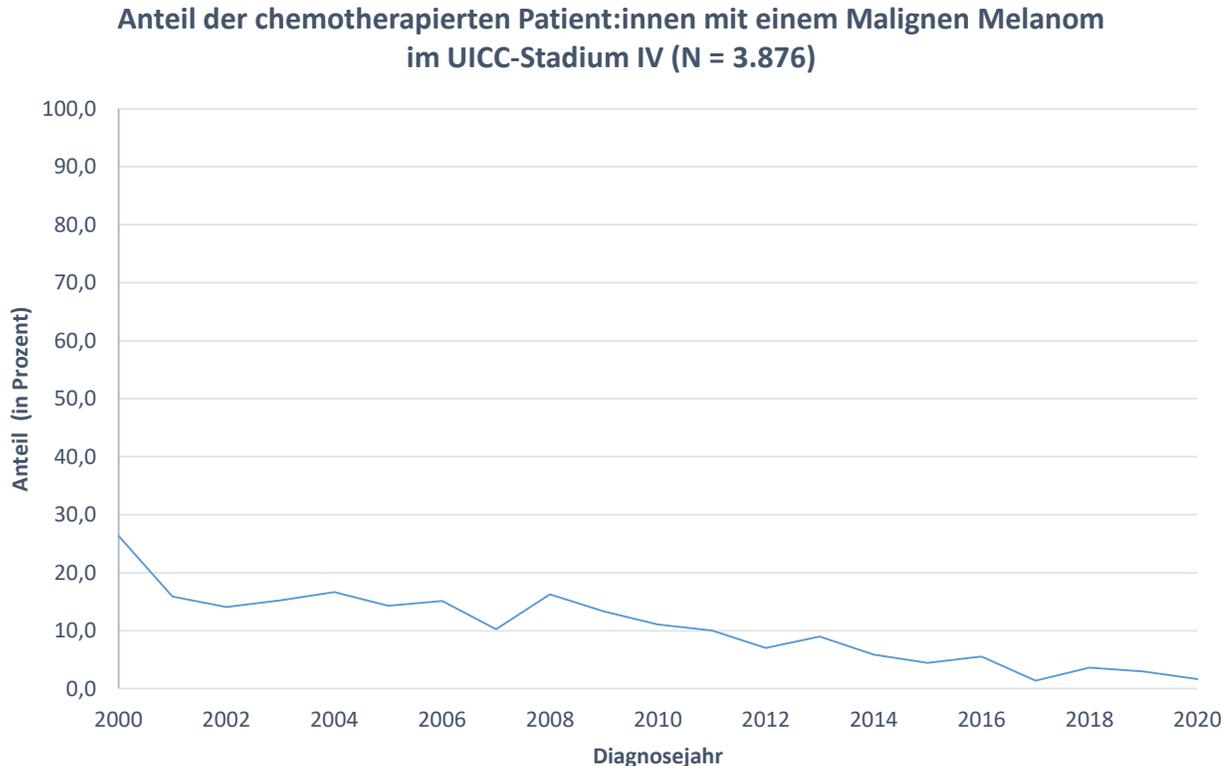
Dissection	824	759	654	510	389	275	191	128	83	39	13
Observation	931	856	734	564	425	304	217	151	95	55	13



Faries MB et al. NEJM **2017**;  
376:2211-2222

# Chemotherapie bei Patient:innen im AJCC-Stadium IV

*Register mit >99% fehlenden Werten (N = 4) für relevante Medikation ausgeschlossen.*

