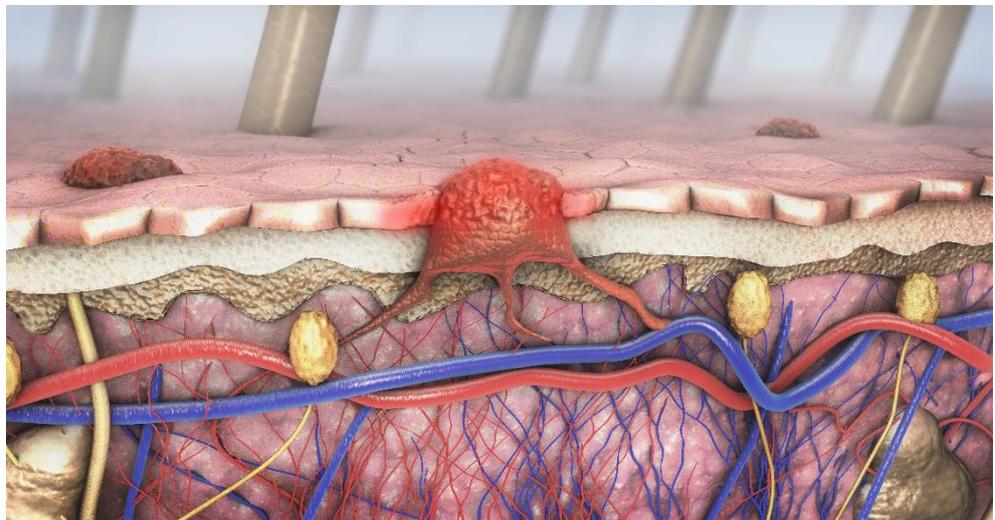


Nivolumab beim malignen Melanom: Kontrastierung der Evidenz aus den Zulassungsstudien mit der Real World Evidenz (RWE)



Systematischer Review

Endbericht

AIHTA Projektbericht Nr.: 140 | ISSN: 1993-0488 | ISSN-online: 1993-0496



HTA Austria
Austrian Institute for
Health Technology Assessment
GmbH

Nivolumab beim malignen Melanom: Kontrastierung der Evidenz aus den Zulassungsstudien mit der Real World Evidenz (RWE)

Systematischer Review

Projektteam

Projektleitung: PD Dr. phil. Claudia Wild
Projektbearbeitung: Dr. phil. Katharina Anna Glanz, MA

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons), MA
Evt. Handsuche: Dr. phil. Katharina Anna Glanz, MA
Externe Begutachtung: PD Mag. Dr. Tim Johansson, MSc, MBA

Interne Begutachtung: PD Dr. phil. Claudia Wild

Korrespondenz: Katharina Glanz katharina.glanz@stud.pmu.ac.at; Claudia Wild claudia.wild@aihta.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Glanz K. Nivolumab beim malignen Melanom: Kontrastierung der Evidenz aus den Zulassungsstudien mit der Real World Evidenz (RWE): Systematischer Review. AIHTA Projektbericht Nr.: 140; 2021. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

Der Projektbericht wurde als Masterarbeit an der Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU), Lehrgang Public Health durchgeführt.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Disclaimer

The external reviewers did not co-author the scientific report and do not necessarily all agree with its content. Only the AIHTA is responsible for errors or omissions that could persist. The final version and the policy recommendations are under the full responsibility of the AIHTA.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH
Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich
<https://www.aihta.at/>

Für den Inhalt verantwortlich:

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **AIHTA Projektberichte** erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Austrian Institute for Health Technology Assessment.

Die **AIHTA Projektberichte** erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „http://eprints.aihta.at/view/types/hta_report.html“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

AIHTA Projektbericht Nr.: 140

ISSN 1993-0488

ISSN online 1993-0496

© 2021 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt.....	5
Abkürzungsverzeichnis	8
Zusammenfassung.....	11
Abstract	12
1 Einleitung.....	13
1.1 Exkurs: Diskussion zur Real World Evidenz (RWE).....	14
1.2 Zielsetzung der Arbeit und Forschungsfragen	16
2 Das maligne Melanom	17
2.1 Epidemiologie.....	17
2.2 Ätiologie	18
2.3 Klassifikation	18
2.4 Behandlungsoptionen.....	19
2.5 Public Health Relevanz.....	21
3 Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren.....	23
3.1 Nivolumab beim malignen Melanom	24
3.2 Zulassungsstudien.....	26
3.2.1 Monotherapie: CheckMate 037 und CheckMate 066.....	29
3.2.2 Kombinationstherapie: CheckMate 067 und CheckMate 069	36
3.2.3 Adjuvante Therapie: CheckMate 238.....	41
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Zulassungsstudien.....	43
3.3.1 Patient*innen- und Tumorcharakteristika	43
3.3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	43
3.3.3 Ergebnisse zur Sicherheit.....	45
4 Methode	47
4.1 Protokoll in PROSPERO.....	47
4.2 Systematische Literaturrecherche	47
4.2.1 PICO-Frage	47
4.2.2 Suchstrategie und Studienauswahl.....	49
4.3 Analyse: Datenextraktion und Evaluation des Verzerrungsrisikos	51
4.4 Synthese: Zusammenfassung der Ergebnisse	52
5 Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien	53
5.1 RWE: Beobachtungsstudien zu Nivolumab als Monotherapie (Erstlinie).....	54
5.1.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika	54
5.1.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	55
5.1.3 Ergebnisse zur Sicherheit.....	55
5.2 RWE: Beobachtungsstudien zu Nivolumab als Monotherapie (Erst- und Zweitlinie).....	55
5.2.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika	56
5.2.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	57
5.2.3 Ergebnisse zur Sicherheit.....	57
5.3 RWE: Beobachtungsstudien zur Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab (Erstlinie)	58
5.3.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika	58
5.3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	59
5.3.3 Ergebnisse zur Sicherheit.....	59

5.4	RWE: Beobachtungsstudien zur Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab (Erst- und Zweitlinie)	60
5.4.1	Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika	60
5.4.2	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	62
5.4.3	Ergebnisse zur Sicherheit.....	64
5.5	RWE: Beobachtungsstudien zu Adjuvanter Therapie mit Nivolumab.....	64
6	Ergebnis: Vergleich der RWE der Beobachtungsstudien mit der Evidenz der Zulassungsstudien.....	65
6.1	Vergleich zu Nivolumab als Monotherapie (Erstlinie)	65
6.1.1	Patient*innen- und Tumorcharakteristika	65
6.1.2	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	66
6.1.3	Ergebnisse zur Sicherheit.....	67
6.2	Vergleich zu Nivolumab als Monotherapie (Erst- und Zweitlinie).....	68
6.2.1	Patient*innen- und Tumorcharakteristika	68
6.2.2	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	69
6.2.3	Ergebnisse zur Sicherheit.....	71
6.3	Vergleich zu Nivolumab plus Ipilimumab als Kombinationstherapie (Erstlinie)	72
6.3.1	Patient*innen- und Tumorcharakteristika	72
6.3.2	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	73
6.3.3	Ergebnisse zur Sicherheit.....	74
6.4	Vergleich für Nivolumab plus Ipilimumab als Kombinationstherapie (Erst- und Zweitlinie).....	74
6.4.1	Patient*innen- und Tumorcharakteristika	75
6.4.2	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	76
6.4.3	Ergebnisse zur Sicherheit.....	79
7	Diskussion.....	81
7.1	Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation.....	81
7.2	Limitationen.....	84
8	Fazit	85
9	Referenzen.....	86
10	Appendix.....	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Wichtigste Moleküle für die Aktivierung von CD4-T-Zellen. Eigene Darstellung nach [78].....23

Abbildung 3-2: Wirkprinzip von Immun-Checkpoint-Inhibitoren [62].....24

Abbildung 4-1: Prozess der Studienauswahl mittels Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Übersicht über die Patient*innencharakteristika der Zulassungsstudien für die Anwendung von NIVO beim MM27

Tabelle 3-2: Übersicht über die Zulassungsstudien für die Anwendung von NIVO beim MM: erhobene Endpunkte, Wirksamkeitsergebnisse.....34

Tabelle 3-3: Unerwünschte Ereignisse in den Zulassungsstudien für die Anwendung von NIVO beim MM40

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für relevante Studien – PICO48

Tabelle 5-1: Übersicht über die eingeschlossenen Beobachtungsstudien zu Nivolumab bei MM53

Tabelle 6-1: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO Mono 1L.....67

Tabelle 6-2: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO-Mono 1L und 2 L.....70

Tabelle 6-3: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO + IPI Kombi 1L.....73

Tabelle 6-4: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO + IPI Kombi 1L und 2 L.....78

Tabelle 7-1: Übersicht der Wirksamkeitsergebnisse aller eingeschlossenen Real World Studien83

Table A - 1: Search strategy for Medline via Ovid.....95

Table A - 2: Search strategy for EMBASE96

Table A - 3: Search strategy for Cochrane.....98

Table A - 4: Search strategy for HTA-INHTADb.....99

Table A - 5: Übersicht über die nach Volltextscreening ausgeschlossenen Studien 100

Table A - 6: Risk of Bias: Gesamtpunktwerte bei der RoB-Bewertung von einarmigen Studien mittels IHE Checklist 100

Table A - 7: Risk of Bias: Cut off-Werte für die RoB-Bewertung von einarmigen Studien mittels IHE Checklist 101

Table A - 8: Evaluierung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien mittels Risk of Bias table for IHE Checklist – Gesamtübersicht (Antwortmöglichkeiten: Yes (Y), Partial (P), Unclear (U), No (N); Institute of Health Economics (IHE), 2016). 101

Table A - 10: Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien zur NIVO+IPI Kombinationstherapie (Erstlinie) 108

Table A - 11: Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien zur NIVO+IPI Kombinationstherapie (Erst- und Zweitlinie) 113

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses Melanom
AMM	amelanotisches Melanom
AUC	Area under the Curve
BOR	Best Overall Response
BRAF	Serine/threonine Protein Kinase B-Raf
BRAF-V600	Mutation des Gens BRAF im Codon 600
BRAF-V600E	Häufigste Form der BRAF-V600-Mutation
BRAF+	BRAF-V600-Mutation-positiv
BRAFwt	BRAF-V600-Mutation-negativ (Wildtyp)
BZK	Basalzellkarzinom
CDK4	Cyclin dependent kinase 4
CDK6	Cyclin dependent kinase 6
CDKN2A	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPI	Checkpoint Inhibitor
C+T	Carboplatin + Paclitaxel
CR	Complete Response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating tumor DNA
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
D + T	Dabrafenib + Trametinib
DCR	Disease control rate
DMFS	Distant Metastasis-free Survival
DTIC	Dacarbazin
EMA	European Medicines Agency
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score
EORTC-QLQ-C 30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module
EQ 5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
H-RAS	GTPase HRas (transforming protein p21) bzw. H-RAS-Gen
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Informed Consent
ICC	Investigator's choice of chemotherapy
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor
IFN- α	Interferon- α
IgG4	Immunglobulin G4
IL-2	Interleukin-2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
KIT	KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase
K-RAS	K-Ras Gen
LDH	Laktatdehydrogenase
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
MM	Malignes Melanom
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MHC	Major Histocompatibility Complex

Inhalt

NCI/SEER.....	National Cancer Institut, The Surveillance, Epidemiology and End Results Program
NIS.....	Non-interventional Studies
NMM.....	Nodulär malignes Melanom
N-RAS.....	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
NR.....	Not reported
n.r.	Not reached
NRT.....	Non randomized trials
ORR.....	Objective Response Rate
OR.....	Odds Ratio
OS.....	Overall Survival
PD1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2
PFS	Progression Free Survival
PP.....	Per Protocol
PR	Partial Response
pts.....	Patients
QoL.....	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS.....	Recurrence free Survival
RoB	Risk of Bias
RR.....	Response Rate
RWD	Real World Data
RWE.....	Real World Evidence
SAE.....	Serious adverse event
SHP-2	SHP-2 tyrosine phosphatase
SLN.....	Sentinel lymph node
SoC	Standard of Care
S100B	S100 calcium-binding protein B
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
T-VEC.....	Talimogen laherparepvec
TCR	T-cell receptor
TT	Target Therapy
UICC.....	Union for International Cancer Control
YLL.....	Years of life

Zusammenfassung

Hintergrund:

Das maligne Melanom ist ein bösartiger Tumor der Melanozyten, der für 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich ist. Nivolumab ist ein Anti-PD1-Checkpoint-Inhibitor, der bei Patient*innen mit fortgeschrittenem malignem Melanom und als adjuvante Therapie bei Patient*innen mit metastasiertem Hochrisiko-Melanom eingesetzt wird.

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen eines Systematischen Reviews die Real World Evidenz von Nivolumab für die Behandlung beim malignen Melanom zu evaluieren und diese anschließend mit der Evidenz der zulassungsrelevanten RCTs zu kontrastieren.

Methode:

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche wurden aus 614 Referenzen zehn Publikationen mit 1.425 Patient*innen in den Systematischen Review eingeschlossen und bewertet. Es handelte sich dabei ausschließlich um unkontrollierte Beobachtungsstudien. In einem weiteren Schritt wurde, differenziert nach Therapielinien, die Real World Evidenz mit der Evidenz der Zulassungsstudien verglichen, um zu beurteilen, ob und in wie weit sich Ergebnisse der RCTs auch in der realen klinischen Anwendung widerspiegeln. Es konnte keine Real World Studie für die adjuvante Anwendung identifiziert und eingeschlossen werden.

Ergebnis:

Im Ergebnis des Vergleichs ergab sich über die verschiedenen Therapielinien hinweg bei etwas niedrigeren Ansprechraten eine gute Konkordanz der Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien mit denen der zulassungsrelevanten RCTs. Allerdings zeigt sich deutlich, dass eine Anwendung von Nivolumab sowohl in der Mono- als auch in der Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinie mit einem besseren Outcome assoziiert ist und dass bei einer Anwendung in Zweit- oder Folgelinie die Ergebnisse von der Art der Vortherapie und von weiteren prognostischen Faktoren wie dem BRAF-Mutationsstatus abhängen können.

Schlussfolgerung:

Beobachtungsstudien unter Alltagsbedingungen sind eine wertvolle Ergänzung zu RCTs zur Einschätzung von Therapien. Aufgrund älterer und kränkerer Patient*innen sind die klinischen Ergebnisse jedoch etwas schlechter als in den Zulassungsstudien.

Anti-PD1-Checkpoint-Inhibitor Nivolumab bei fortgeschrittenem MM und als adjuvante Therapie

Real World Evidenz (RWE) mit pivotalen RCTs kontrastiert

10 Publikationen mit insgesamt 1.425 Pts

nur unkontrollierte Beobachtungsstudien

keine Real World Studie für adjuvante Anwendung identifiziert

RWE zeigt etwas niedrigere Ansprechraten als Zulassungsstudien

besseres Ergebnis bei Mono- oder Kombinationstherapie in der Erstlinie als in der Zweit- oder Folgelinientherapie, Ergebnis von weiteren Faktoren abhängig

RWE = wichtige Ergänzung zu RCTs zur Bewertung von Therapien

Abstract

anti-PD1 checkpoint inhibitor Nivolumab in advanced MM and as adjuvant therapy

real world evidence (RWE) contrasted with pivotal RCTs

10 publications with a total of 1,425 pts

only uncontrolled observational studies

no real world study for adjuvant use identified

RWE shows slightly lower response rates compared to pivotal trials, better outcome with monotherapy or combination therapy in 1st line therapy than in 2nd or 3rd line therapy, depends on further factors

RWE = complementary to RCTs

Background:

90 % of all skin tumour related deaths are caused by malignant melanoma. Nivolumab is an anti-PD1 checkpoint inhibitor used in patients with advanced malignant melanoma and as adjuvant therapy for patients with high-risk metastatic melanoma.

The aim of this work is to evaluate the real world evidence of Nivolumab for the treatment of malignant melanoma in a systematic review and to contrast the results with the evidence from pivotal RCTs.

Method:

A systematic literature search was carried out. As a result, ten publications with 1425 patients from 614 references were included and evaluated in the systematic review. All of them were exclusively uncontrolled observational studies. In a further step, the real-world evidence was compared with the evidence of the pivotal studies, differentiated according to therapy lines, in order to assess whether and to what extent the results of the RCTs are also reflected in real clinical application. However, no study for adjuvant use in the real clinical setting could be identified and included.

Results:

As a result of the comparison, there was good concordance between the outcomes of the included real-world studies and those of the pivotal RCTs across various lines of therapy, with slightly lower response rates. However, it is shown that first-line treatment with Nivolumab, both monotherapy and in combination with Ipilimumab, is associated with a better outcome, and that when given in second- or follow-up-line treatment, outcomes may depend on the type of prior therapy and on other prognostic factors such as the BRAF mutation status.

Conclusion:

Observational studies under everyday medical conditions are a valuable complement to RCTs for the assessment of therapies. However, due to older and sicker patients, the clinical outcomes are somewhat worse than in the pivotal trials.

1 Einleitung

Maligne Tumoren der Haut zählen zu den häufigsten Tumorerkrankungen [1]. Während Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome zusammen mit etwa 96 % den Großteil aller Malignome der Haut darstellen [2], nimmt das maligne Melanom (MM) aufgrund seines aggressiven Wachstums, der frühzeitigen Neigung zur Metastasierung und der hohen Metastasierungsrate eine besondere Rolle unter den Hauttumoren ein [3]. Obwohl es nur ca. 4 % aller Hautkrebsdiagnosen ausmacht, ist es die Ursache für 90 % aller Todesfälle an Hauttumoren. Vor diesem Hintergrund sind Prävention, Früherkennung und eine bestmögliche Behandlung von besonderer Bedeutung [4]

Lange Zeit war die Prognose für Patient*innen mit fortgeschrittenem metastasiertem MM ungünstig. Das 1-Jahres-Überleben betrug beim Stadium IV nur rund 25 % [5], da keine wirksame Therapie zur Verfügung stand [6]. Dies hat sich durch die Entwicklung neuer zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze geändert. Als Meilenstein in der Melanomtherapie gilt der Einsatz von PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, die die Funktion von T-Zellen verbessern und so eine Zerstörung der Tumorzellen durch das Immunsystem bewirken. Dies hat die Immunonkologie neben bereits etablierten Behandlungsmethoden zu einem festen Bestandteil in der Melanomtherapie gemacht und das Behandlungsspektrum für Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung deutlich erweitert.

Das Besondere an dieser Therapie ist neben höheren Ansprechraten auch die Dauerhaftigkeit des Ansprechens, die in einem Langzeitüberleben resultieren kann [7-9]. So konnte für das MM kürzlich ein deutlicher Rückgang der Sterblichkeit verzeichnet werden, der auf die Einführung dieser innovativen Therapien zurückgeführt wird [10]. Allerdings hat sich gezeigt, dass nicht alle Patient*innen gleichermaßen profitieren, dass es an prädiktiven Biomarkern mangelt und es zur Therapieresistenz kommen kann. Insgesamt besteht nach wie vor eine hohe Forschungsnotwendigkeit [11-14].

Der erste Nachweis der Anti-Tumor-Aktivität der PD-1-Blockade erfolgte mit dem Antikörper Nivolumab (Opdivo®, BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538, im Folgenden NIVO), einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper auf der Basis von IgG4. NIVO wurde Ende 2014 als erster PD-1-Inhibitor weltweit von der Food and Drug Administration (FDA) sowie im Juni 2015 von der European Medicines Agency (EMA) zugelassen. Seitdem steht NIVO für Erwachsene mit MM als Monotherapie in Erst- und Zweitlinie sowie, nach Indikationserweiterungen, auch in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®, im Folgenden IPI) sowie für die adjuvante Therapie zur Verfügung [6, 15].

Die jeweilige Zulassung von NIVO zur Therapie des MM basierte auf randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien (randomized controlled trials; RCTs). Erkenntnisse aus RCTs dienen dazu, die Wirksamkeit einer Intervention unter idealen Bedingungen zu bestimmen.

MM zeichnet sich durch aggressives Wachstum aus

MM nur 4 % der Hautkrebsdiagnosen, aber für 90 % der Todesfälle verantwortlich

Prognose durch zielgerichtete und immunonkologische Therapien deutlich verbessert
PD-1/PD-L1-CI: Zerstörung von Tumorzellen durch Immunsystem, erweitertes Behandlungsspektrum

höhere, dauerhafte Ansprechraten

deutlicher Rückgang der Sterblichkeit

nicht für alle Pts Therapieresistenz

NIVO = humaner monoklonaler Antikörper
Zulassungen
FDA: Ende 2014, EMA: Juni 2015
bei Erwachsenen als Erst-/Zweitlinie, Kombinationstherapie, adjuvante Therapie

Zulassung auf Basis von RCTs
Wirksamkeit unter Idealbedingungen

Ergebnisse von RCTs und NIS können bei gleicher Fragestellung unterschiedlich sein:

Evaluierung zu Übereinstimmungen zwischen pivotalen RCTs und klinischer Anwendung im Alltag Krankheitsbild, Behandlungsoptionen, Immun-Checkpoint-Inhibitoren und NIVO-Einsatz

Abschnitt zu RCTs mit Fokus auf Population und Wirksamkeit

Evaluation der NIVO-RWE beim MM mittels SR

Gegenüberstellung von RWE mit Zulassungsstudien: Pts-Charakteristika, Wirksamkeit, UE

Zusammenfassung beider Teile, Stärken und Limitationen, Forschungsausblick

Beobachtende Studien (observational studies) resp. nicht-interventionelle Studien (non-interventional studies, NIS) werden dagegen häufig verwendet, wenn es um die Wirksamkeit in der nicht-experimentellen realen Anwendung geht [16]. Mitunter können die Ergebnisse von RCTs und NIS, die sich mit der gleichen Fragestellung befassen, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Im Rahmen dieser Arbeit soll die Evidenz aus den Zulassungsstudien der Real World Evidenz (RWE) für die Behandlung mit NIVO beim MM gegenübergestellt werden. Ziel ist es, zu evaluieren, ob und inwieweit sich Ergebnisse der pivotalen RCTs auch in der realen klinischen Anwendung widerspiegeln.

Die Arbeit gliedert sich in einen theoretischen und einen auf klinischen Daten basierenden Teil. Zu Beginn des theoretischen Teils wird das Krankheitsbild MM umfassend vorgestellt. Anschließend werden die verschiedenen Behandlungsoptionen dargestellt. Ein eigener Abschnitt widmet sich den Immun-Checkpoint-Inhibitoren und ihrer Funktionsweise, bevor speziell auf das Immuntherapeutikum NIVO und seinen Einsatz beim MM eingegangen wird. In einem weiteren Abschnitt werden die jeweiligen randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien differenziert beschrieben, wobei insbesondere auf die Merkmale der Studienpopulation, die klinischen Wirksamkeitsergebnisse und unerwünschte Ereignisse eingegangen werden soll.

Um die Ergebnisse der pivotalen RCTs mit denen der Anwendungspraxis vergleichen zu können, wird im zweiten Teil dieser Arbeit zunächst mit Hilfe eines systematischen Reviews die RWE von NIVO beim MM evaluiert. Die Ergebnisse des Reviews, insbesondere die Patient*innen- und Tumorcharakteristika der Real World Population, die Wirksamkeitsergebnisse und unerwünschten Ereignisse unter realen Bedingungen sind Gegenstand eines weiteren Kapitels und werden dort, differenziert nach Therapielinien und mit Fokus auf den wichtigsten Endpunkten, denen der Zulassungsstudien gegenübergestellt.

Abschließend sollen die Erkenntnisse des theoretischen und empirischen Teils zusammengefasst, Stärken und Limitationen der Arbeit herausgearbeitet sowie Implikationen für die weitere Forschung gegeben werden.

1.1 Exkurs: Diskussion zur Real World Evidenz (RWE)

RCTs = Goldstandard der klinischen Evidenz

RCT: kausale Zusammenhänge oft Mangel an Verallgemeinerbarkeit

RCTs gelten nach wie vor als Goldstandard für die Generierung klinischer Evidenz. Ihr Ziel ist es, wissenschaftliche Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention zu gewinnen und zugleich die Vorgänge zu verstehen, die an der therapeutischen Wirkung beteiligt sind. RCTs folgen einer wissenschaftlichen Fragestellung und suchen nach kausalen Zusammenhängen [16]. Sie beantworten allerdings nur selten Fragen für die Behandlungsentscheidung in der alltäglichen Praxis. Zudem kann es ihnen aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften an Verallgemeinerbarkeit mangeln [17-20].

Der aus den RCTs gewonnenen Evidenz steht die sogenannte Real World Evidenz (RWE) gegenüber. Nach wie vor fehlt es am Konsens über die Definition von RWE [21, 22]. Darüber hinaus besteht Unsicherheit bezüglich der Datenquellen, die als Real World Data (RWD) gelten, und der Studiendesigns, die RWE erzeugen. Nach Garrison, Neumann, Erickson, Marshall, & Mullins (2007) sowie Sherman et al. (2016) bezieht sich der Begriff RWE auf Daten zur Gesundheitsversorgung, die aus verschiedenen Quellen abseits klassischer klinischer Forschungsumgebungen stammen [23, 24]. In ihrem Real-World Evidence-Programm definiert die FDA RWD und RWE wie folgt: RWD sind Daten, die sich auf den Gesundheitszustand von Patient*innen und/oder die Erbringung von Gesundheitsleistungen beziehen und routinemäßig aus einer Vielzahl von Quellen gesammelt werden. RWE ist die Evidenz über die Verwendung und den potenziellen Nutzen oder die Risiken eines medizinischen Produkts, die aus der Analyse von RWD abgeleitet wird [23, 24]. Wie Makady et al. (2017) aufzeigen, gibt es zahlreiche weitere Definitionen von RWE. Übereinstimmung besteht allerdings darin, dass RCTs keine RWD erzeugen. Beobachtungsstudien werden hingegen häufig als ein mit RWD assoziiertes Studiendesign angesehen [21].

RWD und die aus ihnen resultierende Evidenz können vielfältig eingesetzt werden, etwa um Datenlücken zu schließen, zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Interventionen [25], zur Kosten-Nutzen-Bewertung oder für das Qualitätsmanagement [26]. Durch die gleichermaßen selektive wie unkontrollierte Art ihrer Sammlung sowie aufgrund ihrer uneinheitlichen Handhabung ist die Aussagekraft und Validität der Real World Daten jedoch häufig begrenzt [27]. Denn RWD werden in der klinischen Praxis nicht primär für Forschungszwecke, sondern aus unterschiedlichen Gründen, mit ungleichen Methoden und zu verschiedenen Zeiten erfasst. RWD sind darüber hinaus heterogen und umfassen u. a. elektronische Patientenakten, digitale Anwendungen, Verordnungs-, Abrechnungs- und Registerdaten sowie Daten aus pragmatischen oder beobachtenden Studien, Postmarketingstudien oder einfachen Trials. Dabei kann aus der großen Menge verfügbarer Daten nur ein kleiner Teil sinnvoll interpretiert werden [27].

Aus diesem und anderen operativen, methodischen, datenbezogenen und regulatorischen Gründen gilt die Umwandlung von RWD in aussagekräftige Evidenz als schwierig. Dies insbesondere, da etablierte Methoden für den Umgang mit RWD fehlen [19]. Weitere Forschungen sind nötig, um neben systematisch-methodischen Standards zur Datenerhebung und -analyse auch Instrumente zur Bewertung des Verzerrungsrisikos, der Generalisierbarkeit und der Datenvalidität zu entwickeln [22].

**RCT vs. RWE
keine einheitliche
Definition von RWE**

**Unsicherheit, welche
Datenquellen als RWE
gelten, verschiedene
Zugänge in der
Literatur**

**FDA mit eigener
Definition**

**Beobachtungsstudien
oft mit RWE assoziiert,
Anwendung unter
Alltagsbedingungen**

**Evidenz aus RWD
kann vielfältig
eingesetzt werden**

**Aussagekraft und
Validität von RWD
häufig begrenzt**

**RWD nicht primär für
Forschungszwecke
generiert, heterogen
und mit schwierig zu
interpretierendem
Datenmaterial**

**Umwandlung von RWD
in aussagekräftige
Evidenz schwierig**

**methodische
Standards müssen
erst entwickelt werden**

1.2 Zielsetzung der Arbeit und Forschungsfragen

SR von NIVO unter Routinebedingungen und Vergleich mit zulassungsrelevanten RCTs

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen eines systematischen Reviews Daten zu Patient*innen- und Tumorcharakteristika sowie zu Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen einer mit NIVO unter realen Routinebedingungen behandelten Patient*innenpopulation mit MM zu evaluieren und die Ergebnisse mit denen der zulassungsrelevanten RCTs zu vergleichen. Ziel ist es, die realen Ergebnisse dieser mit einem Immuntherapeutikum behandelten Patient*innenpopulation besser zu verstehen.

3 Fragestellungen

Hieraus ergeben sich folgende Fragestellungen, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden sollen:

demografische und klinische Merkmale

1. Welche demografischen und klinischen Merkmale haben Patient*innen mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem MM, die mit NIVO unter realen Routinebedingungen behandelt werden?

Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte nach NIVO-Behandlung

2. Welche Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erreichen Patient*innen mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem MM, die mit NIVO unter realen Routinebedingungen behandelt werden?

Ergebnisse des Vergleichs

3. Welche Ergebnisse zeigt der Vergleich dieser realen Patient*innendaten mit den Ergebnissen der zulassungsrelevanten RCTs?

2 Das maligne Melanom

Bösartige Tumoren der Haut können von verschiedenen Zellen ausgehen. Man unterscheidet Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome (sog. Weißer Hautkrebs) vom MM (sog. Schwarzer Hautkrebs). Daneben finden sich seltene Hautkrebsformen wie etwa das Merkelzellkarzinom oder das Kaposi-Sarkom.

**verschiedene
bösartige
Hautkrebsformen**

2.1 Epidemiologie

Das MM ist ein bösartiger, aggressiver, früh zur Metastasenbildung neigender Tumor der pigmentbildenden Melanozyten, der sich in vielen Fällen als ein Primärtumor an der Haut entwickelt. Melanome können seltener auch extrakutan aus Pigmentzellen entstehen, die sich z. B. an den Schleimhäuten oder der Uvea befinden [4].

**MM bösartig, früh
metastasierend, oft
Primärtumor an der
Haut**

Die Inzidenz des MM steigt seit Jahrzehnten an [28]. Die globale Inzidenz lag im Jahr 2015 bei 351.880 Fällen mit einer altersstandardisierten Rate von fünf Fällen pro 100.000 Personen [29]. Die höchsten Zuwachsraten weltweit verzeichnen Australien und Neuseeland mit 50 bis 60 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr [30]. Die höchsten europäischen Inzidenzraten lassen sich in Schweden, Norwegen und Dänemark, die niedrigsten in den Mittelmeerländern verzeichnen [4, 31]. Infolge des 2008 in Deutschland eingeführten Hautkrebsscreenings kam es zu dieser Zeit aufgrund vermehrt diagnostizierter Fälle zu einem plötzlichen Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate [32].

**globale Inzidenz seit
Jahrzehnten steigend
5 pro 100.000
Europa: Schweden,
Norwegen, Dänemark
mit höchster Inzidenz**

In Österreich wurden im Jahr 2018 1.471 Neuerkrankungen registriert. Dies entspricht einer Inzidenz von 17 Fällen pro 100.000 Personen [33]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2017 22.900 Personen an einem MM, wobei Frauen und Männer etwa gleich häufig betroffen waren. Die standardisierten Erkrankungsrate je 100.000 Personen lagen bei 19,0 (Frauen) bzw. 20,3 (Männer). Die Zahl der Neuerkrankungen wurde für Deutschland für das Jahr 2020 auf 25.100 prognostiziert [34]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 60, bei Männern bei 68 Jahren. Es können aber auch jüngere Erwachsene betroffen sein. Bei deutschen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das MM die häufigste Krebserkrankung [35]. In Deutschland stellte das MM im Jahr 2016 bei Männern den fünfthäufigsten und bei Frauen den vierthäufigsten soliden Tumor dar [36].

**seit 2008 Hautkrebs-
screening in
Deutschland**

**Ö: 2018 1.471 Fälle
D: 2017 22.900 Fälle**

**D: Ø Erkrankungsalter:
w 60J, m 68J**

**D: bei Frauen von
20-30J MM
als häufigste
Krebserkrankung**

Bei über 90 % der Melanompatient*innen sind bei Erstdiagnose noch keine Metastasen nachweisbar, sodass die 10-Jahres-Überlebensrate je nach prognostischen Faktoren 75-80 % beträgt. Sie verschlechtert sich beim Nachweis von Metastasen in lokalen Lymphknoten oder in der umgebenden Haut. Bei Fernmetastasierung (häufig Gehirn, Lunge und Leber) beträgt die mittlere Überlebenszeit etwa 6-9 Monate. Bei Patient*innen mit Hirnmetastasen sinkt die Überlebenszeit auf wenige Monate [37, 38].

**>90% MM Pts ohne
Metastasen bei
Erstdiagnose
10-Jahresüberleben
75-80%, bei
Fernmetastasierung
nur 6-9 Monate**

Nach Angaben des RKI verstarben in Deutschland im Jahr 2017 2.835 Personen an einem MM [34].

D: 2017 2.835 MM-Tote

2.2 Ätiologie

**verschiedene
ätiologische Faktoren:
UV-Exposition,
Phänotyp,
Pigmentnävi,
Familienanamnese,
genetische
Prädisposition
bei 5-12%**

Für die Entstehung des MM werden verschiedene ätiologische Faktoren diskutiert. Intermittierende wie kumulative UV-Exposition, schwere Sonnenbrände in Kindheit und Jugend, phänotypische Merkmale (Hauttyp I-II), eine Vielzahl von melanozytären Nävi (> 100), berufliche und geographische Aspekte sowie ein MM in der Eigen- oder Familienanamnese werden als Risikofaktoren angesehen. Benigne Nävi gelten als mögliches Vorläuferstadium [31, 34, 39, 40]. Zudem können verschiedene genetische Veränderungen an der Entstehung eines MM beteiligt sein. Eine genetische Prädisposition wird bei ca. 5-12 % der Patient*innen angenommen.

**Mutationen tragen zur
Krebsentstehung bei**

In Familien mit hoher Inzidenz finden sich Mutationen im CDKN2A-, CDK4- oder CDK6-Gen, die zu einer gestörten Regulation des Zellzyklus führen und so zur Krebsentstehung beitragen [39]. Bei 50-60 % der Melanompatient*innen finden sich somatische Mutationen im BRAF-Gen, am häufigsten eine BRAF-V600-Punktmutation [41]. Bei 15-20 % der Melanompatient*innen handelt es sich um RAS-mutierte MM mit Veränderungen im N-RAS-, K-RAS oder H-RAS-Gen. Dies führt zu einer dauerhaften Aktivierung des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalwegs, der über einem Mechanismus von Proteinkinasen entscheidend an der Regulation von Zellwachstum und -differenzierung beteiligt ist [4, 42, 43].

**Mutationen im BRAF-
Gen, BRAF-V600-
Punktmutation am
häufigsten**

**15% NF1-mutiert,
weitere 10%
3-fach-Wildtypen**

15 % der MM sind NF1-mutiert und weitere 10 % sind sogenannte 3-fach-Wildtypen [31, 44, 45]. Bei Schleimhautmelanomen treten BRAF- oder RAS-Mutationen seltener auf. Dafür zeigen 2-5 % dieser Patient*innen ein mutiertes c-KIT-Gen [42]. Insgesamt kommt es durch die genetischen Veränderungen zu einer Überstimulation zellulärer Signalwege, so dass die Zellteilungsrate bis zur Malignität steigt. Zugleich können sich Melanomzellen auf verschiedene Weise dem Immunsystem entziehen, indem sie sich mit Hilfe bestimmter Proteine (Antigene) auf ihrer Oberfläche tarnen oder sich anderer immunsuppressiver Mechanismen bedienen. Dieser Vorgang wird als Immunevasion (Immune-Escape) bezeichnet [31].

**Überstimulation
zellulärer Signalwege
bis zur Malignität,
zugleich
Immunevasion
möglich**

2.3 Klassifikation

**MM meist als auffällige
Hautflecken oder
-knoten und in
mehreren Phasen
am häufigsten Rumpf,
Extremitäten,
Kopf- und Halsbereich
betroffen**

Maligne Melanome treten meist als auffällige Hautflecken oder -knoten in Erscheinung. Die Entstehung eines MM verläuft in mehreren Phasen: Zunächst ist ein radiales/horizontales Wachstum innerhalb der Epidermis zu beobachten (in situ). Nach einem variablen Zeitraum beginnt das vertikale Wachstum. Wird die Basalmembran der Epidermis durchbrochen, kann es zur lymphogenen oder hämatogenen Streuung kommen. MM treten am häufigsten am Rumpf (33 %), den oberen (24 %) und unteren Extremitäten (22 %) sowie im Kopf- und Halsbereich (10 %) auf [46, 47].

**Typeneinteilung:
SSM, NMM, LMM, ALM
seltener:
AMM, Misch- und
nicht-klassifizierbare
Formen**

MM wurden von Clark, From, Bernardino, & Mihm (1969) klinisch und histopathologisch in folgende Typen unterteilt: Superfiziell spreitendes Melanom (SSM), Noduläres malignes Melanom (NMM) und Lentigo-maligna-Melanom (LMM). Das akrolentiginöse Melanom (ALM) als vierte Form wurde erst spä-

ter von Reed beschrieben [48]. Darüber hinaus finden sich seltener amelanotische Melanome (AMM) sowie Mischformen und nicht klassifizierbare Formen des MM [46, 49].

Die Tumorklassifizierung erfolgt auf Basis der AJCC/UICC TNM-Kriterien [50]. Maßgeblich für die Einteilung sind Tumordicke (T-Stadium; Breslow-Stadium), der Befall lokaler Lymphknoten (N-Stadium) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M-Stadium). Ulzeration, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist, fließt in das T-Stadium ein [31, 51]. Stadium III bildet eine heterogene Patient*innengruppe ab und wird in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Ulzeration sowie dem Ausmaß der lokoregionaler Metastasen im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC unterteilt [4].

Ein wichtiger prognostischer Marker ist der SLN-Status [46]. Darüber hinaus gilt der Tumormarker S100 neben der Laktatdehydrogenase (LDH) als bedeutsamer prognostischer Faktor [52]. Die Bestimmung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) im Blut erlaubt heute eine frühzeitige Erkennung von Rezidiven bei MM mit nachgewiesener Mutation [53]. Ein besseres Verständnis der genomischen Eigenschaften ermöglicht eine Tumordifferenzierung nach Mutationsprofil, um zielgerichtet individuelle Therapieoptionen zu identifizieren [31, 46, 54, 55].

Nach den aktuell gültigen AJCC Kriterien von 2016, die seit 2018 umgesetzt werden, sind bis einschließlich Stadium III alle Melanomstadien dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen vorliegen (M0). Stadium IV ist allein durch die Fernmetastasierung charakterisiert (M1), da nach AJCC-Kriterien bei Fernmetastasen auf eine weitere Differenzierung verzichtet wird. Entsprechend der M-Klassifikation werden aber, abhängig von der Lokalisation der Metastasen und dem LDH-Wert, verschiedene Kategorien unterschieden: M1a bei Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, M1b bei Lungenmetastasen, M1c bei allen Fernmetastasen anderer Lokalisation ohne ZNS-Beteiligung sowie - neu - M1d mit ZNS-Metastasierung. Die ältere AJCC Klassifikation von 2009 hatte ZNS Metastasen noch in der Kategorie M1c inkludiert [4].

Das fortgeschrittene, nicht resezierbare oder metastasierte MM, das im Rahmen dieser Arbeit von Bedeutung ist, ist durch die AJCC-Kriterien nicht eindeutig definierbar, da dieser Begriff sowohl ein therapeutisches (nicht resezierbar) als auch ein klassifizierendes Element (metastasiert) umfasst [56]. Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbarem oder metastasiertem MM handelt es sich, so das IQWiG [56], um eine klinisch-therapeutische Definition, die berücksichtige, dass im Stadium III oder IV die R0-Resektion als primäres therapeutisches Ziel nicht mehr erreicht werden könne und entsprechend der Leitlinie systemische Therapien indiziert seien.

2.4 Behandlungsoptionen

Von Hautveränderungen abgesehen, verursacht das MM zunächst keine Beschwerden. Symptome treten oft erst auf, wenn der Tumor in umliegende Strukturen einwächst oder Metastasen bildet. Daher können MM bereits fortgeschritten sein, wenn sie entdeckt werden [55].

Klassifizierung nach AJCC/UICC TNM-Kriterien maßgeblich: T/N/M-Stadium

Stadium III nach Ulzeration und Metastasen unterteilt

SLN-Status, S100, LDH zur Prognostik

ctDNA ermöglicht frühzeitige Erkennung

individuelle Therapieoption je nach Mutationsprofil

M0-Stadium ohne Fernmetastasen

M1-Stadium mit Fernmetastasen

Kategorisierung nach Lokalisation, LDH-Wert und ZNS-Beteiligung: M1a-M1d

fortgeschrittenes, nicht resezierbares MM nicht eindeutig definierbar

R0-Resektion nicht mehr erreichbar, systemische Therapien indiziert

Symptome oft erst bei Metastasierung

Behandlung je nach Stadium, Histologie, Gesundheitszustand, individ. Wünschen	Für die Therapie des MM stehen zahlreiche Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren Auswahl und Anwendung vom jeweiligen Tumorstadium, histologischen Kriterien, molekulargenetischen Merkmalen sowie dem Gesundheitszustand und individuellen Wünschen des/der Betroffenen abhängt. Wird das MM in einem frühen Stadium (AJCC Stadium I-II) erkannt und behandelt, ist in der Regel eine mit Sicherheitsabstand durchgeführte vollständige Exzision des Tumors ausreichend. Mehr als 90 % aller MM mit einer Tumoreindringtiefe < 1 mm können so kurativ behandelt werden; eine ergänzende Therapie ist in diesen Fällen nicht notwendig [4].
Stadium I-II: Exzision ausreichend, ergänzende Therapie oft nicht notwendig	
Zytokintherapie kann Heilung im Stadium II verbessern, begrenzte Ansprechraten, häufige NW	Zusätzlich zur operativen Therapie kann eine Therapie mit Zytokinen wie Interleukin-2 (IL2) und Interferonen (IFN alpha) den Heilungserfolg im Stadium II verbessern (AJCC IIA niedrigdosiert, AJCC IIB und IIC adjuvant). Allerdings sind die Ansprechraten dieser Therapie begrenzt und es treten häufig Nebenwirkungen auf [57]. Liegen lokoregionale Metastasen vor (AJCC IIB-IV M1a) stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die individuell festgelegt werden [58]. Typischerweise werden Patient*innen mit intermediärem Risiko (Stadien II und IIIA) sowie Hochrisiko-Patient*innen (Stadium IIB, Stadium IIC und resektables Stadium IV) nach vollständiger Exzision adjuvant mit regionaler Strahlentherapie und Immunstimulanzien behandelt [4, 59].
individuelle Optionen je nach lokoregionalen Metastasen,	
Erhöhung des RFS und OS ist Ziel der adjuvanten Therapie	Ziel dieser adjuvanten Therapie ist es, das rezidivfreie Überleben (RFS) und das Gesamtüberleben (OS) zu erhöhen. Ein signifikanter Anteil der Rezidive entwickelt sich im ZNS, was zu einem deutlich verkürzten Überleben und einer veränderten Lebensqualität führt [60].
früher nur Zytostatika mit Ansprechraten <15% verfügbar	Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren und fernmetastasierten MM war die Prognose bis vor einigen Jahren ungünstig. Es standen allein Zytostatika wie Dacarbazin (DTIC) zur Verfügung, dessen Ansprechraten weniger als 15% betragen [61]. Insbesondere mit den auf neuen Erkenntnissen der Molekular- und Immunpathologie basierenden zielgerichteten Therapien und Immuntherapien haben sich die Behandlungsoptionen für Melanompatient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung deutlich verbessert [53].
bessere, zielgerichtete Therapien für fortgeschrittenes MM	
BRAF- und MEK-Inhibitoren blockieren Signalwege	Zielgerichtete Therapien sind auf die biologischen Eigenschaften des Tumors ausgerichtet und setzen bei Vorgängen auf Zellebene wie etwa Wachstums- und Stoffwechselmechanismen an. Small molecules können in die Zelle eindringen und die (Über)Aktivierung dieser Signalwege blockieren. Zu dieser Gruppe gehören die beim MM therapierelevanten BRAF- und MEK-Inhibitoren Vemurafenib/Combimetinib, Dabrafenib/Trametinib und Ecorafenib/Binimetinib, welche durch B-Raf-Inhibition den MAPK-Signaltransduktionsweg bzw. den Signalweg unterhalb von NRAS blockieren. In der Folge kommt es zum Absterben der Tumorzellen und zur Rückbildung des Tumors [45, 53, 59, 62].
führt zu Absterben der Tumorzellen und Rückbildung des Tumors	
immunonkologische Ansätze:	Immunonkologische Therapieansätze setzen beim körpereigenen Immunsystem an. Ihr Wirkprinzip beruht darauf, dass bei der Immunantwort Tumorzellen als körperfremd erkannt und angegriffen werden. Manche Tumorzellen entziehen sich jedoch der körpereigenen Abwehr. Deswegen ist diese Art der Therapie darauf ausgerichtet, die Ausweichstrategien der Krebszellen gezielt zu umgehen und die körpereigene Abwehr direkt auf die Tumorzellen zu lenken. Dies geschieht etwa durch die Aktivierung von Killerzellen, den Einsatz von Tumorvakzinen, von Interferonen, durch eine immunonkolytische Tumorbehandlung mittels intraläsionaler T-VEC-Therapie oder durch den Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper [53, 63].
Aktivierung von Killerzellen, Tumorvakzine, etc.	

2.5 Public Health Relevanz

Maligne Tumorerkrankungen sind ein globales Problem der öffentlichen Gesundheit [64]. Bei Patient*innen mit metastasierten Tumoren ist eine Heilung oft nicht möglich. Für diese Menschen wird die Behandlung chronisch, mit den primären Zielen, die Krankheit zu kontrollieren, die Lebensqualität zu erhalten und das Leben so lange wie möglich zu verlängern. Das MM ist für mehr als 90 % aller Sterbefälle an Hauttumoren verantwortlich und die Krebserkrankung mit den meisten Years of life lost (YLL) [4, 30]. Nicht zuletzt ist die Behandlung des fortgeschrittenen MM mit erheblichen Kosten verbunden [65]. Vor diesem Hintergrund sind Information, Prävention, Früherkennung und die bestmögliche Behandlung eines MM wichtig und von besonderer Public Health Relevanz.

Die Einwirkung von UV-Strahlung auf die Haut gilt als eine der Hauptursachen für die Entstehung eines MM. Daher konzentriert sich die primäre Prävention auf die Vermeidung der UV-Exposition. Es gibt viele Hinweise zum Umgang mit Sonne/UV-Strahlung.

Die WHO und zahlreiche Krebsgesellschaften empfehlen Sonnenschutzstrategien, einschließlich der Vermeidung von Sonne und, sofern dies nicht möglich ist, der Verwendung von Schirmen, Schutzhüten, Kleidung, Brillen und Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor sowie das Vermeiden künstlicher UV-Quellen [28, 39, 66-68].