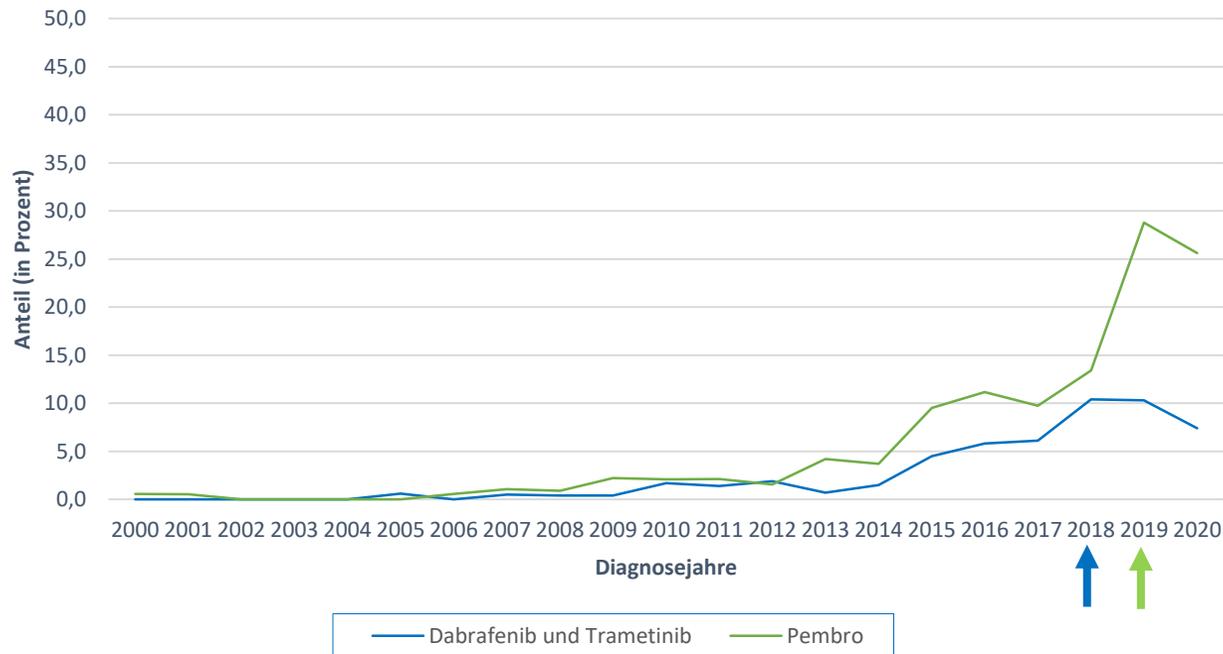


➤ rückläufige Tendenz für Patient:innen im Stadium IV (3.876) - (26,3% für 2000; 1,7% für 2020)

# Adjuvante Therapie mit Dabrafenib, Trametinib und Pembrolizumab im AJCC-Stadium III

Register mit >99% fehlenden Werten (N = 6) für relevante Medikation ausgeschlossen.

Anteil der Patient:innen mit einem Malignen Melanom im UICC-Stadium III mit einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib, Trametinib (N = 6.176) und Pembro (N = 6.173)



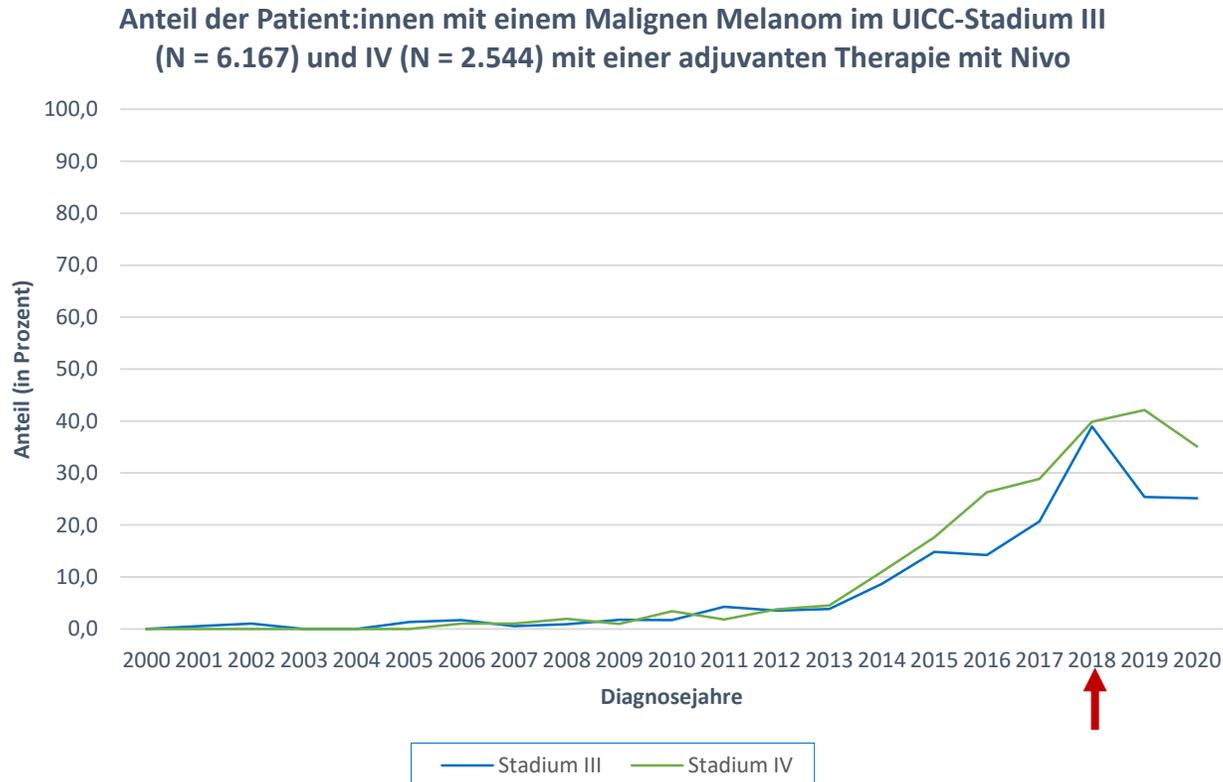
**272 (4,4% CI:[3,9%;4,9%])** von 6.176 Patienten in Stadium III erhalten eine **adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib**. Dieser Anteil **nimmt über die Zeit zu** (bis 2014 0-2% / ab 2015-2020 4-10%).  
Zulassung: 2018