Daten von über 28.000 Personen des amerikanischen National Health Interview Survey (2005) zeigten allerdings, dass 65 % bis 80 % der Befragten trotz des Wissens um die Gefahren übermäßiger UV-Exposition keinen Sonnenschutz verwenden [69]. Eine Umfrage unter 2.016 Deutschen und 507 Österreichern zwischen 18 und 69 Jahren ergab für das Jahr 2019, dass sich die Mehrheit der Befragten ausreichend über das Hautkrebsrisiko durch Sonneneinstrahlung informiert fühlte. Aber nur zwei von fünf Deutschen (43 %) und noch weniger Österreicher (29 %) hatten Angst, an Hautkrebs zu erkranken. Nur jeder Dritte (31 %) ging regelmäßig zur Hautkrebskontrolle [70]. Und trotz guter Informationen haben im Jahr 2018 nur rund 11,9 Millionen Deutsche ab 14 Jahren an mehr als 20 Tagen im Jahr Sonnenschutzmittel bzw. Sonnencreme verwendet [71].

Diese Zahlen belegen, dass ein hoher Wissensstand über die Risiken von UV-Strahlung für die Entstehung von Hautkrebs nicht unbedingt zu einem konsequenten Sonnenschutz führt. Sie belegen auch, dass trotz umfangreicher Aufklärung und breit verfügbarer Information noch keine ausreichende Sensibilität für die mit der UV-Strahlung verbundene Gefahr der Entstehung eines MM und der mit ihm verbundenen gesundheitlichen Folgen gibt [69].

Das MM ist im frühen Erkrankungsstadium häufig symptomlos, neigt aber zeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung. Durch ein flächendeckendes Hautkrebs-Screening als Maßnahme der sekundären Prävention könnte die Diagnose eines MM früher erfolgen. In der Folge könnten die Prognose sowie Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst werden. Wie Breitkreuz & Zahn (2018) betonen, fehlt es aber nach wie vor an wissenschaftlichen Belegen dafür, dass durch ein Screening mehr Patient*innen ihre Hautkrebskrankung überleben [72]. Darüber hinaus gibt es kaum Evidenz zu potentiellen Risiken und negativen Folgen eines Hautkrebs-Screenings, so dass hier noch Forschungsbedarf besteht [39].

Heilung metastasierter Tumoren oft nicht möglich

Behandlungsziele: Kontrolle, Erhaltung der Lebensqualität, Lebensverlängerung

besondere Public Health Relevanz, da hohe YLL

Prävention: Vermeidung von UV-Exposition

Empfehlungen: Vermeiden von Sonne und künstlichen UV-Quellen, Verwendung von Schutzkleidung

USA-Umfrage (2005): 65-80% verwenden trotz Wissen um Risiken keinen Sonnenschutz

in Ö und D geringe Angst, an Hautkrebs zu erkranken nur 31% mit regelmäßiger Hautkrebskontrolle

Wissen um Risiken führt nicht zu konsequentem Schutz

Sensibilität für Folgen nicht ausreichend

flächendeckendes Screening könnte frühzeitigere Diagnosen ermöglichen

noch keine Evidenz zu Risiken und negativen Folgen

**in D: 2-jährliches
Hautkrebscreening
ab 35J möglich**

**niedrige Teilnahme-
raten: 22% (2014/2015)**

**trotz hoher Prävalenz
von Älteren kaum
genutzt: nur 14% in
Altersgruppe
von 65-74J**

**fehlendes
Problembewusstsein**

**PH-Ansatz bei MM
fruchtbar für
Primärprävention und
Früherkennung**

**Herausforderungen:
Wissenslücken,
fehlendes
Bewusstsein,
ungenügende Evidenz**

**RWE können
Verständnis von
Krankheiten,
Verläufen, Sicherheit
und Wirksamkeit von
Therapien verbessern**

**notwendige Grundlage
für Kosten- und
Nutzenbewertung**

In Deutschland gibt es seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr die Möglichkeit, alle zwei Jahre ein Hautkrebscreening in Anspruch zu nehmen. Dies hat zunächst zu einer Zunahme der Inzidenzen maligner Melanome geführt. Die Teilnehmerate am Hautkrebscreening betrug im Jahr 2013 für die Inanspruchnahme bei Hausarzt*innen 9,7 % und bei Dermatolog*innen 6,3 % [73]. Daten einer großen deutschen Krankenkasse zeichnen ein ähnliches Bild. In den Jahren 2014 und 2015 wurde nur bei 22 % der Anspruchsberechtigten ein Screening durchgeführt. Darüber hinaus zeigen sie, dass trotz hoher Prävalenz gerade die Gruppe älterer Menschen die Möglichkeit zur Früherkennung kaum genutzt hat. Während pro Jahr etwa 10 % der 45- bis 54-Jährigen gescreent wurden, waren es in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen nur 14 % und dies, obwohl die Prävalenz des MM bei älteren Menschen deutlich ansteigt [39, 72].

Wie die geringe Inanspruchnahme des Screenings, aber auch die Prävalenzzunahme in den jüngeren Altersgruppen belegen, fehlt es offenbar auch hier am Problembewusstsein.

Das MM ist ein gutes Beispiel für eine Krankheit, deren Folgen durch einen Public Health Ansatz erheblich beeinflusst werden könnte. Mit dem verfügbaren Wissen sowohl über die Ursachen als auch über das Auftreten eines MM bei Risikopersonen scheinen die klassischen Ansätze der Primärprävention und der Früherkennung möglich [74]. Allerdings bestehen immer noch Wissenslücken, fehlendes Bewusstsein und ungenügende Evidenz. Öffentliche Gesundheitskampagnen müssen somit noch über ihre bisherigen Anstrengungen hinausgehen, um nachhaltig zu wirken, Barrieren zu überwinden, Informationslücken zu schließen, Risikopopulationen zu schützen und – vor allem – um die Menschen zu einer Veränderung ihres Verhaltens zu bewegen.

Von Public Health Relevanz ist aber auch die in dieser Arbeit geplante Gegenüberstellung von Daten aus Zulassungsstudien mit denen aus realen Versorgungsbezügen. Evidenz aus der realen Welt ist notwendig, um Fragen zu untersuchen, die in klinischen Studien nicht behandelt werden, aber in der Praxis auftreten können. RWD, die in zunehmendem Maße verfügbar und zugänglich sind, können nicht nur das Verständnis von Krankheiten, Krankheitsverläufen sowie der Sicherheit und Wirksamkeit von Interventionen verbessern, sondern sind auch eine notwendige Grundlage für die Kosten- und Nutzenbewertung. Nicht zuletzt haben sie das Potenzial, im Versorgungsverlauf bei Diskrepanzen auch ein Korrektiv der klinischen Studiendaten zu sein [75].

3 Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

Ein Sonderfall innerhalb der Immuntherapie ist der zielgerichtete Einsatz von monoklonalen Antikörpern (mABs), sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren, an den immunregulatorischen Schaltstellen der T-Zellen. Als Antikörper wirken sie nicht direkt gegen die Tumorzellen, sondern greifen in die Steuerung der gegen den Tumor gerichteten Immunantwort ein. Diese Immuntherapeutika lösen systemische Reaktionen aus, die auch ihr spezifisches Nebenwirkungsprofil erklären [76-78].

mABs greifen in Steuerung der Immunantwort ein und lösen systemische Reaktionen aus

spezifisches Nebenwirkungsprofil

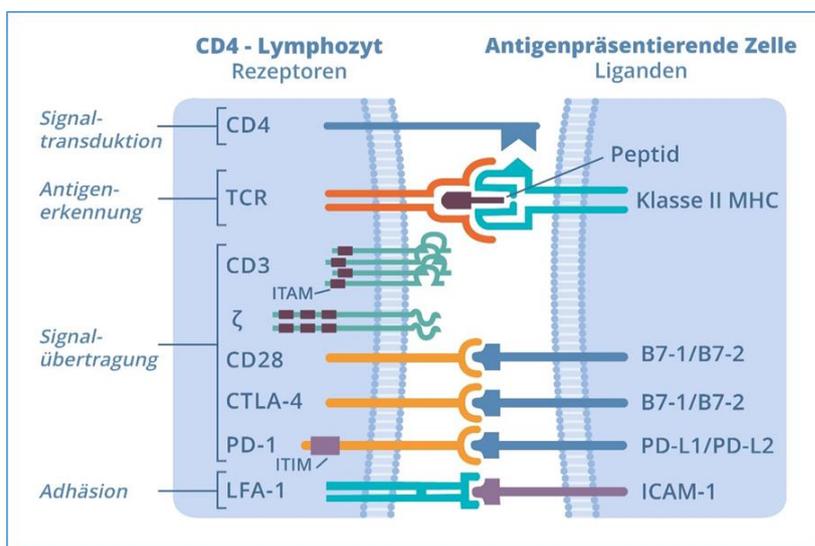


Abbildung 3-1: Wichtigste Moleküle für die Aktivierung von CD4-T-Zellen. Eigene Darstellung nach [79]

Tumorzellen setzen Antigene frei. Im Rahmen der Tumorabwehr erkennen T-Zellen ihr Antigen, wenn es als Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR) interagiert. Um effizient aktiviert zu werden, benötigen T-Zellen noch ein zweites Signal, das über sog. kostimulatorische Moleküle bereitgestellt wird. Bindet eine T-Zelle ohne Kostimulator allein an den MHC-Komplex, wird sie funktionslos und es kommt zur Apoptose. Wenn noch ein zweites Signal empfangen wird, kommt es zur Proliferation, Zytokinsekretion und Differenzierung von T-Lymphozyten. Im Rahmen der T-Zell-Aktivierung werden neben verschiedenen kostimulatorischen Molekülen wie CD28 auch weitere Rezeptoren wie etwa CTLA-4 oder PD-1 auf der Oberfläche der T-Zelle exprimiert [11, 79] (Abbildung 3-1).

T-Zellen erkennen Antigen bei MHC-TCR, Kostimulator zusätzlich benötigt, ansonsten Apoptose

Proliferation, Zytokinsekretion, Differenzierung von T-Lymphozyten

Diese Rezeptoren auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen werden auch als Immun-Checkpoints bezeichnet. Zusammen mit ihren Liganden verhindern sie, dass das Immunsystem körpereigene Zellen angreift. Sie regulieren die Aktivität der T-Zellen, um eine überschießende Aktivierung des Immunsystems und Autoimmunreaktionen zu verhindern.

Immun-Checkpoints regulieren T-Zellen-Aktivität und verhindern Angriff auf körpereigene Zellen

**Immune-Escape:
Expression von PD-
L1/-L2 Liganden,
Wechselwirkung
LD-1-TCR-Komplex zu
Dephosphorylierung
und Senkung der
T-Zell-Aktivität**

Sobald ein Tumor immunogen genug ist, um eine spezifische T-Zell-Antwort auszulösen, können die Tumorzellen eine Reihe von Prozessen durchlaufen, um zu vermeiden, dass sie vom Immunsystem eliminiert werden. Eine Form dieses Immune-Escape besteht in der Expression von PD-L1- und PD-L2-Liganden durch die Tumorzelle. Diese Liganden treten in Wechselwirkung mit dem PD-1-Rezeptor auf der T-Zelle. Nach der Bindung an die Liganden bildet PD-1 einen Komplex mit dem TCR, was zu einer Dephosphorylierung des TCR und zur Senkung der T-Zell-Aktivität führt [11].

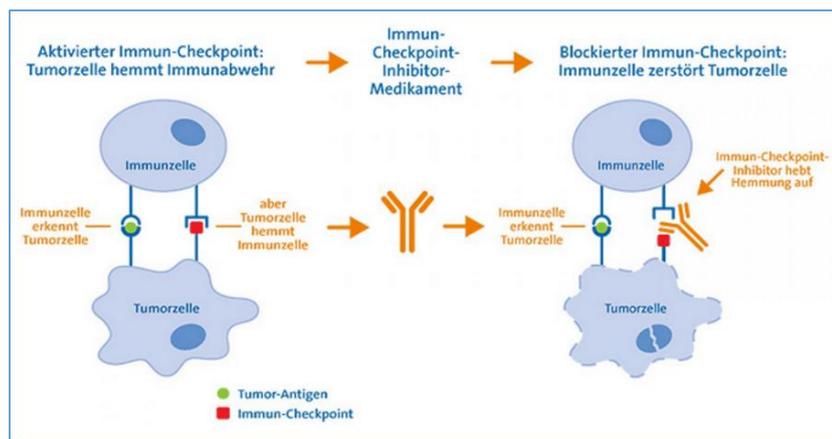


Abbildung 3-2: Wirkprinzip von Immun-Checkpoint-Inhibitoren [63]

**Immun-Checkpoint-
Inhibitoren blockieren
hemmende Immun-
Checkpoints
T-Zelle bleibt somit
aktiv**

Die Tumorzelle behindert auf diese Weise durch Übermittlung eines hemmenden Signals die Immunabwehr und verhindert so ihre Zerstörung durch das körpereigene Abwehrsystem. Hier setzen die Immun-Checkpoint-Inhibitoren an. Sie blockieren hemmende Immun-Checkpoints, so dass es nicht mehr zur Signalübertragung kommt. Infolgedessen bleibt die T-Zelle aktiv und kann die Tumorzelle angreifen [11] (Abbildung 3-2).

**bei MM werden
CTLA-4 und PD-1
erfolgreich blockiert**

Immun-Checkpoint-Inhibitoren können sich gegen einen Rezeptor oder seinen Liganden richten. Mit CTLA-4 und PD-1 werden beim MM zwei Checkpoints erfolgreich blockiert [80, 81].

3.1 Nivolumab beim malignen Melanom

**2006: erstmals PD-1-
Blockade beim
Menschen mit NIVO**

Der erste Nachweis der Anti-Tumor-Aktivität der PD-1-Blockade erfolgte mit dem Antikörper NIVO, einem vollständig humanen monoklonalen Antikörper auf der Basis von IgG4. NIVO wurde erstmals im Oktober 2006 in einer Phase-1-Dosis-Eskalationsstudie als Einzelinfusion an einen Patienten verabreicht und stellte den ersten Fall einer PD-1-Blockade beim Menschen dar [6]. Von zunächst 16, an verschiedenen Tumorarten leidenden Patient*innen, die NIVO alle 2 Wochen erhielten, hatten sechs (37,5 %) bei begrenzter Toxizität ein objektives Tumoransprechen. Die seltene Entwicklung einer Pneumonitis galt bereits damals als Hinweis auf gelegentliche auftretende schwere Nebenwirkungen [82].

**37,5% mit objektivem
Tumoransprechen bei
zweiwöchentlicher
Verabreichung
Pneumonitis als
seltene, schwere NW**

NIVO wurde als erster PD-1-Inhibitor Ende 2014 von der FDA im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens als Einzelwirkstoff zunächst zur Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) MM bei BRAFwT und BRAF positiven Patient*innen und im Juni 2015 - nach einem beschleunigten Beurteilungsverfahren des CHMP - von der EMA zugelassen [83]. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen der beiden Phase-III-Studien CheckMate 066 und CheckMate 037, die für NIVO bei therapienaiven Patient*innen einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil bzw. bei vorbehandelten Patient*innen eine verbesserte Ansprechrate im Vergleich zur Chemotherapie nachgewiesen hatten [84, 85].

Dabei erlaubte CheckMate 037 (Zweitlinie) lediglich eine Vortherapie mit IPI und, bei BRAF+ Patient*innen, mit einem BRAF-Kinase-Inhibitor sowie eine vorangegangene Chemotherapie. Patient*innen mit Kortikosteroidtherapie oder anderen immunsuppressiven Medikamenten sowie einer Vorbehandlung mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1/L2-Antikörpern wurden ausgeschlossen [85]. CheckMate 066 (Erstlinie) definierte Patient*innen als therapienaiv, wenn diese noch nicht systemisch vorbehandelt waren. Allein eine adjuvante Vortherapie mit Interferon wurde toleriert [84].

Im Oktober 2015 erteilte die FDA die Zulassung für die Kombinationsbehandlung von NIVO plus IPI zunächst für BRAFwT-Patient*innen [83]. Anfang 2016 wurde diese Zulassung auch für BRAF+ Patient*innen erweitert. Im Mai 2016 erfolgte die Zulassung in der EU. Die Zulassung der Kombinationstherapie basierte auf Daten der Studien CheckMate 067 und CheckMate 069, die erstmals Ergebnisse einer kombinierten Anwendung berichteten. CheckMate 067 (Erstlinie) definierte Patient*innen als therapienaiv, wenn diese nicht systemisch mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten und nicht mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2- oder Anti-CTLA-4 Antikörpern vorbehandelt waren [12, 86]. CheckMate 069 (Erstlinie) betrachtete Patient*innen als therapienaiv, wenn diese keine vorherige systemische Therapie erhalten hatten. Eine vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie war zulässig, wenn diese mindestens 6 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen war. Patient*innen unter systemischer Kortikosteroidtherapie (> 10 mg/Tag Prednisonäquivalente) waren ausgeschlossen, es sei denn die Therapie war 2 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen [87, 88].

Seit August 2018 kann NIVO, basierend auf den Ergebnissen der CheckMate 238-Studie, für die adjuvante Behandlung des fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten MM mit Lymphknotenbeteiligung oder - bei metastasierter Erkrankung - nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen eingesetzt werden.

Die jeweilige Zulassung von NIVO basierte auf randomisierten kontrollierten Pivotstudien, die zeigen, dass Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die durch Aktivierung tumorspezifischer T-Lymphozyten wirken, zwar mit niedrigeren Ansprechraten und einem kürzeren progressionsfreien Überleben einhergehen als eine Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren, aber den Anteil der langfristig überlebenden Melanompatient*innen erhöhen.

Für die NIVO Monotherapie wurde kürzlich nach 6,5 Jahren ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 36,9 Monaten berichtet [9].

FDA-Zulassung 2014 zur Zweitlinientherapie bei BRAFwT und BRAF+ Pts

EMA-Zulassung 2015 auf Basis von zwei Phase-III-Studien CheckMate 066/037

**CheckMate 037: nur Vortherapie mit IPI, BRAF-Kinase-Inhibitor und Chemotherapie
CheckMate 066: Pts therapienaiv (wenn nicht systemisch vorbehandelt)**

2015/16: FDA- und EU-Zulassung von NIVO+IPI bei BRAFwT und BRAF+

CheckMate 067/069 mit Daten zur Kombinationstherapie bei therapienaiven Pts

CheckMate 069 erlaubte neo-/adjuvante- bzw. Kortikosteroidtherapie bei Abschluss von 6 bzw. 2 Wochen vor Studienbeginn

seit August 2018: CheckMate238: NIVO adjuvant nach vollständiger Resektion

Zulassungsbasis: RCTs

langfristiges MM-Überleben höher

medianes OS: 36,9 Monate

Immun-Checkpoint-Inhibitoren Meilenstein in der Therapie

CTLA-4- und PD-1-Blockade eine der wichtigsten Fortschritte in der Krebstherapie

Unterschiede zwischen RWE und idealen RCTs möglich

Auch wenn sich gezeigt hat, dass nicht alle Patient*innen mit MM von einer Checkpointblockade profitieren, war die Entwicklung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren ein Meilenstein der Therapie bösartiger Neubildungen. Nach Ribas & Wolchok (2018) stellt die therapeutische Blockade des CTLA-4- und PD-1-Signalwegs, für deren Entdeckung 2018 der Nobelpreis für Medizin verliehen wurde, einen der wichtigsten Fortschritte in der Geschichte der Krebstherapie dar. Ihr Stellenwert in der Therapie basiert auf den Ergebnissen der zulassungsrelevanten klinischen Studien.[80]

RCTs, die eine Behandlung oder Intervention unter idealen Bedingungen evaluieren, können sich mit Beobachtungsstudien, die evaluieren, wie die Intervention tatsächlich in der realen Umgebung verwendet wird, im Studiendesign, in der Studienpopulation, in der Studienumgebung und im Hinblick auf die Kontrolle für potenzielle Störfaktoren unterscheiden [89].

3.2 Zulassungsstudien

NIVO-Zulassungsstudien CheckMate 037/066

Die Zulassung für NIVO bei MM basierte auf den Daten der beiden multizentrischen Phase-III-Studien CheckMate 037 (CA209-037; NCT01721746) und CheckMate 066 (CA209-066; NCT01721772). Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind in der Tabelle 3-1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Übersicht über die Patient*innencharakteristika der Zulassungsstudien für die Anwendung von NIVO beim MM

Trial, Author	CA209-066, NCT01721772 Robert et al. 2015 [84]	CA209-037, NCT01721746 Weber et al. 2015 [85]	CA209-067, NCT01844505 Larkin et al. 2015 [12]	CA209-069, NCT01927419 Postov et al. 2015 [88]	CA209-238, NCT02388906 Weber et al. 2017 [90]
Intervention (I)	NIVO 3 mg/kg, q14	NIVO 3 mg/kg, q14	NIVO 1 mg/kg q14 + IPI 3 mg/kg q28 x 4 Doses, followed by NIVO 3 mg/kg q14	NIVO 1 mg/kg q14 + IPI 3 mg/kg q28 x 4 Doses, followed by NIVO 3 mg/kg q14	NIVO 3 mg/kg, q14
Control (C)	DTIC 1000 mg/m ² , q21	DTIC or Paclitaxel 175 mg/m ² + Carboplatin AUC 6, q21 (= ICC)	NIVO 3 mg/kg, q14 IPI 3 mg/kg, q21 x 4 Doses	IPI 3 mg/kg q21	IPI 10 mg/kg, q21
Median Age (year, range): I vs. C	64 (18-86) vs. 66 (26-87)	59 (23-88) vs. 62 (29-85)	59 (18-88) vs. 59 (25-90) vs. 61 (18-89)	64 (27-87) vs. 67 (31-80)	56 (19-83) vs. 54 (18-86)
Sex (m/f): I vs. C	121/89 vs. 125/83	176/96 vs. 85/48	206/108 vs. 202/114 vs. 202/113	63/32 vs. 32/15	258/195 vs. 269/184
Stage	III-IV (unresectable or metastatic)	III-IV (unresectable or metastatic)	III-IV (unresectable or metastatic)	III-IV (unresectable or metastatic)	IIIB, IIIC, IV (completely resected)
Metastases n (%) M1C: I vs. C	128 (61.0) vs. 127 (61.1)	203 (75) vs. 102 (77)	181 (57.6) vs. 184 (58.2) vs. 183 (58.1)	44 (46) vs. 21 (45)	20 (4.4) vs. 21 (4.6)
Metastases n (%) M0, M1a M1b: I vs. C	82 (39.0) vs. 81 (38.9)	-	133 (42.4) vs. 132 (41.8) vs. 132 (41.9)	50 (52) vs. 25 (54)	62 (13.6)* vs. 66 (14.6)*
Brain metastases in history n (%): I vs. C	7 (3.3) vs. 8 (3.8)	53 (19) vs. 18 (14)	11 (3.5) vs. 8 (2.5) vs. 15 (4.8)	4 (4) vs. 0	6 (1.3) vs. 6 (1.3)
BRAF-wT n (%): I vs. C	202 (96.2) vs. 204 (98.1)	-	213 (67.8) vs. 216 (67.8) vs. 218 (69.2)	72 (76) vs. 37 (79)	197 (43.5) vs. 214 (47.2)
BRAF+ n (%): I vs. C	0 vs. 0	60 (22) vs. 29 (22)	101 (32.2) vs. 100 (32.2) vs. 97 (30.8)	23 (24) vs. 10 (21)	187 (41.3) vs. 194 (42.8)
BRAF status no data, n (%): I vs. C	8 (3.8) vs. 4 (1.9)	-	-	-	69 (15.2) vs. 45 (9.9)
LDH n (%), ≤ ULN: I vs. C	120 (57.1) vs. 79 (37.6)	-	199 (63.4) vs. 196 (62.0) vs. 194 (61.6)	70 (74) vs. 36 (77)	413 (91.2) vs. 411 (90.7)
LDH n (%), > ULN: I vs. C	125 (60.1) vs. 74 (35.6)	139 (51) vs. 46 (35)	114 (36.3) vs. 112 (35.4) vs. 115 (36.5)	24 (25) vs. 11 (23)	32 (7.1) vs. 37 (8.2)
LDH n (%), NR: I vs. C	11 (5.2) vs. 9 (4.3)	-	1 (0.3) vs. 8 (2.5) vs. 6 (1.9)	-	8 (1.8) vs. 5 (1.1)
PD-L1 n (%), positive (≥ 5 % immuno-histo. staining): I vs. C	74 (25.2) vs. 74 (35.6)	134 (49) vs. 67 (50)	68 (21.7) vs. 80 (25.3) vs. 75 (23.8)	-	152 (33.6) vs. 154 (34.0)
PD-L1 n (%), negative or not determined: I vs. C	136 (64.8) vs. 134 (64.4)	-	246 (78.3) vs. 236 (74.7) vs. 240 (76.2)	-	301 (66.4) vs. 299 (66.0)
ECOG = 0 n (%): I vs. C	148 (70.5) vs. 121 (58.2)	162 (60) vs. 84 (63)	230 (73.2) vs. 238 (75.3) vs. 224 (71.1)	79 (83) vs. 37 (79)	413 (91.2) vs. 405 (89.4)
ECOG = 1 n (%): I vs. C	60 (28.6) vs. 84 (40.4)	110 (40) vs. 48 (36)	83 (26.4) vs. 77 (24.4) vs. 91 (28.9)	14 (15) vs. 10 (21)	40 (8.8) vs. 48 (10.6)
Prior systemic therapy n (%): I vs. C	32 (15.2) vs. 4 (1.9)	-	-	-	-

Nivolumab beim malignen Melanom: Kontrastierung der Evidenz aus den Zulassungsstudien mit der Real World Evidenz (RWE)

adjuvant neoadjuvant	36 (17.3) vs. 1 (0.5)				
Prior systemic therapy n (%): I vs. C		271 (> 99) vs. 133 (100)			
Ipilimumab	-	49 (18) vs. 23 (17)	-	-	-
Vemurafenib		145 (53) vs. 72 (54)			
Chemotherapy		37 (14) vs. 35 (26)			
Other Immunotherapy					

* nur Stadium M1a und M1b

3.2.1 Monotherapie: CheckMate 037 und CheckMate 066

Die randomisierte offene Studie CA209-037 prüfte bei Patient*innen mit einem IPI-refraktären MM die Sicherheit und Wirksamkeit von NIVO in Zweitlinie gegen die Standardchemotherapie nach Wahl des Prüfarztes (ICC).

CheckMate 037

405 erwachsene Patient*innen mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom im Stadium III oder IV (nach AJCC 2009), bei denen es unter oder nach einer Therapie mit IPI und, bei BRAF-Mutation, auch unter oder nach einer Behandlung mit einem BRAF-Kinase-Inhibitor zu einer Progression kam, wurden eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS) von 0 oder 1, eine messbare Erkrankung gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, [91]), Version 1.1, und verfügbares Tumorgewebe für die PD-L1-Biomarkeranalyse. Patient*innen mit unbekanntem BRAF-Mutationsstatus, ECOG PS \geq 2, aktiven oder vermuteten Autoimmunerkrankungen, okulärem Melanom, aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, akuter oder chronischer Hepatitis B oder C, bekannter HIV Infektion oder AIDS wurden ausgeschlossen.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patient*innen, bei denen es in der Vorgeschichte unter einer IPI-Therapie zu AEs vom Grad 3-4 gekommen war, sowie Patient*innen, die mit Kortikosteroiden, systemischen Immunsuppressiva oder mit einer Anti PD-1, Anti PD-L1/PD-L2-Therapie vorbehandelt waren [85, 92, 93].

Die Patienten*innen wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach BRAF- und PD-L1-Status sowie nach dem besten Ansprechen auf IPI in der Vorgeschichte. Ein Studienarm erhielt NIVO 3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen (N = 272), der andere Studienarm wurde nach Ermessen des Prüfarztes zu DTIC 1000 mg/m² i.v. alle drei Wochen oder zu Carboplatin AUC 6 und Paclitaxel 175 mg/m² (C + T) alle 3 Wochen randomisiert (N = 133).

Die Behandlung erfolgte aktiv bis zur Krankheitsprogression, zum Abbruch aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, zur Rücknahme der Einwilligung, zur Beendigung der Studie oder bis zum Tod des/der Patient*in. Eine Therapie nach Progression wurde zugelassen, wenn Patient*innen nach Einschätzung des Prüfers von dieser profitierten. Tumorbeurteilungen wurden nach RECIST V 1.1 erstmals neun Wochen nach dem Einschluss und dann im Verlauf des ersten Therapiejahres alle sechs, später alle 12 Wochen durchgeführt.

Sicherheit und Wirksamkeit: NIVO vs. Standard Chemotherapie

405 MM-Pts im Stadium III /IV mit Progression eingeschlossen

Einschlusskriterien: ECOG PS 0/1, Erkrankung nach RECIST, Tumorgewebe für PD-L1-Analyse

zahlreiche Ausschlusskriterien: Pts mit AEs 3-4, Kortikosteroiden, systemischen Immunsuppressiva etc.

Randomisierung 2:1, stratifiziert nach BRAF-, PD-L1-Status, IPI-Ansprechen NIVO 3 mg/kg alle 2 W. DTIC/ Carboplatin AUC 6 Paclitaxel alle 3 W.

Behandlung bis Progression, Abbruch, Rücknahme, Beendigung oder Tod

Tumorbeurteilung nach RECIST v1.1 alle 6/12 Wochen

primärer Endpunkt: ORR bei 120-NIVO-Pts mit 24 M Follow-Up, OS-Vergleich	Primärer Endpunkt der Studie war die Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) zu dem Zeitpunkt, an dem 120 Patient*innen NIVO erhalten hatten und mindestens 24 Wochen nachbeobachtet worden waren, sowie ein Vergleich der Gesamtüberlebenszeit (Overall Survival, OS) beider Gruppen. Dabei ist die ORR definiert als der Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum objektiv dokumentierten Fortschreiten der Krankheit, zum Zeitpunkt des Todes oder zum Zeitpunkt der nachfolgenden Therapie. Die ORR zeigt den Anteil an Teilnehmer*innen mit Tumorreduktion an und ist ein Maß für die Wirksamkeit der Intervention gegen die messbare Tumormanifestation [94]. Ihr Wert ergibt sich aus der Anzahl der Teilnehmer*innen mit dem besten Gesamtansprechen (Best overall response, BOR), d. h. mit komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) oder teilweisem Ansprechen (Partial Response, PR), geteilt durch die Anzahl aller randomisierten Teilnehmer*innen. Die Gesamtüberlebenszeit (OS) am primären Endpunkt war definiert als der Zeitraum vom Tag der Randomisierung bis zum Tod aus beliebigem Grund.
ORR = Anzahl BOR (CR, PR) durch Anzahl aller randomisierten Teilnehmer*innen	
OS: Zeitrahmen von Randomisierung bis Tod	
sekundäre Endpunkte: PFS-Vergleich, PD-L1- Expression, medianes OS, Veränderung in gesundheitsbezogener Lebensqualität mit EORTC-QLQ-C 30- Fragebogen, Sicherheit der Anwendung	Sekundärer Endpunkt der Studie waren ein deskriptiver Vergleich des Progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) zwischen den beiden Gruppen. Dabei ist das PFS als Zeitraum vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression oder des Todes aus beliebiger Ursache definiert. Weitere sekundäre Endpunkte waren eine Bewertung der PD-L1-Expression als prädiktivem Biomarker für die ORR, das mediane OS nach PD-L1-Basisexpression sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert, gemessen mit dem EORTC-QLQ-C 30 Fragebogen. Ferner wurde die Sicherheit der Anwendung bei allen Patient*innen bewertet, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten.
NIVO-Arm: mehr Pts mit Hirnmetasten und erhöhter LDH	Die Baselinedaten der beiden Studienarme waren annähernd ausgeglichen, mit Ausnahme der Anamnese von Hirnmetastasen und erhöhter LDH (Normal Range 135–225 IU/L), die bei den Teilnehmer*innen im NIVO-Arm häufiger beobachtet wurden als in der ICC-Gruppe.
Pts meist vorbehandelt, Ø Alter 59,2J, mehr als 50% m, 98% weiß	Die meisten Patient*innen waren vorbehandelt. Das mittlere Alter der Gesamtgruppe lag bei 59,2 Jahren (Bereich 23-88 Jahre). Mehr als die Hälfte der Teilnehmer*innen war männlich und 98 % von weißer Hautfarbe. 60 % der Patient*innen im NIVO- und 63 % im ICC-Arm hatten einen ECOG PS von Null, 75 % bzw. 77 % hatten bei Einschluss einen Krankheitsstatus von M1c, 19 % bzw. 18 % hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und 51 % einen LDH-Spiegel über dem oberen Normbereich. 21 % der Patient*innen im NIVO und 23 % im IPI-Arm waren bereits mit mehr als zwei systemischen Therapien, am häufigsten mit IPI, vorbehandelt. 49 % vs. 50 % waren PD-L1+ und jeweils 22 % waren BRAF+.
21% bzw. 23% mit mehr als zwei systemischen Therapien vorbehandelt	
NIVO: 120 Pts Chemotherapie: 47 Pts NIVO-ORR: 31,7% ICC-ORR: 10,6%	Zum Zeitpunkt der primären Analyse wurden die Daten von 120 mit NIVO und 47 mit Chemotherapie behandelten Patient*innen, die mindestens ein Follow-up von 6 Monaten aufwiesen, ausgewertet (PP Population). Das mediane Follow-up betrug 8,4 Monate. Im Ergebnis der Studie zeigte sich eine ORR von 31,7 % in der NIVO-Gruppe (95 %-KI, 23,5-40,8) gegenüber 10,6 % in der ICC-Gruppe (95 %-KI, 3,5-23,1). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde für NIVO nicht erreicht; es betrug für die ICC-Gruppe 3,5 Monate (95 %-KI, 9,3-12,1). Von dem 38 NIVO-Patient*innen mit bestätigtem Ansprechen (31,7 %; 95 %-KI, 23,5-40,8) erreichten vier Fälle ein komplettes und 38 ein teilweises Ansprechen. Weitere 28 (23,3 %) hatten eine stabile Erkrankung, bei 43 (35 %) schritt die Krankheit voran. Im ICC-Arm erreichten nur 5 Patient*innen
NIVO: mediane Anprechdauer wurde nicht erreicht	
ICC: kein Fall einer CR keine Daten zum OS	

(10,6 %) ein teilweises Ansprechen. Es gab keinen Fall einer CR. Daten zum OS lagen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht vor.

Die Intention-to-Treat-Population bestand aus 122 mit NIVO und 60 mit ICC behandelten Patient*innen. In dieser Gruppe verbesserte sich unter NIVO das PFS im Vergleich zu ICC mit einer HR von 0,82 (99,9 %-KI, 0,32-2,05). Das mediane PFS betrug 4,7 Monate für NIVO (95 %-KI, 2,3-6,5) und 4,2 Monate für ICC (95 %-KI, 2,1-6,3). Die geschätzten PFS-Raten für NIVO lagen nach 6 Monaten bei 48 % (95 %-KI, 38-56) bzw. bei 34 % (95 %-KI, 18-51) im ICC-Arm. Dieser Therapieerfolg wurde in den verschiedenen Subgruppen unabhängig von der Vortherapie und dem BRAF-Mutationsstatus nachgewiesen.

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events, AEs) sind definiert als jedes nachteilige Ereignis, das einer Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event, SAE) ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung die bei jeder Dosis tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat [95]. Medikamentenbezogen bedeutet hierbei einen sicheren, wahrscheinlichen, möglichen oder unbekanntem Zusammenhang zum Prüfmedikament.

Die Einstufung unerwünschter Ereignisse erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (National Cancer Institute, 2004). Unerwünschte Ereignisse traten in der CheckMate 037-Studie bei 68 % der Patient*innen im NIVO- und 79 % der Teilnehmer*innen im ICC-Arm auf. 9 % der Patient*innen im NIVO- bzw. 32 % im ICC-Arm zeigten AEs vom Grad 3 oder 4. Die drei häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen unter NIVO waren Fatigue (25 %), Pruritus (16 %) und Diarrhoe (11 %).

SAEs wurden bei 5 % der mit NIVO und 9 % der mit ICC behandelten Patient*innen bei einer Therapieabbruchrate von 3 % vs. 7 % beobachtet. In keinem der beiden Behandlungsarme gab es therapiebedingte Todesfälle. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war die Krankheitsprogression. Dies betraf 43 % der Patient*innen im NIVO-Arm und 61 % im ICC-Arm

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass trotz Vortherapie mit IPI keine vermehrten Nebenwirkungen beobachtet wurden. Die Rate an therapiebedingten AEs war vergleichbar mit den Ergebnissen der CheckMate 066-Studie. Die Lebensqualität der Patient*innen nach EORTC QLQ-C30 blieb unter NIVO unverändert. Die ICC-Gruppe zeigte jedoch nach 12 Wochen eine klinisch signifikante Abnahme des EQ 5D Index [85, 93, 96].

CheckMate 066

Der Erfolg von NIVO in der Gruppe der vorbehandelten Patient*innen führte dazu, dass der Wirkstoff auch in der IPI-naiven Situation erforscht wurde. Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie CA209-066 prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in der Erstlinie bei zuvor unbehandelten Patient*innen mit metastasiertem MM ohne BRAF-Mutation im Vergleich zum Zytostatikum DTIC [84].

PFS-Verbesserung unter NIVO
PFS-Raten für NIVO nach 6 M: 48%
Therapieerfolg in Subgruppen nachgewiesen

AEs: Behandlung nicht notwendigerweise Ursache

SAEs: Medikamentenbezogen mit sicherem, wahrscheinlichem, möglichem oder unbekanntem Zusammenhang zum Prüfmedikament

AEs in CheckMate 037 bei 68% NIVO-Pt. und 79% ICC-Pt.

häufigste NW unter NIVO: Fatigue, Pruritus, Diarrhoe

SAE: NIVO 5%, ICC 9%
Abbrüche: NIVO 3%, ICC 7%
häufigster Grund: Krankheitsprogression

trotz IPI-Vortherapie keine vermehrten NW
QoL unter NIVO gleich ICC: signifikante Abnahme des EQ 5D Index

RCT: NIVO (therapienaive MM ohne BRAF-Mutation) vs. DTIC

418 BRAFWT-Pts im Stadium III oder IV	418 erwachsene therapienaive Patient*innen (ausschließlich BRAFWT) mit histologisch bestätigtem MM im Stadium III oder IV, mit einem ECOG PS von 0 oder 1, einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST und verfügbarem Tumorgewebe wurden eingeschlossen. Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte, okulärem Melanom, aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, akuter und chronischer Hepatitis B oder C, bekannter HIV-Infektion oder AIDS oder einem ECOG PS ≥ 2 wurden ausgeschlossen. Systemisch vorbehandelte Patient*innen waren ebenfalls nicht teilnahmeberechtigt; allein eine Vortherapie mit Interferon wurde toleriert.
zahlreiche Ausschlusskriterien bei Vortherapien nur Interferon akzeptiert	Die Patient*innen wurden den Therapiearmen im Verhältnis 1:1 nach dem PD-L1- und dem Metastasenstatus zugewiesen. Ein Studienarm wurde zu NIVO 3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen, der andere Studienarm zu DTIC 1000 mg/m ² i.v. alle drei Wochen randomisiert. Die Behandlung erfolgte aktiv bis zur Krankheitsprogression, zum Abbruch aufgrund des Auftretens nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, der Rücknahme der Einwilligung, der Beendigung der Studie oder bis zum Tod des/der Patient*in. Eine Therapie nach Progression wurde zugelassen, wenn Patient*innen nach Einschätzung des Prüfers von dieser profitierten. Tumorbeurteilungen wurden nach RECIST V 1.1 erstmals neun Wochen nach dem Einschluss und dann im Verlauf des ersten Therapiejahres alle sechs, später alle 12 Wochen durchgeführt [84]. Primärer Endpunkt der Studie war das OS. Sekundäre Endpunkte waren das PFS, die ORR, das OS nach PD-L1-Expression sowie die Veränderung der Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert.
nach PD-L1 und Metastasenstatus im 1:1 Verhältnis zugewiesen 2-wöchentlich NIVO 3 mg/kg vs. 3-wöchentlich DTIC 1000 mg/m²	Die Baselinekriterien beider Gruppen waren annähernd ausgeglichen. Das mittlere Alter der NIVO-Kohorte lag bei 65 Jahren (Bereich 18-86 Jahre). Insgesamt waren 59 % der Patient*innen männlich, 99,5 % von weißer Hautfarbe, 61,0 % hatten eine Erkrankung im Stadium M1c, 36,6 % einen erhöhtem LDH-Wert und 35,4 % einen positiven PD-L1-Status (> 5 % Tumorzellmembranexpression). 16 % der Patient*innen hatten zuvor eine adjuvante Therapie erhalten.
primärer Endpunkt: OS sekundäre Endpunkte: PFS, ORR, OS nach PD-L1-Expression, QoL	Am häufigsten war dabei mit 9 % die Therapie mit Interferon. 4 % hatten Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und 37 % hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses einen LDH-Spiegel über dem oberen Normbereich.
Baselinekriterien ausgeglichen 59% m, 99,5% weiß, 61% M1c, 36,6% mit erhöhtem LDH, 35,4% PD-L1 positiv, 16% mit adjuvanter Therapie	Im Ergebnis der Studie zeigte sich nach einem Jahr ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für NIVO im Vergleich zur Chemotherapie. Die geschätzte 1 Jahres-Überlebensrate lag bei 72,9 % im NIVO-Arm (95 %-KI, 56,5-78,9) gegenüber 42,1 % im DTIC-Arm (95 %-KI, 33,0-50,9) mit einer HR für Tod von 0,42 (99,79 %-KI, 0,25-0,73; $p < 0,0001$). Dies bedeutet ein 58 % geringeres Sterberisiko unter NIVO im Vergleich zur Behandlung mit DTIC. Dieser Überlebensvorteil wurde in den verschiedenen Subgruppen nachgewiesen. Das mediane OS wurde für NIVO nicht erreicht. Es betrug 10,8 Monate in der DTIC-Gruppe (95 %-KI, 9,3-12,09). Unter NIVO verbesserte sich darüber hinaus auch das mediane PFS. Es betrug 5,1 Monate unter NIVO (95 %-KI, 0,35-10,8) und 2,2 Monate unter DTIC (95 %-KI, 2,1-2,4) mit einer HR von 0,43 (95 %-KI, 0,34-0,56; $p < 0,0001$).
4% mit Hirnmetastasen	Die geschätzten PFS-Raten für NIVO lagen nach 6 Monaten bei 48 % (95 %-KI, 41-55) und nach 12 Monaten bei 42 % (95 %-KI, 34-49). Auch im Hinblick auf die ORR war NIVO der Chemotherapie signifikant überlegen bei einer Odds Ratio von 4,06 (95 %-KI, 2,52-6,54; $p < 0,0001$). Die ORR betrug 40 % unter NIVO (95 %-KI, 33,3-47,0) versus 13,9 % unter DTIC (95 %-KI, 9,5-19,4). Eine CR wurde bei 7,6 % der Patient*innen unter NIVO und bei 1 % unter DTIC
NIVO: statistisch signifikanter Überlebensvorteil 58% geringeres Sterberisiko	
medianes PFS: NIVO: 5,1 M DTIC: 2,2 M	
PFS-Raten nach 6 M: 48% nach 12 M: 42%	
ORR: NIVO der Chemotherapie signifikant überlegen	

beobachtet. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde für NIVO nicht erreicht und betrug im DTIC-Arm 6,0 Monate [84].

Für die Verbesserung des Gesundheitszustands, der gesundheitsbezogenen wie generischen Lebensqualität sowie die Verkürzung der Krankheitsdauer zeigte eine explorative Analyse zu mehreren Zeitpunkten einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von NIVO beim EQ-5D-D-Index. Patient*innen, die mit NIVO behandelt wurden, zeigten keine erhöhte Symptombelastung und verschlechterten sich signifikant später als diejenigen, die DTIC erhielten, auf mehreren EORTC QLQ-C30-Skalen und dem EQ-5D-Utility-Index [97].

Die Einstufung unerwünschter Ereignisse erfolgte nach den CTCAE Kriterien Version 4.0. Unerwünschte Ereignisse jeden Grades traten bei 93,2 % der Patient*innen im NIVO- und 94,6 % im DTIC-Arm auf. Behandlungsbedürftige AEs vom Grad 3 oder 4 zeigten 11,7 % der NIVO-Patient*innen und 17,6 % der Patient*innen unter DTIC. Etwa 2 % der Patient*innen im NIVO-Arm litten unter erhöhter Gamma-Glutamyltransferase (3,9 %) und Diarrhoe (3,4 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 20 % der Patient*innen und mit einer höheren Inzidenz als im DTIC-Arm berichtet wurden, waren Fatigue (19,9 %), Pruritus (17 %) und Nausea (16,5 %) bei einer Therapieabbruchrate von 7 % und einer Dosisunterbrechungsrate von 26 % [84].

NIVO verringerte im Vergleich zu DTIC insbesondere das Auftreten von AEs vom Grad 3-4 um 38 % (HR 0,62; 95 %-KI, 0,45-0,85; $p = 0,0032$) sowie von SAEs um 40 % (HR 0,60, 95 %-KI, 0,43-0,84; $p = 0,0026$), was sich auch auf die Zeiträume bis zum Therapieabbruch auswirkte (HR 0,60, 95 %-KI, 0,43-0,84; $p = 0,0026$). In keinem der beiden Behandlungsarme gab es therapiebedingte Todesfälle. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war die Krankheitsprogression. Dies betraf 44,6 % der Patient*innen im NIVO- und 85,4 % im DTIC-Arm [15, 84, 85, 90, 92, 93, 98, 99].

Im Ergebnis dieser Studie zeigte sich bei besserer Verträglichkeit und höheren Ansprechraten ein im Vergleich zur Chemotherapie signifikanter Überlebensvorteil für NIVO bei zuvor unbehandelten Patient*innen mit einem MM vom BRAFwT.