**593 (9,6% CI:[8,9%;10,4%])** von 6.173 Patienten in Stadium III erhalten eine **adjuvante Therapie mit Pembro**. Dieser Anteil **nimmt über die Zeit zu** (bis 2012 0-2% / 2013-2020 Zunahme von 4-28%).  
Zulassung: 2019

**Zeitlich zunehmender Trend signifikant** (Poisson-Regression mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, Beobachtungszeit; p-Wert: <0,001)

# Malignes Melanom – Adjuvante Therapie mit Nivolumab im AJCC-Stadium III und IV

Register mit >99% fehlenden Werten (N = 6 bzw. N = 4) für relevante Medikation ausgeschlossen.



**845 (13,7% CI:[12,9%;14,6%])** von 6.167 Patienten in **Stadium III** erhalten eine **adjuvante Therapie mit Nivo**. Dieser Anteil **nimmt über die Zeit zu** (bis 2010 0-2% / 2011-2020 Zunahme von 2-25%).

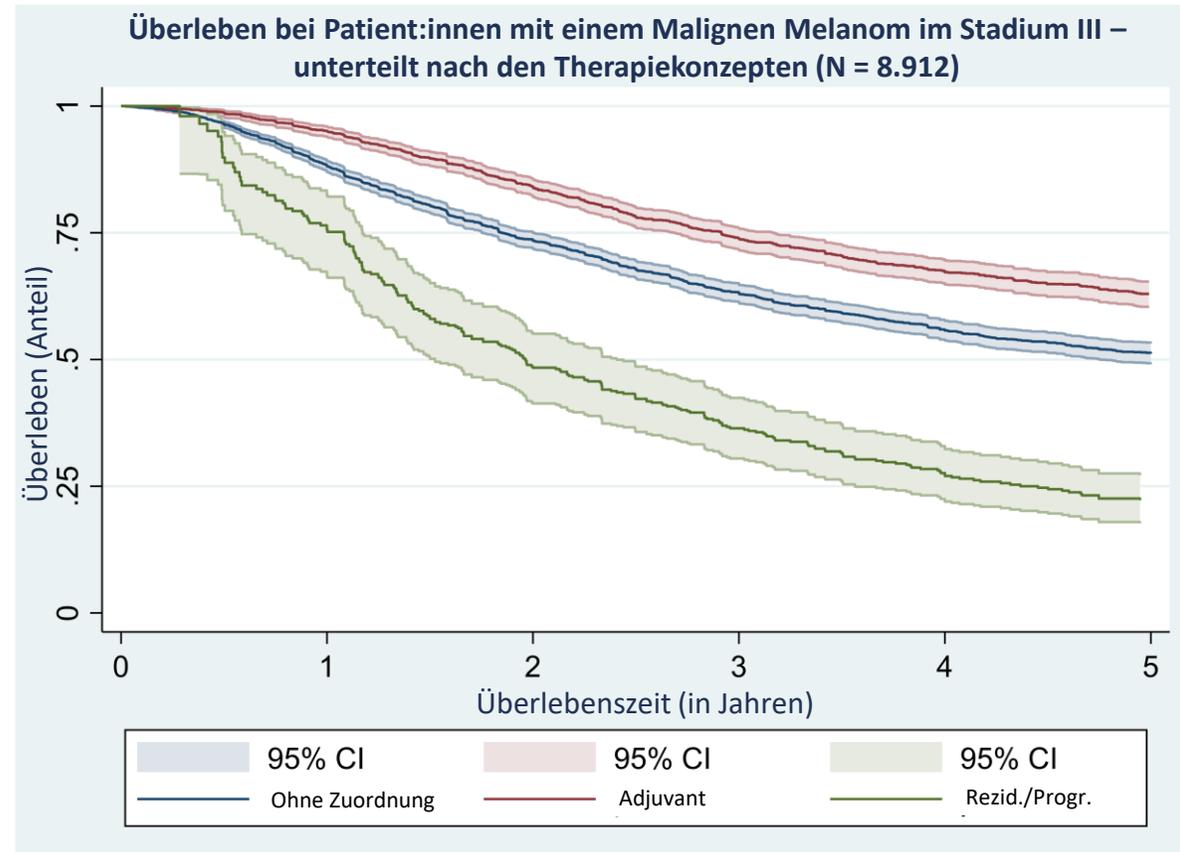
**412 (16,2% CI:[14,9%;17,7%])** von 2.544 Patienten in **Stadium IV** erhalten eine **adjuvante Therapie mit Nivo**. Dieser Anteil **nimmt über die Zeit zu** (bis 2012 0-4% / 2013-2020 Zunahme von 10 bis >35%).

Zulassung: 2018

# Überlebensanalyse bei unterschiedlichen Therapiekonzepten im AJCC-Stadium III

**Fragestellung:** Vergleich des **Überlebens** von Patient:innen im **AJCC Stadium III** (N = 8.912) unter **adjuvanter medikamentöser Therapie vs. medikamentöser Therapie zum Zeitpunkt des Rezidivs**

**Methode:** Cox-Regression; Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diagnosejahr



➤ **Überlebensvorteil unter adjuvanter med. Tumorthherapie**  
i.Vgl. zu med. Tumorthherapie zum Zeitpunkt des Rezidivs