Verbesserungen zugunsten von NIVO bei EQ-5D-D, QLQ-C30, EQ-5D-Utility im Vergleich zu DTIC

**AEs (Grad 3/4): NIVO: 11,7%, DTIC: 17,6%
häufigste NW: Fatigue, Pruritus, Nausea**

Therapieabbruchrate: 7%, Dosisunterbrechungsrate: 26%

NIVO: Reduktion von AEs/SAEs um 38/40%

**häufigster Abbruchgrund: Krankheitsprogression
NIVO: 44,6%
DTIC: 85,4%**

bessere Verträglichkeit, höhere Ansprechraten, Überlebensvorteil

Tabelle 3-2: Übersicht über die Zulassungsstudien für die Anwendung von NIVO beim MM: erhobene Endpunkte, Wirksamkeitsergebnisse

Trial, Author	CA209-066, NCT01721772 Robert et al. 2015 [84]	CA209-037, NCT01721746 Weber et al. 2015 [85]	CA209-067, NCT01844505 Larkin et al. 2015 [12]	CA209-069, NCT01927419 Postov et al. 2015 [88]	CA209-238, NCT02388906 Weber et al. 2017 [90]
Intervention (I)	NIVO 3 mg/kg, q14	NIVO 3 mg/kg, q14	NIVO 1 mg/kg q14 + IPI 3 mg/kg q28 x 4 Doses, followed by NIVO 3 mg/kg q14	NIVO 1 mg/kg q14 + IPI 3 mg/kg q28 x 4 Doses, followed by NIVO 3 mg/kg q14	NIVO 3 mg/kg, q14
Control (C)	DTIC 1000 mg/m2, q21	DTIC or Paclitaxel 175 mg/m2 + Carboplatin AUC 6, q21 (= ICC)	NIVO 3 mg/kg, q14 IPI 3 mg/kg, q21 x 4 Doses	IPI 3 mg/kg q21	IPI 10 mg/kg, q21
n Patient*innen: I vs C	210 vs. 208	272 vs. 133	314 vs. 316# vs. 315	95 vs. 47	453 vs. 453
OS (%), 95 % CI (range) : I vs C	72.9 (65.5-78.9) vs. 42.1 (33.0-50.9)	-	-	-	-
median OS 95 % CI (range): I vs C	n.r vs. 10.84 (9.33-12.09)	n.r. vs. n.r.	n.r. vs. n.r.	n.r. vs. n.r. vs. n.r	-
median PFS (month), 95 % CI (range): I vs C	5.1 (3.5-10.8) vs. 2.2 (2.1-2.4)	n.r.* / 4.7 (2.3-6.5)** vs. 3.5 (9.3-12.1)* / 4.2 (2.1-6.3)**	11.5 (8.9-16.7) vs. 6.9 (4.3-9.5) vs. 2.9 (2.8-3.4)	n.r. (BRAFWT) 8.9 (2.8-n.e (BRAFWT) vs. 4.4 (2.8-5.8) (BRAFWT), 2.7 (1.0-5.4) (BRAFWT)	-
PFS HR 95 % CI (range)	0.43 (0.34-0.56; p < 0.001)	0.82 (99.99 % CI, 0.32-2.05)	0.42 (99.5 % CI, 0.31-0.57; p < 0.001), 0.57 (99.5 % CI, 0.43-0.76; p < 0.001), 0.74 (0.60-0.92)	0.40 (0.23-0.68; p < 0.001) (BRAFWT) 0.38 (0.14-1.0) (BRAFWT)	-
ORR: I vs C	40 % (33.3-47.0) vs. 13.9 % (9.5-19.4)	31.7 % (23.5-40.8) vs. 10.6 % (3.5-23.1)	57.6 % (52.0-63.2) vs. 43.7 % (38.1-49.3) vs. 19 % (14.9-23.8)	61 % (48.9-72.4) (BRAFWT) 52 % (BRAFWT) vs. 11 % (3-25) (BRAFWT)	-
ORR OR95 % CI (range)	4.06 (2.52-6.54; p < 0.0001)		6.11 (3.59-10.38; p < 0.001), 3.40 (2.02-5.79; p < 0.001)	13 (4-54; p < 0.0001) (BRAFWT)	-
Response rates: pts with CR, PR, SD, PD (%): I vs C	7.6/32.4/16.7/32.9 vs. 1.0/13.0/22.1/48.6	4/34/28/42** vs. 0/5/16/15**	36/145/41/71 vs. 28/110/24/119 vs. 7/53/69/154	16/28/9/19 (BRAFWT), 5/7/3/5 (BRAFWT) vs. 0/4/13/15 (BRAFWT), 0/1/1/7 (BRAFWT)	-
12-Month-RFS in %: I vs C	-	-	-	-	70,5 vs. 60,80
12-Month-RFS HR 95 % CI (range)	-	-	-	-	0.65 (0.51-0.83; p < 0.0001)

Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

18-Month-RFS in %: I vs. C	-	-	-	-	66.4 vs. 52.7
Quality of Life (QoL)	-	-	-	-	-
Toxicity	I: less than 6 % AEs ≥ 3 less than 5 % discontinuation	I: less than 23 % AEs ≥ 3	I: more than 28 % AEs ≥ 3 more than 22 % discontinuation C (NIVO mono): less than 11 % AEs ≥ 3 less than 7 % discontinuation	I: more than 30 % AEs ≥ 3 more than 25 % discontinuation	I: less than 32 % AEs 3-4 less than 33 % discontinuation

n.r. = not reached; *related to the ITT population; **related to the first 120 patients (PP population), # NIVO-Cohort (PD-L1 neg. only; n=316/ITT n = 945)

3.2.2 Kombinationstherapie: CheckMate 067 und CheckMate 069

**Indikationserweiterung
NIVO+IPI für BRAF+
FDA: 2015/2016
EU: 2016**

Im Rahmen einer ersten Indikationserweiterung erteilte die FDA im Oktober 2015 die Zulassung für die Kombinationsbehandlung von NIVO plus IPI als Erstlinientherapie zunächst für BRAFWT-Patient*innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom [83]. Anfang 2016 wurde diese für BRAF positive Patient*innen erweitert. Im Mai 2016 erfolgte die Zulassung in der EU.

**Zulassung basierend
auf CheckMate 067/069
Ergebnisse
kombinierter
Anwendung**

Die Zulassung der Kombinationstherapie basierte auf Daten der Studien CheckMate 067 (CA209-067; NCT01844505) und CheckMate 069 (CA209-069; NCT01927419), die erstmals Ergebnisse einer kombinierten Anwendung berichteten [6, 15].

CheckMate 067

**945 Pts im Stadium
III/IV mit bekanntem
BRAF-Status**

Die dreiarmlige doppelblinde randomisierte Phase-III-Studie CA209-067 prüfte bei therapienaiven Patient*innen mit fortgeschrittenem MM die Sicherheit und Wirksamkeit der Erstlinienkombinationstherapie von NIVO plus IPI im Vergleich zur NIVO- oder IPI-Monotherapie. 945 erwachsene Patient*innen mit histologisch bestätigtem MM im Stadium III oder IV, einem ECOG-PS von 0 oder 1, einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST, verfügbarem Tumorgewebe und bekanntem BRAF-Mutationsstatus wurden eingeschlossen.

**zahlreiche
Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren ein unbekannter BRAF-Status, ein ECOG PS ≥ 2 , aktive oder vermutete Autoimmunerkrankungen, ein okuläres Melanom sowie aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen. Patient*innen unter systemischer oder immunsuppressiver Therapie sowie mit Anti-PD-1, Anti PD-L1/PD-L2 und Anti-CTLA-4-Vortherapie waren ausgeschlossen. Die Studie war so konzipiert, dass IPI den beiden NIVO-Armen im Hinblick auf die Endpunkte PFS und OS gegenübergestellt werden konnte.

**IPI vs. NIVO:
PFS und OS im
Vergleich**

**Randomisierung 1:1
nach BRAF, PD-L1,
AJCC-M-Status**

Die Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach BRAF-, PD-L1- und AJCC-M-Status. Ein Studienarm wurde zu NIVO 1 mg/kg i.v. alle zwei Wochen plus IPI 3 mg/kg alle 4 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von NIVO 3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen randomisiert (n = 314). Der zweite Studienarm wurde zu NIVO 3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen (n = 316) und der dritte Studienarm wurde zu IPI 3 mg/kg alle drei Wochen für 4 Zyklen randomisiert (n = 315). Die Behandlung erfolgte aktiv bis zur Krankheitsprogression, zum Abbruch aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, zur Rücknahme der Einwilligung, zur Beendigung der Studie oder bis zum Tod des/der Patient*in.

**3 Studienarme mit
unterschiedlichen
Zyklen:
NIVO+IPI vs. NIVO
vs. IPI**

**Tumorbeurteilungen
im 6/12/6
Wochen-Rhythmus**

Eine Therapie nach Progression wurde zugelassen, wenn Patient*innen nach Einschätzung des Prüfers von dieser profitierten. Tumorbeurteilungen wurden erstmals 12 Wochen nach dem Einschluss, dann im Verlauf des ersten Therapiejahres alle sechs, später alle 12 Wochen durchgeführt.

**primär: OS, PFS
sekundär: ORR, PD-L1,
QoL, Sicherheit
Wirksamkeit: ITT-
Population
Sicherheit: alle Pts**

Primärer Endpunkt waren das OS und das PFS. Sekundäre Endpunkte waren die ORR nach RECIST V 1.1, die Veränderung von PD-L1 und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert sowie das Sicherheitsprofil. Die Wirksamkeitsanalysen wurden an der Intention-to-Treat-Population (ITT population) durchgeführt, während die Sicherheit bei allen Patient*innen untersucht wurde, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten.

Die Baselinedaten waren in den drei Studienarmen weitgehend ausgeglichen, mit Ausnahme der Anamnese von Hirnmetastasen, die im IPI-Monotherapiearm fast doppelt so häufig auftraten wie im NIVO-Monotherapiearm. Das mittlere Alter der Gesamtgruppe lag bei 60 Jahren (Bereich 18-90 Jahre). 65 % der Patient*innen waren männlich. In allen drei Armen hatten 58 % der Patient*innen einen Krankheitsstatus von M1c.

Im Ergebnis der Studie, die nur für den statistischen Vergleich von NIVO+IPI mit IPI gepowert war, zeigte sich nach einem Jahr ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Kombinationstherapie im Vergleich zur NIVO- oder IPI Monotherapie [100]. Das mediane OS wurde nicht erreicht. Das mediane PFS betrug nach einer Beobachtungsdauer von mindestens 18 Monaten für die Kombinationstherapie 11,5 Monate (95 %-KI, 8,9-16,7) mit einer HR von 0,74 für den Vergleich mit der NIVO-Gruppe (95 %-KI, 0,60-0,92). Im Vergleich dazu betrug das mediane PFS 6,9 Monate bei NIVO Mono (95 % KI, 4,3-9,5) mit einer HR für den Vergleich mit IPI Mono von 0,57 (99,5 %-KI, 0,43-0,76; $p < 0,001$) sowie nur 2,9 Monate (95 %-KI, 2,8-3,4) bei IPI Mono mit einer HR von 0,42 (99,79 % KI, 0,31-0,57; $p < 0,0001$). Dies bedeutet ein 58 % geringeres Risiko eines Krankheitsfortschritts unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur IPI Monotherapie sowie ein 43 % geringeres Risiko für einen Krankheitsfortschritt unter NIVO Monotherapie im Vergleich zur IPI Monotherapie.

Auch mit Blick auf die ORR war die IPI Monotherapie (ORR 19 %) der NIVO-Monotherapie (ORR 43,7 %) und der Kombinationstherapie (ORR 57,6 %) unterlegen. Dieser Therapieerfolg der Kombinations- bzw. NIVO-Monotherapie wurde auch in den verschiedenen Subgruppen nachgewiesen. Eine CR wurde bei 11 % der Patient*innen im Kombinationsarm sowie bei 8,9 % bzw. 2,2 % der Patient*innen unter NIVO- bzw. IPI-Monotherapie erreicht. Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen war in allen Gruppen ähnlich; die mediane Dauer des Überlebens wurde in keiner Gruppe erreicht.

Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass Patient*innen mit BRAF positivem MM von einer Kombinationstherapie stärker profitieren. Die Studie umfasste auch eine Analyse, die nach PD-L1-Expression stratifiziert war. Bemerkenswert ist, dass bei PD-L1-positiven Patient*innen das mediane PFS sowohl im Kombinations- als auch im NIVO-Arm jeweils 14,0 Monate, unter IPI Monotherapie jedoch nur 3,9 Monate betrug. Bei PD-L1-negativen Patient*innen war das PFS im Kombinationsarm mit 11,2 Monaten (95 %-KI, 8,0-nicht erreicht) hingegen deutlich länger als mit 5,3 Monaten im NIVO-Arm (95 %-KI, 2,8-7,1). Diese Analyse wies darauf hin, dass der Nutzen bei den PD-L1 negativen Patient*innen größer zu sein schien, was sich nach Sweis & Luke (2017) durch die verschiedenen Wirkmechanismen der Prüfsubstanzen erklären lässt [15].

Für die Verbesserung des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen wie generischen Lebensqualität ergab sich kein klinisch relevantes Ergebnis bei den Skalen gemäß EORTC-QLQ-C 30 und EQ-5D [101].

Als nachteilig an der Kombinationstherapie erwies sich die hohe Rate an behandlungsbedingten AEs vom Grad 3 oder 4, die bei 55,0 % der Patient*innen im Kombinationsarm, aber nur bei 16,3 % der Patient*innen im NIVO- bzw. 27,3 % im IPI-Arm auftraten. Diese hohe Nebenwirkungsrate führte zu 36,4 % vs. 7,7 % bzw. 14,8 % an Therapieabbrüchen. Die drei häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen im Kombinationsarm waren Diarrhoe (44,1 %), Fatigue (35,1 %) und Pruritus (33,2 %). Je ein Todesfall wurde aufgrund der

IPI-Mono:
Hirnmetastasen fast doppelt so häufig
Ø Alter 60J, 56% m, 58% M1c

NIVO+IPI: statistisch signifikanter Überlebensvorteil

medianes PFS:
NIVO+IPI: 11,5 M
NIVO Mono: 6,9 M
IPI Mono: 2,9 M

Risiko für Krankheitsfortschritt 58% geringer mit NIVO+IPI im Vergleich zu IPI Mono

ORR/CR:
IPI Mono: 19%/ 2,2%
NIVO Mono: 43,7%/ 8,9%
NIVO+IPI: 57,6%/ 11%
Zeit bis zum ORR ähnlich

Kombination evtl. besser für BRAF+ Pts

bessere PFS-Werte bei PD-L1- negativen Pts:
NIVO+IPI: 11,2 M
NIVO Mono: 5,3 M

verschiedene Wirkmechanismen

keine Verbesserung gemäß EORTC-QLQ-C 30 und EQ-5D

NIVO+IPI: hohe Rate an AEs im Vergleich zu Monotherapie

häufigste NW: Diarrhoe, Fatigue, Pruritus je 1 Todesfall in NIVO/IPI-Gruppe

toxischen Wirkung der Prüfmedikation in der NIVO- und in der IPI-Gruppe verzeichnet.

Überlegenheit von NIVO+IPI bzw. NIVO Mono im Vergleich zu IPI Mono

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in dieser Studie die Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI bzw. die NIVO Monotherapie einer IPI Monotherapie überlegen war. Es wurden keine neuen Sicherheitsprofile oder arzneimittelbedingte Todesfälle in Zusammenhang mit der Kombinationstherapie beobachtet [12, 92, 102].

CheckMate 069

NIVO+IPI vs. IPI bei MM im Stadium III/IV

Die randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie CA209-069 prüfte die Sicherheit und Wirksamkeit von NIVO in Kombination mit IPI im Vergleich zur IPI Monotherapie bei Patient*innen mit histologisch bestätigtem MM im Stadium III oder IV.

142 Pts mit bekanntem BRAF eingeschlossen

142 therapienaive, d.h. nicht systemisch vorbehandelte erwachsene Patient*innen mit bekanntem BRAF-Status, einem ECOG-PS von 0 oder 1, einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST und verfügbarem Tumorgewebe wurden eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1- und BRAF-Status. Patient*innen mit unbekanntem BRAF-Status, ECOG PS ≥ 2 , aktiven oder vermuteten Autoimmunerkrankungen, okulärem Melanom und aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen wurden ausgeschlossen. Eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante Melanomtherapie war erlaubt, wenn diese mindestens 6 Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen war. Patient*innen unter systemischer Kortikosteroidtherapie (> 10 mg/Tag Prednisonäquivalente) waren ausgeschlossen, es sei denn diese Therapie war zwei Wochen vor Studienbeginn abgeschlossen [87, 88].

zahlreiche Ausschlusskriterien: unbekannter BRAF, ECOG PS ≥ 2 etc.

neo-/adjuvante MM-Therapie bei rechtzeitigem Abschluss erlaubt

Randomisierung 2:1, zwei Studienarme mit verschiedenen Zyklen: NIVO+IPI vs. IPI

Die Patient*innen wurden, stratifiziert nach BRAF-Status, im Verhältnis 2:1 randomisiert. Ein Studienarm wurde zu NIVO 1 mg/kg i.v. alle zwei Wochen plus IPI 3 mg/kg alle 4 Wochen für 4 Zyklen, gefolgt von NIVO 3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen randomisiert (n = 95). Der zweite Studienarm erhielt IPI 3 mg/kg alle drei Wochen (n = 47). Die Behandlung erfolgte aktiv bis zur Progression, zum Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, zur Rücknahme der Einwilligung, zum Studienende oder dem Tod des/der Patient*in. Eine Therapie nach Progression wurde zugelassen, wenn Patient*innen nach Einschätzung des Prüfers von ihr profitierten. Alternativ hatten Patient*innen im Monotherapie-Arm bei Fortschreiten der Erkrankung die Möglichkeit, die Studie abubrechen und nach Entblindung eine Therapie mit NIVO 3 mg/kg i.v. alle zwei Wochen bis zur weiteren Progression zu erhalten [88].

Therapie bis zur Progression zulässig

IPI-Abbruch und Weiterbehandlung mit NIVO möglich

Tumorbeurteilungen wurden erstmals 12 Wochen nach dem Einschluss, dann im Verlauf des ersten Therapiejahres alle sechs sowie im weiteren Verlauf alle 12 Wochen durchgeführt. Primärer Endpunkt war die ORR bei BRAFWT Patient*innen. Sekundäre Endpunkte waren das PFS bei BRAFWT Patient*innen, die ORR und das PFS bei BRAF+ Patient*innen sowie das Sicherheitsprofil.

Tumorbeurteilungen nach 12/6/12 Wochen

**primär: ORR
sekundär: PFS, ORR, Sicherheitsprofil
Ø Alter bei 65J
67% m, 46% M1c, 68% BRAFWT
Follow-Up ≥ 11 M**

Die Baseline-Charakteristika der beiden Studienarme waren ausgewogen, mit Ausnahme der Angabe von Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (4 % im Kombinationsarm vs. 0 % im IPI-Arm). Das mittlere Alter der Gesamtgruppe lag bei 65 Jahren (Bereich 27-87 Jahre). 67 % aller Patient*innen waren männlich, 46 % hatten einen Krankheitsstatus von M1c und 68 % der Patient*innen waren vom BRAFWT. Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens 11 Monate.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, das vom Prüfarzt bewertete objektive Ansprechen. Die für die Bewertung relevante Teilpopulation waren diejenigen Patient*innen mit einem BRAF-wT Tumor. Dieses Kriterium erfüllten 72 Patient*innen im Kombinations- und 37 Patient*innen im IPI-Arm. Nach einer Beobachtungszeit von mindestens 11 Monaten zeigte sich bei BRAFwT Patient*innen, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der ORR von 61 % (95 %-KI, 48,9-72,4) im Vergleich zu 11 % unter IPI Monotherapie (95 %-KI; 3-25). Eine CR wurde bei 22 % der BRAFwT-Patient*innen nach der Behandlung mit der Kombinationstherapie, aber bei keinem Fall in der IPI-Gruppe beobachtet. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

Das mediane PFS wurde für BRAFwT Patient*innen unter Kombinationstherapie nicht erreicht und betrug 4,4 Monate unter IPI-Monotherapie (95 %-KI, 2,8-5,8). Die HR der Kombinationstherapie im Vergleich zur IPI Monotherapie betrug 0,40 (95 %-KI, 0,23-0,68; $p < 0,001$). Der Ansprechvorteil der Kombinationstherapie wurde bei BRAFwT-Patient*innen in allen Subgruppen beobachtet. Unter IPI Monotherapie war die ORR bei PD-L1+ Patient*innen höher als bei denen mit negativem PD-L1-Status [88].

Im Rahmen der Studie wurden auch 33 BRAF+ Patient*innen behandelt, von denen 23 die Kombinations- und 10 die Monotherapie erhielten. In dieser Subgruppe lag die ORR im Kombinationsarm bei 52 %. Auch hier erreichten 22 % der Behandelten eine CR. Das mediane PFS betrug in der Kombinationsgruppe 8,9 Monate (95 %-KI, 2,8-nicht abschätzbar) gegenüber 2,7 Monaten unter IPI Monotherapie (95 %-KI, 1,0-5,4) [88].

Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 traten bei 54 % der Patient*innen im Kombinations-, aber nur bei 24 % im IPI-Monotherapie-Arm auf. Die drei häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie waren Diarrhoe (45 %), Rash (41 %) und Fatigue (39 %). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch waren in der Kombinationsgruppe AEs (45 %), in der IPI Monotherapiegruppe hingegen die Krankheitsprogression (37 %). In Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurden in der Kombinationsgruppe drei Todesfälle berichtet [87, 88].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass auch in der Studie CheckMate 069 die Behandlung mit der Kombination aus NIVO und IPI mit einer signifikant erhöhten Ansprechrate gegenüber der IPI-Monotherapie verbunden war. Es traten vermehrt unerwünschte Ereignisse auf.

**BRAF-wT:
Verbesserung der ORR
unter NIVO+IPI vs.
IPI Mono**

**CR bei 22%
nach NIVO+IPI**

**mediane Dauer des
Ansprechens in beiden
Gruppen nicht erreicht**

**NIVO+IPI: medianes
PFS nicht erreicht**

**Vorteil bei BRAFwT in
allen Subgruppen**

**BRAF+:
ORR von NIVO+IPI
bei 52%, CR bei 22%
Medianes PFS:
NIVO+IPI: 8,9 M
IPI Mono: 2,7 M**

**mehr AEs (Grad 3/4)
bei NIVO+IPI als bei IPI
Mono (54% vs. 24%)**

**häufigste NW:
Diarrhoe, Rash,
Fatigue
3 Todesfälle**

**NIVO+IPI mit
signifikant höherer
Ansprechrate und
mehr AEs**

Tabelle 3-3: Unerwünschte Ereignisse in den Zulassungsstudien für die Anwendung von NIVO beim MM

Trial, Author	CA209-066, NCT01721772 Robert et al. 2015 [84]	CA209-037, NCT01721746 Weber et al. 2015 [85]	CA209-067, NCT01844505 Larkin et al. 2015 [12]	CA209-069, NCT01927419 Postov et al. 2015 [88]	CA209-238, NCT02388906 Weber et al. 2017 [90]
Intervention (I)	NIVO 3 mg/kg, q14	NIVO 3 mg/kg, q14	NIVO 1 mg/kg q14 + IPI 3 mg/kg q28 x 4 Doses, followed by NIVO 3 mg/kg q14	NIVO 1 mg/kg q14 + IPI 3 mg/kg q28 x 4 Doses, followed by NIVO 3 mg/kg q14	NIVO 3 mg/kg, q14
Control (C)	DTIC 1000 mg/m2, q21	DTIC or Paclitaxel 175 mg/m2 + Carboplatin AUC 6, q21 (= ICC)	NIVO 3 mg/kg, q14 IPI 3 mg/kg, q21 x 4 Doses	IPI 3 mg/kg q21	IPI 10 mg/kg, q21
AEs any Grade: I vs. C	192 (93.2) vs. 194 (94.6)	-	312 (99.7) vs. 311 (99.4) vs. 308 (99.0)	86 (91) vs. 43 (93)	438 (96.9) vs. 446 (98.5)
• Gr. 1-2	-	157 (59) vs. 81 (79)	-	-	-
• Gr. 3-4	70 (34.0) vs. 78 (38.0)	24 (9) vs. 32 (31)	215 (68.7) vs. 136 (43.5) vs. 173 (55.6)	51 (54) vs. 11 (24)	115 (25.4) vs. 250 (55.2)
Treatment related AEs n (%), any Grade: I vs. C	153 (74.3) vs. 155 (75.6)	-	299 (95.5) vs. 257 (82.1) vs. 268 (86.2)	-	385 (85.2) vs. 434 (95.8)
• Gr. 1-2	-	-	-	-	-
• Gr. 3-4	24 (11.7) vs. 36 (17.6)	-	172 (55.0) vs. 51 (16.3) vs. 85 (27.3)	-	65 (14.4) vs. 208 (45.9)
Fatigue any Grade n (%): I vs. C	41 (19.9) vs. 30 (14.6)	-	110 (35.1) vs. 107 (34.2) vs. 87 (28.0)	37 (39) vs. 20 (43)	156 (34.5) vs. 149 (32.9)
• Gr. 1-2	-	65 (24) vs. 31 (30)	-	-	-
• Gr. 3-4	0 vs. 2 (1.0)	2 (1) vs. 4 (4)	13 (4.2) vs. 4 (1.3) vs. 3 (1.0)	5 (5) vs.	2 (0.4) vs. 4 (0.9)
Pruritus any Grade n (%): I vs. C	35 (17.0) vs. 11 (5.4)	-	104 (33.2) vs. 59 (18.8) vs. 110 (35.4)	33 (35) vs. 13 (28)	105 (23.2) vs. 152 (33.6)
• Gr. 1-2	-	43 (16) vs. 2 (2)	-	-	-
• Gr. 3-4	1 (0.5) vs. 0	0 vs. 0	6 (1.9) vs. 0 vs. 1 (0.3)	1 (1) v. 0	0 vs. 5 (1.1)
Nausea any Grade n (%): I vs. C	34 (16.5) vs. 85 (41.5)	-	81 (25.9) vs. 41 (13.1) vs. 50 (16.1)	21 (22) vs. 11 (24)	68 (15.0) vs. 91 (20.1)
• Gr. 1-2	-	25 (9) vs. 36 (35)	-	-	-
• Gr. 3-4	0 vs. 0	0 vs. 0	7 (2.2) vs. 0 vs. 2 (0.6)	1 (1) vs. 1 (2)	1 (0.2) vs. 0
Diarrhea any Grade n (%): I vs. C	33 (16.0) vs. 32 (15.6)	-	138 (44.1) vs. 60 (19.2) vs. 103 (33.1)	42 (45) vs. 17 (37)	110 (24.3) vs. 208 (45.9)
• Gr. 1-2	-	29 (11) vs. 13 (13)	-	-	-
• Gr. 3-4	2 (1.0) vs. 1 (0.5)	1 (< 1) vs. 2 (2)	29 (9.3) vs. 7 (2.2) vs. 19 (6.1)	10 (11) vs. 5 (11)	7 (1.5) vs. 43 (9.5)
Rash any Grade n (%): I vs. C	31 (15.0) vs. 6 (2.9)	-	126 (40.3) vs. 81 (25.9) vs. 102 (32.8)	39 (41) vs. 17 (37)	90 (19.9) vs. 133 (29.4)
• Gr. 1-2	-	-	-	-	-
• Gr. 3-4:	1 (0.5) vs. 0	-	15 (4.8) vs. 2 (0.6) vs. 6 (1.9)	5 (5) vs. 5 (11)	5 (1.1) vs. 14 (3.1)
Death, n: I vs. C	-	-	9 vs. 1 vs. 1	3 vs. 0	0 vs. 2

3.2.3 Adjuvante Therapie: CheckMate 238

Ziel einer adjuvanten Therapie ist es, bei Hochrisikopatient*innen das rezidivfreie Überleben (Recurrence free survival, RFS) und das OS zu erhöhen. Die Untersuchung der adjuvanten Immuntherapie bei MM begann, als sich Hinweise auf deren Wirksamkeit bei metastasierter Erkrankung zeigten. Als erstes Arzneimittel aus der Klasse der Immun-Checkpoint-Inhibitoren wurde IPI in der adjuvanten Therapie des Melanoms getestet [103]. Ende Dezember 2017 erteilte die FDA im Rahmen einer weiteren Indikationserweiterung auch die Zulassung von NIVO für die adjuvante Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenem MM mit Lymphknotenbefall oder mit metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion [15]. Die EMA folgte dieser Entscheidung 2018. Die Zulassung für die adjuvante Anwendung basiert auf den Resultaten der aktiv kontrollierten, randomisierten und doppelblinden Studie CheckMate 238 (CA209-238; NCT02388906), welche die Sicherheit und Wirksamkeit der NIVO-Monotherapie im Vergleich zur IPI-Monotherapie zur Rezidivprävention untersuchte.

906 mindestens 15-jährige Patient*innen mit histologisch bestätigtem, spätestens 12 Wochen vor Einschluss vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV nahmen an der Studie teil. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG-PS von 0 oder 1, eine messbare Erkrankung und verfügbares Tumorgewebe. Jugendliche unter 18 Jahren waren für den Einschluss geeignet, tatsächlich wurden aber nur Erwachsene (≥ 18 Jahre) in die Studie aufgenommen. Der Einschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1-Status. Auch Patient*innen mit resezierten Hirnmetastasen, mukosalem und akralem MM durften teilnehmen. Ausgeschlossen wurden hingegen Betroffene mit okulärem Melanom, früheren Nicht-Melanom-Malignomen, Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva erforderte. Ausgeschlossen wurden auch vorbehandelte Patient*innen, insbesondere solche mit Interferon-, Anti-PD-1, Anti-PD-L1/PD-L2, Anti-CD137 oder Anti-CTLA-4-Therapie. Eine Ausnahme bildeten die chirurgische Vorbehandlung und adjuvante Strahlentherapie bei Patient*innen mit ZNS-Beteiligung [90, 104].

Die Patient*innen wurden, stratifiziert nach PD-L1-Status und Krankheitsstadium, den beiden Studienarmen nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 zugeteilt. Ein Studienarm wurde zu NIVO 3 mg/kg alle 2 Wochen ($n = 453$), der andere zu IPI 10 mg/kg alle 3 Wochen für 4 Dosen, dann - ab Woche 24 - alle 12 Wochen randomisiert ($n = 453$). Die Behandlung erfolgte längstens ein Jahr und aktiv bis zum Rezidiv oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, zur Rücknahme der Einwilligung, zum Studienende oder zum Tod des/der Patient*in. Tumorbeurteilungen wurden während der ersten zwei Jahre alle 12 Wochen und anschließend alle sechs Monate vorgenommen [90, 105].

Der primäre Endpunkt war das RFS in der ITT-Population. Beim RFS handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Datum des ersten Rezidivs (lokal, regional, Fernrezidiv) oder eines neuen primären Melanoms oder des Todes. Sekundäre Endpunkte waren das OS, das RFS nach PD-L1-Status, die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie das Sicherheitsprofil. Explorativer Endpunkt war das OS ohne Fernmetastasen.

Ziel: Erhöhung von RFS, OS

IPI als adjuvante Therapie bei MM getestet

Indikationserweiterung für NIVO 2017/2018

Zulassung basierend auf CheckMate 238

NIVO Mono vs. IPI Mono zur Rezidivprävention 906 Pts über 15J mit vollständig reseziertem Melanom (IIIB, IIIC, IV)

zahlreiche Ausschlusskriterien wie Melanomtyp, Vorbehandlungen etc.

Ausnahme bei chirurgischer Vorbehandlung und adjuvanter Strahlentherapie

Randomisierung 1:1 nach PD-L1 und Krankheitsstadium

zwei Studienarme mit verschiedenen Zyklen: NIVO vs. IPI Behandlung max. 1J

primär: RFS in ITT-Population

sekundär: OS, RFS nach PD-L1, QoL, Sicherheitsprofil

Baslinedaten NIVO: 56J, 57% m, 93,8% weiß, 91,2% ECOG-PS 0, 41,3% BRAF+, 43,5% BRAFWT, 36% IIB, 45% IIIC, 18% IV	Die Baseline-Charakteristika der beiden Studienarme waren weitgehend ausgeglichen. Das mediane Alter in der NIVO-Gruppe betrug 56 Jahre (Bereich: 19-83 Jahre). 57 % der Patient*innen waren männlich und 93,8 % von weißer Hautfarbe, 91,2 % von ihnen hatten einen ECOG PS von Null, 41,3 % waren BRAF+, 43,5 % waren BRAFWT und 7,1 % zeigten erhöhte LDH-Werte. 36 % der Patient*innen im NIVO-Arm zeigten ein AJCC Stadium IIB, weitere 45 % ein Stadium IIIC und 18 % ein Stadium IV.
NIVO: 11,5 M IPI: 2,7 M NIVO verringerte Risiko eines Krankheitsrezidivs um 35%	Die mediane Dauer der Exposition betrug 11,5 Monate bei den mit NIVO und 2,7 Monate bei den mit IPI behandelten Patient*innen. 74 % der Patient*innen erhielten NIVO länger als sechs Monate. Bei einer Mindestnachbeobachtungszeit von 18 Monaten betrug die 12 Monats-RFS-Rate 70,5 % für NIVO im Vergleich zu 60,8 % für IPI. Es zeigte sich, dass NIVO das Risiko eines Krankheitsrezidivs um 35 % gegenüber IPI verringerte (HR 0,65; 97,56 %-KI, 0,51-0,83; $p < 0,0001$). Der Therapieerfolg wurde durchgängig auch in den Subgruppen nachgewiesen.
12-Monats-RFS-Raten IIIB/C: 72,3% vs. 61,6% IV: 63% vs. 57,5% neg. PDL-1: 64,3% vs. 53,7% pos. PDL-1: 81,9% vs. 73,8%	Bei Patient*innen im Stadium IIIB/C lagen die 12-Monats-RFS-Raten bei 72,3 % bzw. 61,6 % (HR 0,65; 95 %-KI, 0,51-0,82). Bei Patient*innen mit einer Erkrankung im Stadium IV betrug die 12-Monats-RFS-Rate 63,0 % unter NIVO versus 57,5 % unter IPI (HR 0,70; 95 %-KI, 0,45-1,10). Bei PD-L1-negativen Patient*innen lagen die 12-Monats-RFS-Raten bei 64,3 % unter NIVO bzw. 53,7 % unter IPI. Bei PD-L1-positiven Patient*innen lag die 12-Monats-RFS-Rate bei 81,9 % für NIVO und 73,8 % für IPI. Bei BRAF+ Patient*innen war das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod unter NIVO um 28 % geringer (HR 0,72; 95 %-KI, 0,52-1,00). Bei BRAF-wT-Patient*innen wurde eine 42 %ige Risikoreduktion nachgewiesen (HR 0,58; 95 %-KI, 0,43-0,79). Das mediane fernmetastasenfreie Überleben (Distant Metastasis-free Survival; DMFS) wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Signifikant mehr Patient*innen unter NIVO profitierten von einem längeren fernmetastasenfreien Überleben mit Ereignissen bei 25,2 % versus 31,4 % der Patient*innen im IPI-Arm (HR 0,73; 95 %-KI, 0,55-0,95) [90].
Risikoreduktion für Rezidiv/Tod bei BRAF+ und BRAFWT	
längeres DMFS unter NIVO	
AEs (Grad 3/4): NIVO: 14,4% IPI: 45,9% SAEs: NIVO: 17,5% IPI: 40,4%	Unerwünschte Ereignisse jeglicher Ursache zeigten 96,9 % der mit NIVO und 98,5 % der mit IPI behandelten Personen. Dies führte bei 9,8 % bzw. 42,6 % aller Fälle zum Abbruch der Behandlung. AEs vom Grad 3 oder 4 traten bei 14,4 % der Patient*innen unter NIVO und bei 45,9 % unter IPI auf und führten in 4,6 % bzw. 30,9 % zum Abbruch der Behandlung. Die Rate der SAEs lag bei 17,5 % versus 40,4 %. In der IPI-Interventionsgruppe gab es zwei Todesfälle aufgrund der toxischen Wirkung des Prüfmedikaments. Häufigste AEs Gr. 3 und 4 unter NIVO waren Fatigue, Durchfall, Rash sowie erhöhte Lipase- und Amylasewerte. Die Werte der Skalen für die Lebensqualität blieben in beiden Gruppen nahe an den Ausgangswerten und zeigten keine klinisch signifikante Veränderung [90, 105].
IPI-Gruppe mit 2 Todesfällen	
häufigste AE: Fatigue, Durchfall, Rash QoL blieb gleich	
deutliche Vorteile für adjuvantes NIVO für RFS bei weniger AEs	Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die CheckMate 238-Studie einen deutlichen Vorteil für adjuvantes NIVO hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens und im Vergleich deutlich weniger AEs vom Grad 3 und 4 als hochdosiertes adjuvantes IPI zeigte [86, 90, 104-107].
4-Jahres-Update: 78% OS unter NIVO	Mit dem 4-Jahres-Update wurden erstmals Daten zum Gesamtüberleben im adjuvanten Setting berichtet. Mit einer OS-Rate von 78 % zeigt NIVO auch.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Zulassungsstudien

3.3.1 Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Die Patient*innenpopulation der Zulassungsstudien entspricht in Bezug auf Hautfarbe und Geschlecht der generellen Population von Patient*innen mit Melanom in der westlichen Allgemeinbevölkerung. Nach Angaben des NCI/SEER ist die Inzidenz des MM bei weißen männlichen Personen am höchsten [108]. Dies spiegelt sich auch in den Zulassungsstudien wider, in denen über 90 % der Patient*innen weiß und in denen mehr männliche als weibliche Personen vertreten waren. Bereits Jin et al. (2019) haben darauf hingewiesen, dass ältere und geriatrische Patient*innen (≥ 65 Jahre) in den klinischen Studien unterrepräsentiert sein könnten. Das mediane Alter der Patient*innen in den hier betrachteten Studien lag zwischen 54 und 67 Jahren. Exemplarisch sei CheckMate 238 herangezogen, in der 73,5 % der Teilnehmer*innen im NIVO-Arm und 74,8 % im IPI-Arm bis 65 Jahre alt waren, wohingegen nur 3,8 % bzw. 2,9 % 75 Jahre alt und älter gewesen sind. Die meisten Patient*innen wurden in den USA, Europa und Australien rekrutiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Studien waren ähnlich. Auch wenn in einem Fall bereits Jugendliche zugelassen waren, nahmen ausschließlich Patient*innen ≥ 18 Jahre in einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) mit einer histologisch bestätigten und messbaren Erkrankung gemäß RECIST und verfügbarem Tumorgewebe teil. Patient*innen mit einem ECOG PS ≥ 2 , aktiven oder vermuteten Autoimmunerkrankungen, okulärem Melanom, aktiven Hirn- oder leptomeningealen Metastasen, bekannter HIV Infektion oder AIDS sowie unter systemischer Immuntherapie wurden ausgeschlossen. Mit Ausnahme von CheckMate 238 hatten die Patient*innen ein nicht resezierbares, metastasiertes MM vom Grad III-IV. In drei von fünf Studien zeigte mehr als die Hälfte der Patient*innen ein Tumorstadium M1c. Im Vergleich der pivotalen Studien lassen sich verschiedene Teilpopulationen differenzieren: therapienaive bzw. vorbehandelte, BRAF-wT bzw. BRAF+, PD-L1 positive bzw. negative Patient*innen sowie Teilnehmer*innen mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte oder mit erhöhter LDH (vgl. Tabelle 3-1).

Pts Charakteristika entsprechend der generellen MM-Population

**90% weiß
mehr Männer als Frauen
Alter zwischen 54-67J**

meisten Pts in USA, Europa, Australien

Ein- und Ausschlusskriterien ähnlich:

nur $\geq 18J$, ECOG PS 0-1, messbare Erkrankung nach RECIST, vorhandenes Tumorgewebe

**MM (III-IV) und M1c dominant
viele Teilpopulationen unterscheidbar: Nach Vorbehandlung, BRAF etc.**

3.3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Gemessene Endpunkte in den pivotalen Studien waren das OS, das PFS, die ORR/ CR bzw. die ORR oder das OS entsprechend PD-L1-Expression, BRAF-Mutationstyp oder LDH-Serumwerten. Nur in CheckMate 238 war das RFS primärer Endpunkt. Zu den Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkten gehören AEs und SAEs. Darüber hinaus wurden Lebensqualität, Gesundheitszustand und Leistungsstatus im Vergleich zum Ausgangswert analysiert.

Das mediane OS als primärer Endpunkt wurde in CheckMate 066 und 037 für NIVO nicht erreicht bzw. nicht berichtet. Für die jeweilige (Kontroll-) Chemotherapie reichte es von 10,8 bis 16,9 Monaten. In CheckMate 067 wurde es nur im IPI-Monotherapiearm erreicht und lag dort bei 20 Monaten.

Endpunkte: OS, PFS, ORR entsprechend PD-L1, BRAF, LDH AE/ SAE, QoL, Gesundheit, Leistungsstatus

medianes OS für NIVO nicht erreicht, bei Chemotherapie zwischen 10,8-16,9 M

OS in CheckMate 067/069 nicht erreicht

CheckMate 066: PFS verbesserte sich unter NIVO

**CheckMate 067: PFS NIVO+IPI: 11,5 M
PFS NIVO Mono: 6,9 M**

**CheckMate 069: PFS für BRAFWT bei NIVO+IPI nicht erreicht
BRAf+: PFS NIVO+IPI bei 8,9 M vs. 2,7 M unter IPI Mono**

CheckMate 066/037: ORR: NIVO mit 40% bzw. 27,2% signifikant überlegen

signifikante ORR-Verbesserung auch unter NIVO+IPI

Rezidiv-Risiko unter NIVO um 35% gesenkt

CheckMate 037/66/67: Überlebensvorteil unter NIVO bei Subgruppen nachgewiesen

Ansprechvorteil von NIVO+IPI bei BRAFWT und BRAf+

Verbesserung von OS, PFS, ORR, Mortalität und Verträglichkeit unter NIVO

höherer klinischer Nutzen von NIVO+IPI deutliche Vorteile für adjuvantes NIVO Wirkung unabhängig von BRAF

In CheckMate 069 wurde es in keinem der beiden Studienarme erreicht. In CheckMate 238 war das OS kein primärer Endpunkt.

In CheckMate 066 verbesserte sich das PFS unter NIVO im Vergleich zu DTIC mit einer HR von 0,43; das mediane PFS lag bei 5,1 Monaten für NIVO und 2,2 Monaten für DTIC. In CheckMate 037 verbesserte sich in der ITT-Gruppe unter NIVO das PFS im Vergleich zu ICC mit einer HR von 0,82; das mediane PFS betrug 4,7 Monate für NIVO und 4,2 Monate für ICC. In der Studie CheckMate 067 betrug das mediane PFS für die Kombinationstherapie 11,5 Monate mit einer HR von 0,74 für den Vergleich mit NIVO-Gruppe. Im Vergleich dazu betrug das mediane PFS 6,9 Monate bei NIVO Monotherapie mit einer HR für den Vergleich mit IPI von 0,57 sowie nur 2,9 Monate unter IPI Monotherapie mit einer HR von 0,42. Jüngere Daten nach einer längeren Nachbeobachtungszeit bestätigen die Dauerhaftigkeit dieses Ansprechens [52]. In CheckMate 069 wurde das mediane PFS für BRAFWT Patient*innen für die Kombinationstherapie nicht erreicht und betrug 4,4 Monate für IPI. Bei BRAf+ Patient*innen betrug das mediane PFS in der Kombinationsgruppe 8,9 Monate gegenüber 2,7 Monaten unter IPI Monotherapie.

Mit Blick auf die ORR war NIVO in CheckMate 066 mit 40 % der Chemotherapie mit 13,9 % signifikant überlegen. In CheckMate 037 betrug die ORR im NIVO-Arm 27,2 % gegenüber 9,8 % in der ICC-Gruppe. In CheckMate 067 war mit Blick auf die ORR die Kombinationstherapie aus NIVO+IPI mit einer ORR von 57,6 % der NIVO-Monotherapie mit 43,7 % und der IPI-Monotherapie mit 19 % überlegen. In CheckMate 069 zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung der ORR unter Kombinationstherapie von 61 % im Vergleich zu nur 11 % unter IPI Monotherapie. In CheckMate 238 betrug die 12-Monats-RFS-Rate 70,5 % für NIVO im Vergleich zu 60,8 % für IPI. Es zeigte sich, dass NIVO hier das Risiko eines Krankheitsrezidivs um 35 % gegenüber IPI verringerte.

In den Studien CheckMate 037 und 066 wurde der Überlebensvorteil in den verschiedenen Subgruppen unabhängig von PD-L1 und BRAF-Status sowie der Art der Vortherapie nachgewiesen, ebenso in CheckMate 067. Dort zeigte sich zudem ein längeres PFS bei PD-L1 positiven Patient*innen. In CheckMate 069 wurde der Ansprechvorteil der Kombinationstherapie bei BRAFWT Patient*innen in allen Subgruppen und unabhängig vom PD-L1-Status beobachtet. Auch bei BRAf+ Patient*innen zeigte sich der Vorteil von NIVO. Unter IPI Monotherapie war die ORR bei PD-L1+ Patient*innen hingegen höher als bei denen mit negativem PD-L1-Status. In CheckMate 238 wurde der Therapieerfolg durchgängig in den Subgruppen nachgewiesen

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Wirksamkeit von NIVO in der Monotherapie gleichermaßen bei therapienaiven wie bei vorbehandelten, IPI-refraktären Patient*innen durch die Ergebnisse der pivotalen Studien belegt wurde. NIVO verbesserte die Ergebnisse der Endpunkte OS, PFS und ORR und zeigte nicht nur in Bezug auf die Mortalität, sondern auch im Hinblick auf die Verträglichkeit eine in der jeweiligen Vergleichstherapie nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (IQWiG). Die Ergebnisse variierten aber je nach Kontrolltherapie. Der höhere klinische Nutzen wurde jedoch bei Patient*innen beobachtet, die mit einer Kombinationstherapie aus NIVO und IPI behandelt wurden. Darüber hinaus ergab sich ein deutlicher Vorteil für adjuvantes NIVO im Vergleich zu hochdosiertem adjuvantem IPI. Die klinische Wirkung zeigte sich auch hier unabhängig von der BRAF-Mutation.

PD-L1 positive Patient*innen schienen besser auf die Immuntherapie anzusprechen, Patient*innen mit erhöhter LDH hingegen weniger von ihr zu profitieren (vgl. Tabelle 3-2)

PD-L1+ mit besserem Ansprechen auf Immuntherapie

3.3.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Immuntherapeutika lösen systemische Immunantworten aus, die auch das spezifische Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente erklären [76-78]. Checkpoint-Inhibitoren gelten als besser verträglich als Zytostatika; ihre Wirkung auf gesundes Gewebe kann jedoch zu unerwünschten Ereignissen, insbesondere zu gewebespezifischen Toxizitäten führen [109].

spezifisches Nebenwirkungsprofil

gewebespezifische Toxizitäten möglich

Die Einstufung unerwünschter Ereignisse erfolgte nach den CTCAE Kriterien V 4.0. In CheckMate 037 und CheckMate 066 traten unter Chemotherapie deutlich mehr Nebenwirkungen auf. NIVO verringerte im Vergleich zu DTIC insbesondere AEs vom Grad 3-4 sowie SAEs, was sich auch auf die Zeiträume bis zum Therapieabbruch auswirkte. In keiner der beiden Studien gab es therapiebedingte Todesfälle. Auch im adjuvanten Setting zeigte sich NIVO mit Blick auf unerwünschte Ereignisse der IPI-Monotherapie überlegen. AEs vom Grad 3 oder 4 traten bei 14,4 % der Patient*innen unter NIVO sowie bei 45,9 % unter IPI auf und führten bei 4,6 % bzw. 30,9 % der Fälle zum Abbruch der Behandlung. In der IPI-Gruppe wurden zwei Todesfälle aufgrund der toxischen Wirkung des hochdosierten adjuvanten Prüfmedikaments berichtet.

Einstufung AEs nach CTCAE V4.0

CheckMate 037/066: geringere SAEs/AEs unter NIVO

auch im adjuvanten Setting NIVO überlegen

Anders stellt sich die Situation mit Blick auf die Kombinationstherapie dar. In der Studie CheckMate 067 zeigten sich im Kombinationsarm behandlungsbedingte AEs vom Grad 3-4 bei 55,0 % der Patient*innen. Demgegenüber traten diese nur bei 16,3 % der Patient*innen im NIVO- bzw. 27,3 % im IPI-Monotherapiearm auf. Diese hohe Nebenwirkungsrate war mit 36,4 % bzw. 7,7 % bzw. 14,8 % an Therapieabbrüchen verbunden. Je ein Todesfall wurde aufgrund der toxischen Wirkung der Prüfmedikation in der NIVO- und in der IPI-Monotherapiegruppe gemeldet. Ähnliche Werte zeigte die Studie CheckMate 069, in der AEs vom Grad 3 oder 4 bei 54 % der Patient*innen im Kombinations-, aber nur bei 24 % im IPI-Monotherapiearm auftraten. Drei Todesfälle standen nach Einschätzung des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Kombinationstherapie. Es kann bilanzierend festgehalten werden, dass sich in den Pivotstudien die Kombinationstherapie zwar als deutlich effektiver als die Monotherapie erwies, aber mehr Nebenwirkungen hervorrief.