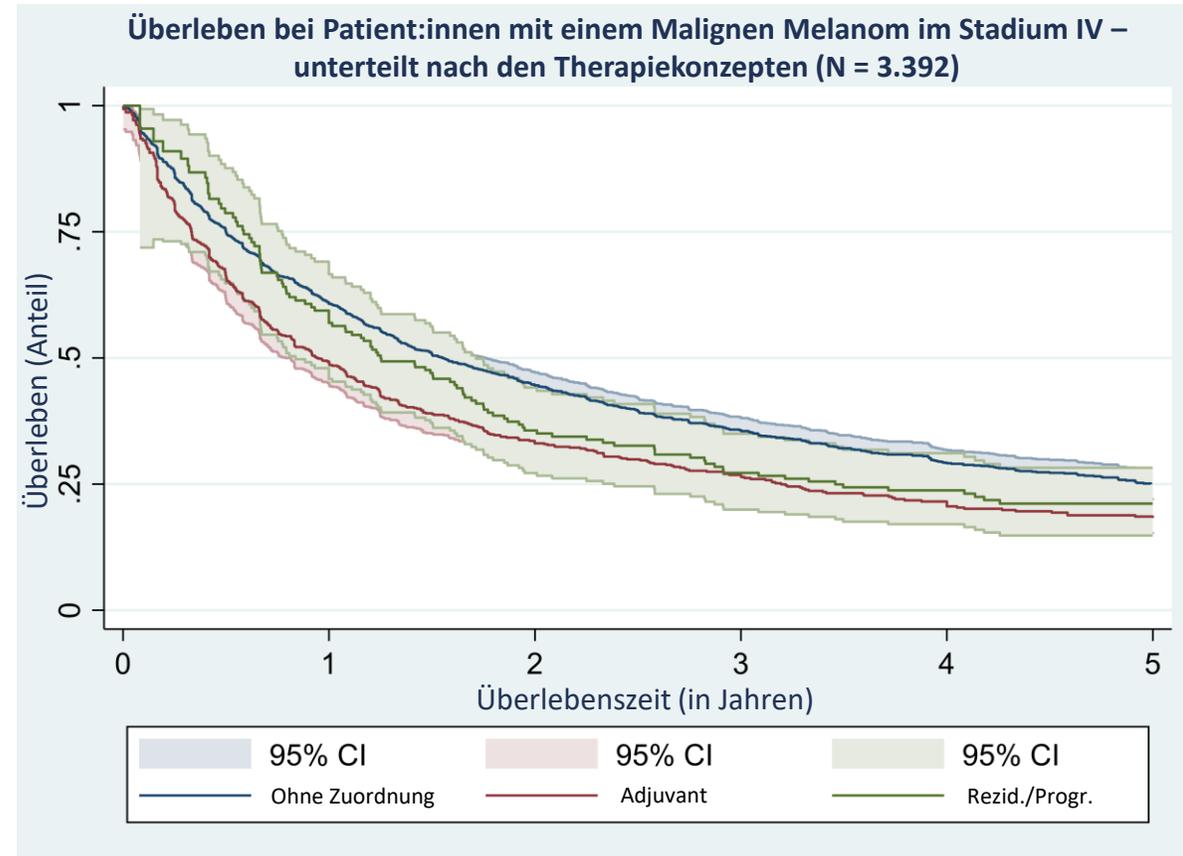
Cox-Regression (adjustiert)	Hazard Ratio	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Adjuvante Therapie vs. Therapie nach Rezidiv/Progress	2,70	0,20	<0,001	2,32 ;3,13

*Register mit >99% fehlenden Werten (N = 6) für relevante Medikation ausgeschlossen.  
Neoadjuvante Therapie ausgeschlossen.*

# Überlebensanalyse bei unterschiedlichen Therapiekonzepten im AJCC-Stadium IV

**Fragestellung:** Vergleich des Überlebens von Patient:innen im AJCC Stadium IV (N= 3.392) unter adjuvanter medikamentöser Therapie vs. medikamentöser Therapie zum Zeitpunkt des Rezidivs

**Methode:** Cox-Regression; Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diagnosejahr



➤ Kein Überlebensvorteil unter adjuvanter med. Tumorthherapie i.Vgl. zu med. Tumorthherapie zum Zeitpunkt des Rezidivs

Cox-Regression (adjustiert)	Hazard Ratio	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Adjuvante Therapie vs. Therapie nach Rezidiv/Progress	0,98	0,10	<b>0,824</b>	0,80 ;1,20

Register mit >99% fehlenden Werten (N = 4) für relevante Medikation ausgeschlossen.  
Neoadjuvante Therapie ausgeschlossen.