CheckMate 067/069: Kombinationsarm mit mehr AEs und Therapieabbrüchen als IPI- bzw. NIVO Mono

3 Todesfälle unter NIVO+IPI

höhere Effektivität der Kombinationstherapie, aber mehr Nebenwirkungen

Eine häufige Nebenwirkung war Fatigue, die bei bis zu 43 % aller Patient*innen auftrat. Fast alle Fälle waren vom Grad 1-2. Dermatologische Toxizitäten wie Exanthem, Rash und Pruritus gehörten ebenfalls zu den häufigen Nebenwirkungen, wobei weniger als 1 % hochgradige Ereignisse auftraten. Allerdings zeigte sich eine erhöhte Rate an dermatologischen Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie, unter der auch bis zu 5 % dermatologische AEs vom Grad 3-4 beobachtet wurden. Pulmonale Ereignisse führten in CheckMate 069 in einem Fall zum Tod des/der Patient*in. Gastrointestinale Nebenwirkungen äußerten sich sehr oft in Form von Diarrhöen und Kolitiden und traten insbesondere unter Kombinationstherapie bei bis zu 45 % aller Patient*innen auf, darunter auch zahlreich als AEs von Grad 3-4. Nicht zuletzt waren auch Endokrinopathien zu beobachten, die sich am häufigsten als Hypo- oder Hyperthyreosen äußerten [11]. Eine Übersicht über das Auftreten unerwünschte Ereignisse in den Zulassungsstudien findet sich in Tabelle 3-3.

häufigste Nebenwirkungen: Fatigue, Exanthem, Rash, Pruritus

NIVO+IPI: erhöhte dermatologische und gastrointestinale Nebenwirkungen

Übersicht aller AEs der Zulassungsstudien

**Nebenwirkungs-
management und
Aufklärung zentral**
**Früherkennung und
Behandlung als Ziel**

Mit Blick auf mögliche AEs sind unter einer Immuntherapie das Nebenwirkungsmanagement sowie die umfassende Aufklärung der Patient*innen und behandelnden Ärzt*innen von besonderer Bedeutung. Ziel muss es sein, unerwünschte Ereignisse frühzeitig erkennen und behandeln zu können, um den größtmöglichen klinischen Nutzen der Therapie erzielen zu können [110].

4 Methode

Es wurde ein systematischer Review gemäß den Standardprotokollen für systematische Übersichtsarbeiten, basierend auf den Handbüchern der Cochrane Collaboration [111] und den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [112], zur Beantwortung folgender Forschungsfragen durchgeführt:

- Welche demografischen und klinischen Merkmale haben Patient*innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) MM, die mit NIVO unter realen Routinebedingungen behandelt werden?
- Welche Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erreichen Patient*innen mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) MM, die mit NIVO unter realen Routinebedingungen behandelt werden?
- Welche Ergebnisse zeigt der Vergleich dieser realen Patient*innendaten mit den Ergebnissen der zulassungsrelevanten RCTs?

SR gemäß Standardprotokollen, Cochrane-Handbüchern und PRISMA

FF1: Merkmale der MM-Pts, die mit NIVO behandelt werden

FF2: Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO bei MM

FF3: Vergleich der Daten mit Ergebnissen der Zulassungs-RCTs

4.1 Protokoll in PROSPERO

Nach den Vorgaben der Cochrane Collaboration wurde vor Beginn der Arbeiten am Review ein Protokoll erstellt, das Angaben zu den zu untersuchenden Hypothesen, zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, den primären und sekundären Endpunkten und zum methodischen Vorgehen enthält. Dieses Protokoll wurde beim internationalen prospektiven Register systematischer Reviews PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/) unter der Nummer CRD42021256608 eingetragen.

Protokoll unter CRD42021256608 in PROSPERO

4.2 Systematische Literaturrecherche

4.2.1 PICO-Frage

Die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Methoden für die systematische Literaturrecherche zur Real World Anwendung von NIVO beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten MM wurden im Vorfeld festgelegt. Es wurde ein Populations-, Interventions-, Kontroll-, Outcome- und Studiendesign-Rahmen (PICOS) entwickelt (Tabelle 4-1).

Ein-/Ausschlusskriterien, Methoden für Literaturrecherche vorab festgelegt, PICO

Als Population wurden zuvor unbehandelte erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem MM im Stadium III oder IV ohne BRAF-Mutation (BRAFWT), erwachsene Patient*innen mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem MM im Stadium III oder IV, bei denen es während oder nach einer Therapie mit IPI und, bei BRAF+ Mutation, auch unter oder nach einer Behandlung mit einem BRAF-

Population: Erwachsene mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem MM im Stadium III/IV

Kinase-Inhibitor zu einer Progression kam, zuvor unbehandelte Patient*innen mit nicht resezierbarem MM im Stadium III oder IV sowie Patient*innen mit MM mit Lymphknotenbefall oder metastasierter Erkrankung nach kompletter Resektion eingeschlossen.

NIVO in Erst- oder Zweitlinie, in Kombination mit IPI

Es wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention NIVO in Erst- und Zweitlinientherapie, NIVO als Einzelwirkstoff, in Kombination mit IPI oder als adjuvante Behandlung einsetzten. Kontrollintervention war der jeweilige Standard of Care (SoC).

Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Interventionen wurde anhand folgender primärer und sekundärer Endpunkte bewertet: OS, PFS, ORR, DCR, RFS, DMFS, AEs, SAEs.

nur bestimmte Studientypen eingeschlossen

In die Literatursuche wurden Beobachtungsstudien, Nicht-randomisierte kontrollierte Studien, Kontrollierte Vorher-Nachher-Studien, Unterbrochene Zeitreihenstudien, Historisch kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Querschnittsstudien und Fallserien eingeschlossen. Alle anderen Studientypen wurden ausgeschlossen.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien für relevante Studien – PICO

Population	Previously untreated adult patients with metastatic melanoma without a BRAF mutation Adult patients with unresectable or metastatic melanoma, and progressed after Ipilimumab, or Ipilimumab and a BRAF inhibitor if they were BRAFV ⁶⁰⁰ mutation-positive Previously untreated adult patients with unresectable stage III or IV melanoma Adult patients with melanoma with lymph node involvement or metastatic disease who have undergone complete resection
Intervention	NIVO as first- and second-line treatment NIVO as a single agent or in combination with IPI NIVO as adjuvant treatment MeSH term: Nivolumab/Ipilimumab/adjuvant
Control	Standard of Care (SoC)
Outcomes	
Efficacy	OS, PFS, ORR, DCR, RFS, DMFS, HRQoL
Safety	Adverse events (AEs), Adverse events Grade 3-4 Serious adverse events (SAEs)
Study design	Observational studies, Non-randomized controlled trial, Controlled before-and-after study, Interrupted time series study, Historically controlled study, Cohort study, Case-control study, Cross-sectional study, Case series

4.2.2 Suchstrategie und Studienauswahl

Zur Identifizierung der geeigneten Publikationen wurde nach wissenschaftlichem Ansatz sowie nach vorheriger Bestimmung der Suchstrategie am 21.06.2021 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. In die elektronische Suche wurden folgende Datenbanken einbezogen:

- PubMed/MEDLINE (via Ovid) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), 12/2014-2021
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (<https://www.cochranelibrary.com/>), 12/2014-2021
- International HTA Database (<https://database.inahta.org/>), 2014-2021
- EMBASE (<https://www.embase.com/>), 12/2014-2021.

Die Suche wurde nur hinsichtlich des Zeitraums (ab 2014-2021) eingeschränkt. Zusätzlich zur systematischen Suche wurden in einer Handsuche Referenzlisten eingeschlossener Studien sowie relevante Sekundärliteratur nach weiteren geeigneten Studien durchsucht. Alle Details zur Suchstrategie können in Table A - 1 bis Table A - 4 (Appendix) entnommen werden.

**systematische
Literatursuche
(2014-2021) in
PubMed/ MEDLINE,
Cochrane Central
Register of Controlled
Trials, International
HTA Database,
EMBASE**

**zusätzliche Handsuche
in Referenzlisten und
Sekundärliteratur**

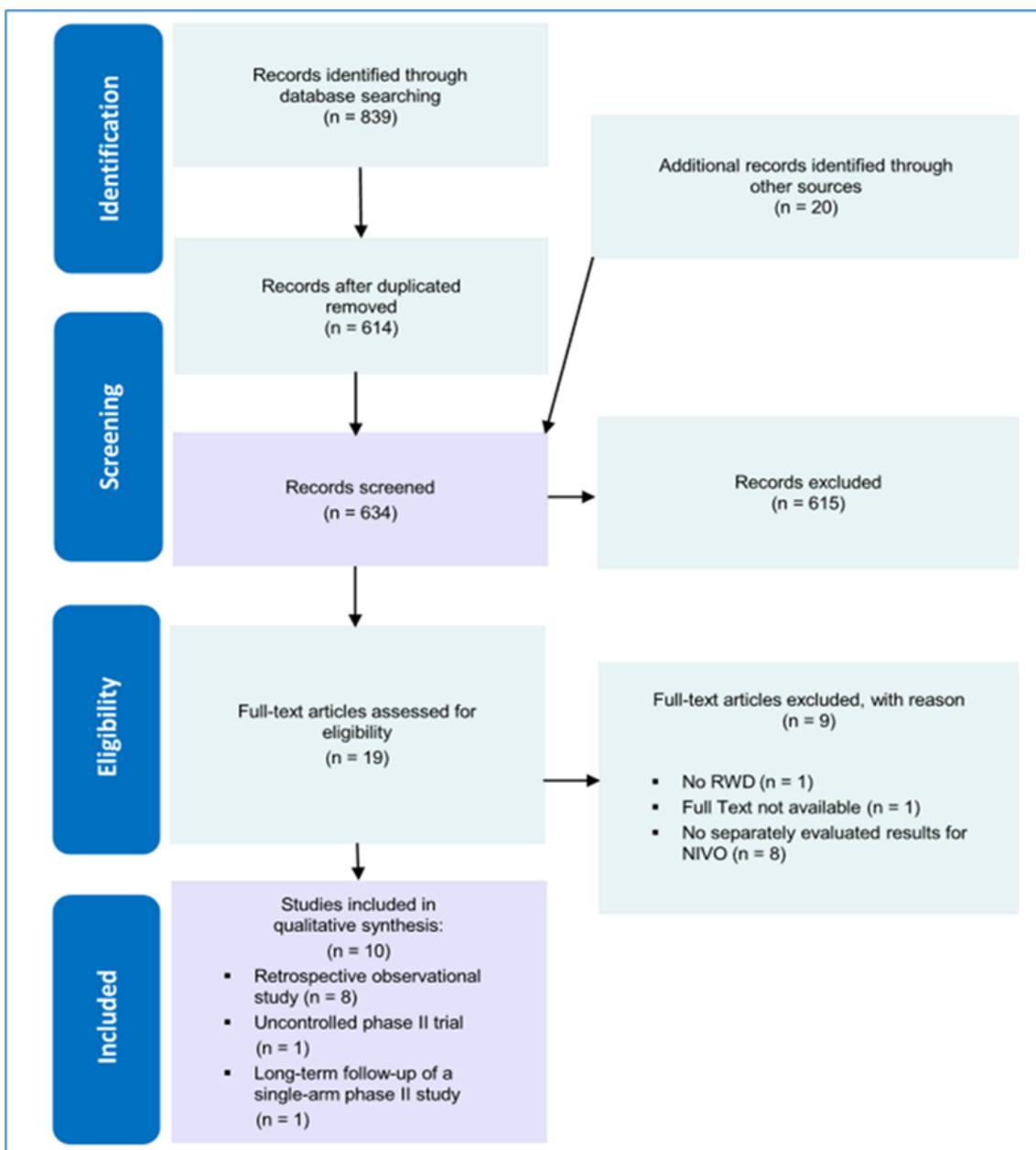


Abbildung 4-1: Prozess der Studienauswahl mittels Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram

839 Hits, nach De-Duplikation: 614

Handsuche mit 20 weiteren Referenzen

**Literaturauswahl in mehreren Schritten
2 Reviewer*innen**

Im Ergebnis der systematischen Literaturrecherche wurden 839 potenziell relevante Publikationen identifiziert. Nach Entfernung der Duplikate in End-Note ergaben sich 614 Referenzen für das Abstract-Screening. Aus der Handsuche kamen weitere 20 Treffer hinzu. Die Referenzen wurden in das Literaturverwaltungsprogramm Citavi (Version 6) importiert, das von der Verfasserin dieser Arbeit für die weitere Bearbeitung verwendet wurde.

Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten. Im Rahmen der Erstselektion überprüften zwei Reviewer*innen (KG und CW) unabhängig voneinander auf der Basis der Ein- und Ausschlusskriterien jeden Titel und jeden Abstract der identifizierten Titel auf ihre Eignung.

Insgesamt 615 nicht geeignete Treffer wurden in dieser Phase ausgeschlossen. 19 potentiell relevante Studien wurden zur weiteren Bearbeitung ausgewählt. Von diesen wurden die Volltexte abgerufen und in einem zweiten Schritt ebenfalls von den beiden Reviewer*innen (KG und CW) unabhängig voneinander bewertet, um den Ein- oder Ausschluss zu bestätigen. Kontroversen wurden durch Diskussion und Konsens aufgelöst. Eine weitere Person (TJ) stand bereit, um bei eventuellen Unklarheiten eine Entscheidung anhand der zur Verfügung gestellten Informationen treffen zu können. Die in dieser Phase ausgeschlossenen Treffer wurden tabellarisch erfasst und der Ausschluss begründet. Eine Übersicht der ausgeschlossenen Studien findet sich in Table A - 5 (Appendix) dieser Arbeit. Der Prozess der Literatursuche wurde transparent dokumentiert und kann dem PRISMA Flussdiagramm entnommen werden (Abbildung 4-1).

615 ausgeschlossen

**19 Studien ausgewählt
Diskussion/Konsens
bei Kontroversen**

**3. Person zur
Entscheidungs-
unterstützung**

4.3 Analyse: Datenextraktion und Evaluation des Verzerrungsrisikos

Für den zu erarbeitenden Review wurde nach Vorlagen des AIHTA Datenextraktionstabellen entwickelt und vorab getestet, um Fehler möglichst zu reduzieren und um eine uneingeschränkte Anwendung zu ermöglichen. Wesentliche Punkte dieses Formulars sind neben allgemeinen Informationen zur jeweiligen Studie u.a. auch deren spezifische Charakteristika, Angaben zu den Studienteilnehmer*innen, zur Intervention sowie zu den erhobenen Endpunkten. Die Daten der nach dem Volltextscreening in den Review inkludierten Studien wurden von beiden Reviewer*innen (KG und CW) systematisch und nach Therapielinien differenziert in die Datenextraktionstabellen übertragen und nach dem Vier-Augen-Prinzip kontrolliert.

**Datenextraktions-
tabellen nach
AIHTA-Vorlage**

**allgemeine
Informationen
und spezifische
Charakteristika
differenziert erfasst**

Darüber hinaus wurden die eingeschlossenen Studien von beiden Reviewer*innen (KG und CW) unabhängig voneinander mithilfe der International Health Economics (IHE) Checkliste für einarmige Studien systematisch auf ihr Verzerrungsrisiko geprüft [113]. Das Gesamt-RoB wurde anhand einer vordefinierten Punktzahl (Bereich: 0-20) bewertet, wobei eine hohe Punktzahl auf ein niedriges und eine niedrige Punktzahl auf ein höheres Verzerrungsrisiko hinweist. Detaillierte Punktzahlbereiche und Cut-Off-Werte sind in Table A - 6 und Table A - 7 (Appendix) dieser Arbeit aufgeführt. Der Konsens über das Risiko einer Verzerrung führte zur Aufnahme der Risikobewertung in die Zusammenfassung der Ergebnisse des Reviews. Eine weitere Person (TJ) stand bereit, um bei eventuellen Unklarheiten eine Entscheidung anhand der zur Verfügung gestellten Informationen treffen zu können.

**IHE-Checkliste für
RoB-Prüfung**

**hohes RoB bei 2
Studien, alle anderen
mit moderatem RoB**

Im Ergebnis wurde für zwei der eingeschlossenen Studien mittels IHE Checkliste für Fallserien ein hohes und für alle anderen ein moderates Verzerrungsrisiko ermittelt. Eine Gesamtübersicht zum RoB findet sich in Table A - 8 (Appendix) dieser Arbeit. Als Gründe für Verzerrungen können u.a. die fehlende Verblindung, das retrospektive Design, nicht bzw. unklarer konsekutiver Einschluss oder die unvollständige Angabe von Patient*innen-charakteristika, Ein- und Ausschlusskriterien oder Interessenkonflikten angeführt werden.

**Gründe: fehlende
Verblindung, Studien
design, Unvollständig-
keit etc.**

4.4 Synthese: Zusammenfassung der Ergebnisse

**Beobachtungsstudien
ohne Vergleichs-
gruppe mit geringer
interner Validität**

**keine Einschätzung
von Interventions-
effekten möglich**

**keine GRADE-
Bewertung**

Beobachtungsstudien ohne Vergleichsgruppe, wie sie in den vorliegenden Review aufgenommen wurden, sind der vorletzten Evidenzstufe zuzuordnen. Da Störvariablen bei dieser Art von Studien nur schwer kontrolliert werden können, weisen diese Studien nur eine geringe interne Validität auf. Durch das Fehlen einer Vergleichsgruppe lässt sich zudem keine Einschätzung von Interventionseffekten ableiten [114]. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Arbeit auf eine Bewertung der Qualität der Evidenz und eine Einstufung der Empfehlungen nach dem standardisierten und transparenten Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Ansatz verzichtet [115].

5 Ergebnisse aus den Beobachtungsstudien

In die systematische Übersichtsarbeit wurden zehn Publikationen mit 1.425 Patient*innen, die NIVO als Mono- oder Kombinationstherapie erhielten, eingeschlossen.

**10 Publikationen
mit 1.425 Pts**

Tabelle 5-1: Übersicht über die eingeschlossenen Beobachtungsstudien zu Nivolumab bei MM

Autor	Intervention	Population	Design
Asher et al., 2020 [116]	NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L & 2L	Real World Population, konsekutive Rekrutierung, Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem MM, N = 172	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (Registerdaten), monozentrisch
Board et al., 2021 [117]	NIVO Monotherapie 1L & NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L	Real World Population, überwiegend Erwachsene mit inoperablem MM im Stadium III oder IV, N = 52 (NIVO Kohorte) N = 372 (NIVO + IPI Kohorte)	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (NHS-Datenbankdaten), multizentrisch
Bocquet-Tremoureaux et al., 2019 [118]	NIVO Monotherapie, 1L & 2L	Real World Population, konsekutive Rekrutierung, Erwachsene mit histologisch bestätigtem MM im Stadium IIIC oder IV, N = 87	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (Registerdaten), monozentrisch
Luke et al., 2019 [119]	NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L	Real World Population, Erwachsene mit inoperablem oder metastasierendem BRAF+ MM, N = 86	Retrospektive Beobachtungsstudie (Chart-Review-Studie), multizentrisch
Mason et al., 2020 [120]	NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L & 2L	Real World Population, Erwachsene mit inoperablem IIIC/IV MM, N = 152	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (Patientendaten), multizentrisch
Monestier et al., 2021 [121]	NIVO Monotherapie, 1L & 2L	Real World Population, Erwachsene mit inoperablem oder metastasierendem MM, N = 400	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (Registerdaten), multizentrisch
Namikawa et al., 2020 [122]	NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L	Real World Population, therapie-naive Erwachsene mit inoperablem MM im Stadium III/IV oder Rezidiv, N = 30	Abschließende Analyse einer prospektiven multizentrischen, offenen, unkontrollierten Phase-II-Studie
Parakh et al., 2019 [123]	NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L & 2L	Real World Population, Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem MM, N = 45	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (Registerdaten), multizentrisch
Takahashi et al., 2020 [124]	NIVO+IPI Kombinationstherapie, 1L & 2L	Real World Population, Erwachsene mit inoperablem oder metastasierendem MM, N = 57	Retrospektive einarmige Beobachtungsstudie (Patientendaten), monozentrisch
Yamazaki et al., 2019 [125]	NIVO Monotherapie, 1L	Real World Population, Erwachsene mit inoperablem Stadium III/IV oder rezidivierendem MM, N = 24	Langzeit-Follow-up einer einarmigen, offenen Phase-II-Studie, multizentrisch

Zwei Studien konnten zu NIVO als Monotherapie in der Erstlinientherapie identifiziert werden ([117, 126]), zwei weitere Studien zu NIVO als Monotherapie in der Erst- und Zweitlinienanwendung [118, 121].

**4 Studien zu NIVO
Mono in Erst- und
Zweitlinie**

7 Studien zu NIVO+IPI in Erst- und Zweitlinie

Drei Studien konnten zu NIVO plus IPI als Kombinationstherapie in der Erstlinienanwendung eingeschlossen werden [117, 119, 122]. Vier Studien wurden zur Anwendung der Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI in der Erst- und Zweitlinie identifiziert [116, 120, 123, 124].

RWE-Übersicht in Tabelle 5-1

Im Folgenden werden die Studien und deren Ergebnisse nach den genannten Gruppen beschrieben. Eine Übersicht aller in den Review einbezogenen Real World Studien findet sich in Tabelle 5-1.

5.1 RWE: Beobachtungsstudien zu Nivolumab als Monotherapie (Erstlinie)

RWE: 2 Beobachtungsstudien zu NIVO Mono in Erstlinie

Es konnten zwei unkontrollierte multizentrische Beobachtungsstudien zur Real World Anwendung von NIVO als Monotherapie in der Erstlinie eingeschlossen werden. Die Patient*innen erhielten NIVO in einer Dosierung von 3 mg/kg alle zwei Wochen intravenös [69, 125]. Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind in Table A - 9 (Appendix) dieser Arbeit zusammengefasst.

5.1.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Board 2021 (England): Analyse der Verschreibungspraxis

Die erste Studie von Board et al. (2021) hatte zum Ziel, anhand von Daten des NHS die Verschreibungspraxis der seit 2014 für die Erstlinienbehandlung von Patient*innen mit metastasiertem MM in England zugelassenen CPIs zu analysieren. Sie untersuchte dabei auch die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei allen Personen, bei denen zwischen dem April 2010 und Dezember 2017 in England ein MM diagnostiziert wurde [117]. Die zweite Studie von Yamazaki et al. (2019) berichtet die Langzeitergebnisse (Studienzeitraum: März 2014-September 2017) einer primären Phase II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in der realen klinischen Umgebung evaluierte [125].

Yamazako 2019 (Japan): NIVO-Langzeitergebnisse in realer klinischer Umgebung

insgesamt 76 Pts mit NIVO Mono in Erstlinie

Insgesamt liegen Informationen zu 76 Patient*innen vor, die NIVO als Monotherapie in der Erstlinientherapie erhielten. Board et al. (2021) rekrutierten konsekutiv alle Patient*innen, die eine Erstlinientherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren IPI, Pembrolizumab, NIVO als Monotherapie oder NIVO plus IPI als Kombinationstherapie erhielten. Die gesamte Studienkohorte umfasste 2.322, die NIVO-Monotherapiekohorte 52 Patient*innen [117]. Von Yamazaki et al. (2019) wurden insgesamt 24 Patient*innen, die eine NIVO-Monotherapie erhielten, eingeschlossen [125].

Follow-Up 36 M bzw. 2-39,6 M

Die Nachbeobachtungszeit lag bei 36 Monaten (median) bei Board et al. (2021) bzw. zwischen 2,0 und 39,6 Monaten bei Yamazaki et al. (2019) [117, 125].

ØAlter der Pts 63J bzw. 68J

Die eingeschlossenen Patient*innen der einen Studie waren durchschnittlich 63 Jahre alt, wobei 54 % jünger als 65 Jahre und 45,8 % 65 Jahre alt oder älter waren [125]. In der anderen Studie betrug das Durchschnittsalter in der Gesamtkohorte 68 Jahre bei einem Anteil von 70-79 Jährigen von 29 % [117]. Ein Anteil von 58,3 % [125] resp. 71 % [117] war männlich.