# Vergleich mit der Literatur

## Met. Melanom AJCC Stad IV: Adjuvante Therapie – Rezidivfreies Überleben nach 4 Jahren

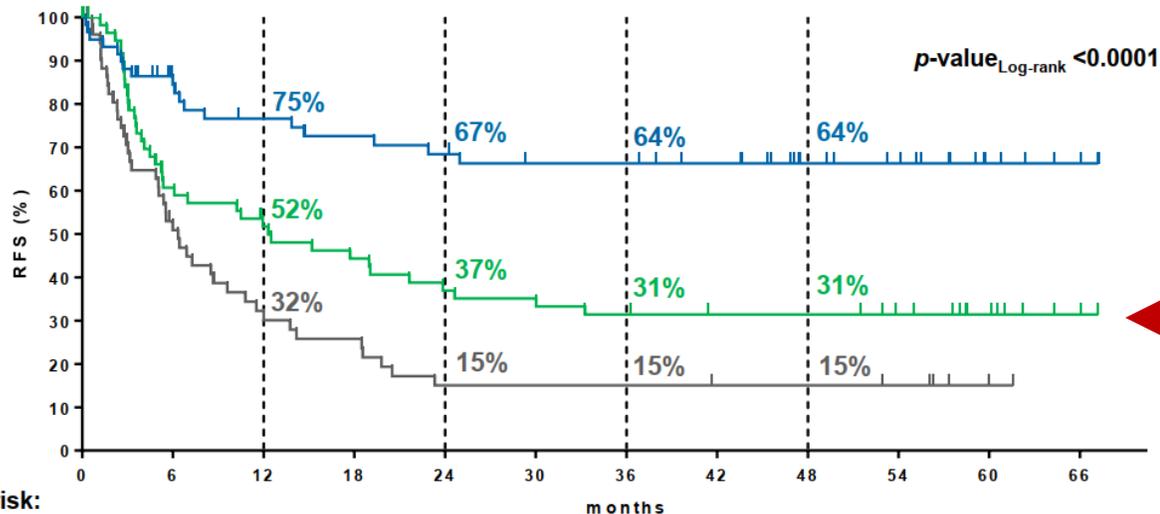
**NIVO + IPI 64% versus NIVO 31% versus Placebo 15%**

Data cut-off date Sep 23, 2021  
Median follow-up time: 49.2 months

### THE IMMUNED STUDY

Primary endpoint: RFS in all patients

	NIVO+IPI (n=56)	NIVO (n=59)	Placebo (n=52)
Median RFS, mo (95% CI)	NR <sup>1</sup> (25.0, NR)	12.3 (5.3, 23.9)	6.3 (3.3, 9.6)
HR (97.5% CI) vs placebo	0.25 (0.13, 0.48)	0.60 (0.36, 1.00)	-
HR (97.5% CI) vs NIVO	0.41 (0.22, 0.78)	-	-



Patients at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
NIVO + IPI	56	40	35	32	30	27	27	27	24	11	4	1
NIVO	59	34	28	24	20	19	17	15	15	12	7	2
Placebo	52	25	15	12	7	7	7	6	6	5	1	-

Livingstone E et al, Lancet 2022

# Fazit

- Überlebensnachteil bei metachronen Leber- oder/und Hirn- oder/und Knochenmetastasen
- Lymphadenektomie bei Mikrometastasen im Wächterlymphknoten wurden trotz negativer Studiendaten fortgeführt, allerdings mit rückläufigem Trend → verzögerte Implementation
- Chemotherapie stark rückläufig (seit 2011 Zulassung von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren i.V.)
- Adjuvante systemische Therapien werden seit Zulassung vermehrt eingesetzt → schnelle Implementation
- Adjuvante systemische Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder PD1-Inhibitoren im Stadium III erzielen Überlebensvorteil im Vergleich zur Systemtherapie zum Zeitpunkt des Rezidivs
  - Im Stadium IV ist der Überlebensvorteil nicht sichtbar

# Fazit

- Ergebnisse sind plausibel – stützen publizierte Daten aus prospektiven klinischen Studien und retrospektiven Analysen
- Auswertung von KKR-Daten können Evidenz generieren, die im Rahmen klinischer Studien nicht oder nicht zeitnah erbracht werden kann
- Stärken/Limitationen
  - Große Datenbasis für klinische Fragestellungen ist einmalig für Analysen zum Melanom in Deutschland
  - Nicht alle Arten der Verzerrung können komplett vermieden werden
- Weiterhin gute Dokumentation sehr wichtig für valide Aussagen
- Interdisziplinäre Kommunikation und Kooperation (KKR ↔ Kliniker)  
→ effektivere Tumordokumentation u. -meldung, klinisch relevante Fragestellungen für Versorgungsforschung → können Versorgung onkologischer Patient:innen entscheidend verbessern

# *Herzlichen Dank an alle Beteiligten*

**Prof Dr. Friedegund Meier**

*Hauttumorzentrum am Nationalen Centrum für  
Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC),  
Dermatologie*

**Dr. Olaf Schoffer**

**Prof. Dr. Jochen Schmitt, MPH**

**Karolina Boxberger, M. Sc.**

**Dr. Martin Rößler**

*Zentrum für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung,  
Hochschulmedizin Dresden*

**Dr. Eva Ferlemann**

*Krebsregister NRW, Plattform §65c*

**Marnie Yimeng Wang**

*University of Alberta, Canada*