58,3% bzw. 71% Männeranteil

Bei drei Patient*innen der japanischen Studie wurde ein AJCC Stadium IV festgestellt. Weiteres Stageing wird nicht berichtet. 29,2 % hatten ein ALM, je 25 % ein mukosales bzw. SSM, bei 87,5 % handelte es sich um ein Krankheitsrezidiv, 75 % der Tumoren waren vom BRAFWT. Die englische Studie berichtet weder Mutations- noch Tumorstatus. 75 % [117] bzw. 100 % [125] der Patient*innen wiesen einen ECOG PS von 0-1 auf. 62,5 % der japanischen Patient*innen hatten eine vorangehende adjuvante Therapie erhalten.

**3 Pts in Stadium IV
75% BRAFWT
75% bzw. 100% mit
ECOG PS 0-1**

**62,5% erhielten
adjuvante Therapie**

5.1.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Einzigster Wirksamkeitsendpunkt der englischen Studie war das 3-Jahres-OS. Es lag für NIVO Mono bei 51 % (95 % KI, 28-70) [117].

**3-Jahres-OS von
NIVO Mono bei 51%**

In der japanischen Studie betrug das mediane OS 32,9 Monate mit OS-Raten nach 12, 24 und 36 Monaten von 69,6 % (90 %-KI, 50,8-82,3), 56,5 % (90 %-KI, 38,0-71,4) bzw. 43,5 % (90 %-KI, 26,4-59,4). In der japanischen Studie wurde eine ORR von 34,8 % erreicht (90 %-KI, 20,8-51,9). Die DCR betrug 65,2 %. Das mediane PFS lag bei 5,9 Monaten (90 %-KI, 2,8-12,2) mit PFS-Raten nach 12, 24 und 36 Monaten von 38,3 % (90 %-KI, 21,8-54,6), 28,7 % (90 %-KI, 14,3-44,9) bzw. 17,2 % (90 %-KI, 6,1-33,1) [125].

**medianes OS: 32,9 M
ORR: 34,8%
DCR: 65,2%
medianes PFS: 5,9 M**

**PFS Raten zwischen
17,2% und 38,3%**

5.1.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Daten zur Sicherheit bzw. zu unerwünschten Ereignissen werden nur in der japanischen Studie berichtet. Behandlungsbedingte AEs traten dort bei 83,3 % der Patient*innen auf. Am häufigsten waren Hautreaktionen, endokrine Störungen, gastrointestinale und hepatotoxische Reaktionen. Drei Patient*innen zeigten insgesamt vier AEs vom Grad 3-4 (Anämie, Fieber, Kolitis und Niereninsuffizienz). Es gab keine therapiebedingten Todesfälle.

**behandlungsbedingte
AEs bei 83,3%
Hautreaktionen,
endokrine Störungen,
hepatotoxische
Reaktionen**

5.2 RWE: Beobachtungsstudien zu Nivolumab als Monotherapie (Erst- und Zweitlinie)

Es konnten je eine monozentrische und eine multizentrische unkontrollierte Beobachtungsstudie zur Real World Anwendung von NIVO als Monotherapie in Erst- und Zweitlinie eingeschlossen werden. Die Patient*innen erhielten NIVO in einer Dosierung von 3 mg/kg bzw. von 117-550 mg alle zwei Wochen intravenös [118, 121]. Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind in Table A - 9 (Appendix) dieser Arbeit zusammengefasst.

**RWE:
2 Beobachtungs-
studien zu NIVO Mono
in Erst-/Zweitlinie**

5.2.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Bocquet-Tremoureux 2019 (Frankreich)	Die erste Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in der realen Umgebung anhand einer Kohorte konsekutiver Patient*innen mit fortgeschrittenem MM, die mit Hilfe der RIC-Mel-Datenbank identifiziert wurden, zu prüfen. Es wurden alle Personen eingeschlossen, die bis April 2016 mit NIVO in Erst- und Zweitlinie behandelt wurden [118, 121]. Die zweite Studie prüfte die Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in der realen klinischen Praxis anhand einer Kohorte von französischen Patient*innen mit MM, die retrospektiv anhand von Daten der RIC-Mel-Datenbank identifiziert wurden. Patient*innen, die zwischen September 2014 und August 2015 im Rahmen des temporären französischen Zulassungsprogramms mit NIVO in Erst- oder Zweitlinie behandelt wurden, wurden eingeschlossen [121].
Monestier 2021 (Frankreich)	
insgesamt 487 Pts NIVO Mono in Erst- und Zweitlinienanwendung	Insgesamt liegen Informationen zu 487 Patient*innen vor, die NIVO als Monotherapie in der Erst- und Zweitlinienanwendung erhielten. Bocquet-Tremoureux et al. (2019) rekrutierten konsekutiv alle geeigneten Personen; es wurden 87 Patient*innen eingeschlossen [118]. Bei Monestier et al. (2021) umfasste die Kohorte 400 Patient*innen [121].
Follow-Up zwischen 1-44 M bzw. bis 24 M	Die mediane Nachbeobachtungszeit lag zwischen 1 und 44 Monaten [118] bzw. betrug bis zu 24 Monate [121].
Alter zwischen 32-90J bzw. 66J über 50% männlich ECOG PS 0-1 bis ≥ 2	Das Alter der Patient*innen lag bei Bocquet-Tremoureux et al. (2019) zwischen 32 und 90 Jahren [118]. Bei Monestier et al. (2021) betrug es 66 Jahre (median), wobei 24,3 % der Patient*innen 75 Jahre oder älter waren [121]. In beiden Studien war mehr als die Hälfte der Teilnehmer*innen männlich (55,2 bzw. 61,3 %). Der Leistungsstatus war bei den meisten Personen gut bei einem ECOG PS von 0-1. Eine Studie schloss auch 14,1 % Patient*innen mit einem ECOG PS von ≥ 2 ein.
fortgeschrittenes MM-Stadium (IIIC, IV)	Die Krankheit präsentierte sich jeweils in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium. In der einen Studie wurde bei 18,4 % der Patient*innen ein MM im Stadium IIIC und bei 81,6 % ein MM im Stadium IV festgestellt. 23 % der Patient*innen hatten Metastasen an drei oder mehr Organen, 14 % litten an Hirnmetastasen, 28,7 % waren BRAF positiv [118]. In der Studie von Monestier et al. (2021) hatten 72 % der Teilnehmer*innen ein MM im Stadium M1c, wobei sich bei 53,3 % der Betroffenen bereits Metastasen an mehr als zwei Organen gebildet hatten, 26,5 % litten an Hirnmetastasen, 34,0 % waren BRAF positiv. In diese Studie waren auch 22 Patient*innen mit mukosalem und 10 mit uvealem MM eingeschlossen. Bei 25,3 % bzw. 43,5 % der Teilnehmer*innen war der Primärtumor unbekannt [121].
Metastasen und Hirnmetastasen in beiden Studien	
auch Pts mit mukosalem und uvealem MM eingeschlossen	
viele Pts vorbehandelt, 48,2% erhielten adjuvante Therapie	Zahlreiche Patient*innen waren vorbehandelt. Bei Bocquet-Tremoureux et al. (2019) hatte rund die Hälfte (48,2 %) eine adjuvante Therapie erhalten. Nur 29,9 % erhielten NIVO als Monotherapie in Erstlinie. Knapp drei Viertel (70,1 %) hatte bereits eine systemische Therapie erhalten, davon 44,8 % eine Behandlung mit IPI und 20,7 % mit einem BRAF-Kinase-Hemmer [118]. Bei Monestier et al. (2021) erhielten 17 % der Patient*innen NIVO in Erstlinie, knapp die Hälfte (51,3 %) wurde mit NIVO in Zweitlinie und 31,8 % der Patient*innen in einer weiteren Folgelinie behandelt [121].
29,9% mit NIVO Mono in Erstlinie	

5.2.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Das mediane OS wurde in der kleineren Studie von Bocquet-Tremoureaux et al. (2019) nicht erreicht und lag in der anderen bei 14,1 Monaten (95 %-KI, 11,9-17,9) mit OS-Raten von 54,7 % nach einem Jahr (95 %-KI, 49,8-59,6) bzw. 38,2 % nach zwei Jahren (95 %-KI, 33,4-43,0) [118]. Das mediane OS nach Therapielinie betrug 22,5 Monate für die Erstlinie (95 %-KI, 11,5-NR) und 14,3 Monate für die Zweit- oder Folgelinie (95 %-KI, 10,3-19,5). Die OS-Rate je nach Therapielinie betrug 59,7 % für die Erstlinie und 54,7 % für die Zweit- oder Folgelinie nach 1 Jahr und 47,5 % für die Erstlinie und 37,2 % für die Zweit- oder Folgelinie nach 2 Jahren [121].

Die ORR lag bei 33,3 % bzw. 31,6 %, wobei eine Studie auch Ansprechraten nach Therapielinie berichtete. Die ORR betrug hier 41,8 % in der Erstlinie und 32,7 % in Zweit- oder Folgelinie [118, 121].

Bocquet-Tremoureaux et al. (2019) berichten ein medianes PFS von 13 Monaten (95 %-KI, 7-28) [118], Monestier et al. (2021) ein PFS von 3,3 Monaten (95 %-KI, 3,0-4,2) mit PFS-Raten von 25,6 % nach einem Jahr (95 %-KI, 21,2-29,9) und 17,3 % nach 2 Jahren (95 %-KI, 13,5-21,1) [121]. Das mediane PFS entsprechend der Therapielinie betrug 4,7 Monate für die Erstlinie (95 %-KI, 2,8-7,4) und 3,2 Monate für die Zweit- oder weitere Folgelinie (95 %-KI, 2,9-3,9) mit einer PFS-Rate von 27,3 % nach 2 Jahren für die Erstlinie gegenüber 15,8 % für die Zweit- und Folgelinie.

**medianes OS tlw.
nicht erreicht**

**medianes OS:
14,1/22,5 M in Erstlinie
14,3 M in Zweitlinie**

**ORR bei 31,6/33,3%
bzw. 41,8% in Erst-
und 32,7% in Zweitlinie**

**medianes PFS:
13 M**

**variierte je nach Studie
und Erst-/ Zweitlinie**

5.2.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Es werden keine Werte zu AEs jeden Grades berichtet. Behandlungsbedingte AEs vom Grad 3-4 wurden bei neun (10,3 %) bzw. 55 (13,8 %) Patient*innen beobachtet und führten in 36 Fällen zum Therapieabbruch. Am häufigsten wurden gastrointestinale, dermatologische, pulmonale und hepatotoxische Ereignisse beobachtet. Monestier et al. (2021) berichten einen therapiebedingten Todesfall [121].

**AEs (Grad 3/4) bei
10,3/13,8%
36 Abbrüche
1 Todesfall**

5.3 RWE: Beobachtungsstudien zur Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab (Erstlinie)

RWE: 3 Beobachtungsstudien zu NIVO+IPI in Erstlinie

Drei Studien zur realen klinischen Anwendung der NIVO plus IPI Kombinationstherapie in der Erstlinie wurden den Systematischen Review eingebunden [117, 119, 122]. Die Patient*innen wurden in Erstlinie mit der Kombination aus NIVO 1 mg/kg plus IPI 3 mg/kg alle drei Wochen behandelt. Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind in Table A - 10 (Appendix) dieser Arbeit zusammengefasst.

5.3.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Board 2021 (England) Analyse der Verschreibungspraxis

Luke 2019 (USA) verglich zielgerichtete mit immunonkologischer Therapie

Namikawa 2020 (Japan)

Follow Up: 5,2-36 M

insgesamt 488 therapienaive Pts mit Kombinationstherapie NIVO+IPI in Erstlinie

tlw. nur BRAF+ eingeschlossen

Die multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie von Board et al. (2021) hatte zum Ziel, anhand von Daten des NHS die Verschreibung von Checkpoint-Inhibitoren zu analysieren. Diese Studie umfasste auch eine Kohorte von Patient*innen mit fortgeschrittenem MM, die in Erstlinie mit der Kombinationstherapie behandelt wurden [117]. Die multizentrische Beobachtungsstudie von Luke et al. (2019) verglich die realen Ergebnisse einer zielgerichteten mit denen einer immunonkologischen Erstlinientherapie mit dem Ziel, die optimale Sequenzierung zu analysieren. Zusätzlich wurden Subgruppenvergleiche nach Behandlungsschema durchgeführt, um die Wirksamkeit zwischen den verschiedenen Therapiearten besser verstehen zu können. Die Daten wurden aus dem Cardinal Health Oncology Provider Extended Network (OPEN) extrahiert. Eingeschlossen wurden ausschließlich BRAF positive Patient*innen, die zwischen 2014 und 2017 eine Erstlinientherapie mit Dabrafenib plus Trametinib, Vemurafenib plus Cobimetinib, IPI, NIVO plus IPI, NIVO oder Pembrolizumab erhalten hatten [119]. Die Studie von Namikawa et al. (2020) präsentiert die abschließenden Ergebnisse einer multizentrischen, offenen und unkontrollierten Phase-II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung der Kombinationstherapie in einer realen klinischen Umgebung prüfte [122].

Der Studienzeitraum lag zwischen 2015 und 2018. Die Nachbeobachtungszeit lag bei 36 Monaten (median) bei Board et al. (2021) [117] resp. 14,1 Monaten (median) bei Luke et al. (2019) [119] bzw. zwischen 5,2 und 35,2 Monaten bei Namikawa et al. (2020) [122].

Insgesamt liegen Informationen zu 488 therapienaiven Patient*innen vor, welche die Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI in der Erstlinie erhielten. Board et al. (2021) rekrutierten alle Personen, die eine Erstlinientherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren IPI, Pembrolizumab, NIVO als Monotherapie oder NIVO plus IPI als Kombinationstherapie erhielten. Die gesamte Studienkohorte umfasste 2.322, die Kombinationskohorte 372 Patient*innen [117]. Luke et al. (2019) schlossen ausschließlich BRAF positive Patient*innen ein. Die gesamte Studienkohorte umfasste 440, die NIVO plus IPI Kombinationskohorte 86 Personen. In die japanische Studie wurden 30 Patient*innen inkludiert [119].

In einer Studie waren die Patient*innen der Gesamtkohorte durchschnittlich 68 Jahre alt, mit einem Anteil von 70-79jährigen von 29 % [117]. In der zweiten Studie lag das Durchschnittsalter bei 56,5 Jahren [119]. In der japanischen Studie waren die Patient*innen zwischen 31 und 81 Jahre alt. In zwei Studien war mit 66 % bzw. 61,6 % mehr als die Hälfte der Teilnehmer*innen männlich [117, 119]. In der japanischen Studie war der Anteil der Männer mit 46,7 % geringer. Die Mehrheit der Patient*innen zeigte einen guten Leistungsstatus bei einem ECOG PS von 0-1. In zwei Studien wurden auch 3 % bzw. 10,5 % Patient*innen mit einem ECOG PS ≥ 2 eingeschlossen [117, 119]. Board et al. berichten keine weiteren Patient*innen- und Tumorcharakteristika [117].

54,7 % der Patient*innen der Studie von Luke et al. (2019) befanden sich im Krankheitsstadium M1c, 21,3 % hatten Metastasen an vier oder mehr Organen ausgebildet, 8,1 % hatten Hirnmetastasen, alle Patient*innen waren BRAF positiv. In die japanische Studie waren 6,7 % Patient*innen mit einem Tumor im AJCC Stadium III und 16,7 % im Stadium IV eingeschlossen. Weiteres Staging wird nicht berichtet. 90 % der Tumore waren vom BRAFwT [119]. Vierzig Prozent der japanischen Patient*innen hatten ein Schleimhautmelanom, 23% ein akrales und 6,7 % ein uveales Melanom [127].

Ø Alter 56,5J und 68J

Männeranteil zwischen 46,7% und 66%

Mehrheit mit ECOG PS von 0-1

in 2 Studien auch ECOG PS ≥ 2

**Luke (2019): 54,7% M1c, 21,3% mit Metastasen an ≥ 4 Organen
Namikawa (2020): Stadium III/IV: 6,7/16,7%
90% BRAFwT**

5.3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Einziger Wirksamkeitsendpunkt der englischen Studie von Luke et al. (2019) war das 3 Jahres-OS. Es lag in der NIVO plus IPI Kombinationstherapiegruppe bei 56 % (95 %-KI, 49-62) [119]. Das mediane OS wurde in den anderen Studien nicht erreicht [117, 122]. Die 30-Monats-Rate für das OS betrug in der japanischen Studie 54,2 % [122].

Bei Luke et al. (2019) wird eine ORR von 48,8 % [119], in der japanischen Studie eine ORR von 43,3 % (95 %-KI, 25,5-62,6) berichtet [122]. Bei Board et al. (2021) war die ORR kein Endpunkt [117].

Das mediane PFS wurde in der japanischen Studie nicht erreicht (95 %-KI, 3,02-n.r.). Die 30 Monats-Raten für das PFS betragen dort 50,3 % [122]. Die beiden anderen Studien berichten kein PFS.

3 Jahres-OS von NIVO+IPI zwischen 54,2% und 56%

ORR bei 43,3% und 48,8%

PFS nur bei Namikawa (2020) berichtet: 50,3%

5.3.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse jeden Grades traten in der japanischen Studie in der gesamten Population auf. Behandlungsbedürftige AEs vom Grad 3-4 zeigten 76,7 % der Patient*innen [122]. Am häufigsten traten erhöhte Lipasewerte (23,3 %), Endkrinopathien (23,3 %), Leberfunktionsstörungen (13,3 %) und Hyponatriämie (13,3 %) auf. AEs führten in 33,3 % aller Fälle zum Therapieabbruch [122]. Luke et al. (2019) berichten nicht zu AEs. Sie geben die Zeit an, in der die Patient*innen mit der Kombinationstherapie behandelt wurden (4,6 Monate), und die Zeit vom Absetzen der Erstlinientherapie bis zum Beginn einer eventuellen Zweilinietherapie (4,6 Monate) [119].

AEs (Grad 3/4) bei 76,7%, führten bei einem Drittel zum Therapieabbruch

Notwendigkeit von stationärer Behandlung von AE: 25% der Pts Kolitis, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hepatitis, Endokrinopathien

30-Tage-Mortalitätsraten bei 3,8% keine Todesfälle

Bei Board et al. (2021) musste ein Viertel der Patient*innen wegen Kolitis, 13 % wegen Übelkeit, Erbrechen oder Obstipation, 6 % wegen Hepatitis und 5 % wegen Endokrinopathien stationär behandelt werden. Daneben werden in dieser Studie die 30-Tages-Raten der Notfalleinweisungen und Krankenhaus-aufenthalte in Verbindung mit dem ersten und letzten Behandlungstag, die Raten der A&E attendances und die 30-Tage-Mortalitätsraten im Vergleich zu den anderen geprüften ICI berichtet. Die 30-Tages-Raten der Notfalleinweisungen lagen im Vergleich mit den anderen ICI mit 37 % (nach der ersten Behandlung) und 55 % (nach dem letzten Behandlungstag) deutlich höher, die Raten der A&E attendances innerhalb von 30 Tagen nach der ersten und letzten erfassten CPI-Behandlung waren ähnlich denen der anderen CPI (16 % bzw. 19 %). Die 30-Tage-Mortalitätsraten lagen mit 3,8 % unter denen der anderen Prüfmedikationen. Es wurden keine Todesfälle berichtet [117].

5.4 RWE: Beobachtungsstudien zur Kombinationstherapie Nivolumab plus Ipilimumab (Erst- und Zweitlinie)

RWE: 4 Beobachtungsstudien zu NIVO+IPI in Erst-/Zweitlinie

Es konnten vier unkontrollierte retrospektive Beobachtungsstudien zur realen klinischen Anwendung der NIVO plus IPI Kombinationstherapie in der Erst- und Zweitlinie in den Systematischen Review eingebunden werden [116, 120, 123, 124]. Die Patient*innen wurden mit der Kombination aus NIVO 1 mg/kg plus IPI 3 mg/kg alle drei Wochen behandelt. Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind Table A - 11 (Appendix) dieser Arbeit zusammengefasst.

5.4.1 Studien-, Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Asher 2020 (Israel) Evaluierung von NIVO+IPI aus Melanom-Register

Ziel der retrospektiven Beobachtungsstudie von Asher et al. (2020) war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung der Kombinationstherapie in der Standarddosierung in einer realen klinischen Umgebung zu evaluieren. Zu diesem Zweck wurden Daten von konsekutiven Patient*innen mit MM, die mit der Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI behandelt wurden, aus einem monozentrischen Melanom-Register entnommen [116]. Mason et al. (2020) prüften die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung der Kombinationstherapie insbesondere bei mit BRAF/MEK-Inhibitoren vorbehandelten Patient*innen in der klinischen Routinepraxis. Es wurden Daten von konsekutiven Patient*innen mit MM, die mit der Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI behandelt wurden, aus verschiedenen Behandlungszentren retrospektiv identifiziert [120].

Mason 2020 (Australien) Fokus auf BRAF/MEK-vorbehandelten Pts

Parakh 2019 (Australien)

Auch die multizentrische Beobachtungsstudie von Parakh et al. (2019) untersuchte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von NIVO plus IPI in der realen Anwendung. Es wurden retrospektiv Patient*innen mit MM identifiziert, die zwischen Juni 2016 und Mai 2017 mit der Kombinationstherapie behandelt wurden [123]. Die Beobachtungsstudie von Takahasi et al. (2020) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von NIVO plus IPI in der realen klinischen Praxis. Es

Takahasi 2020 (Japan) Fokus auf inoperable MM

wurden retrospektiv japanische Patient*innen mit inoperablem fortgeschrittenem MM identifiziert, die von Mai 2018 bis Januar 2020 an einem Zentrum mit der Kombinationstherapie behandelt wurden [124].

Die Nachbeobachtungszeit lag zwischen 1 und 72 Monaten [116], zwischen 5,8 und 6,7 Monaten [120], zwischen 0,33 und 25,9 Monaten (Parakh et al., 2019) bzw. zwischen 0,75 und 20 Monaten [124].

Insgesamt liegen Informationen zu 426 teils vorbehandelten, teils therapienaiven Patient*innen vor, welche die Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI erhielten. Asher et al. (2019) rekrutierten konsekutiv 172 Patient*innen, von denen 159 in die Wirksamkeitsanalyse eingingen [116]. Bei Mason et al. (2020) wurden 152 [120], bei Parakh et al. (2019) 45 [123] sowie bei Takahasi et al. (2020) 57 Patient*innen eingeschlossen [124].

Die Patient*innen waren zwischen 12 und 80 [116], 20 und 81 [120], 20 und 82 [123] und 29 und 85 [124] Jahre alt. In drei Studien war mit 58 % resp. 68 % resp. 67 % mehr als die Hälfte der Teilnehmer*innen männlich. In der japanischen Studie war der Anteil der Männer geringer und betrug 49,1 %. Die Mehrheit der Patient*innen zeigte einen guten Leistungsstatus bei einem ECOG von 0-1. In die Studien wurden jedoch auch 8 % [116] resp. 7 % [120] resp. 13 % [123] resp. 5,3 % [124] Patient*innen mit einem ECOG PS \geq 2 eingeschlossen.

Die meisten Patient*innen der Studie von Asher et al. (2019) hatten ein fortgeschrittenes fernmetastasiertes MM, davon 67 % ein kutanes, 5 % ein mukosales und 8 % ein okuläres. Zu Beginn der Behandlung litten 22 % der Patient*innen unter Hirnmetastasen, bei 20 % war der Primärtumor unbekannt. Die Patient*innen waren je etwa zur Hälfte BRAF positiv bzw. BRAFwT. Die Mehrheit (64 %) war therapienaiv [116]. In der Studie von Mason et al. (2020) präsentierte sich die Krankheit bei 63 % im fortgeschrittenen Stadium M1c, bei 26 % Stadium M1d mit Hirnmetastasen. Es waren 5 % mit okulärem MM eingeschlossen. 38 % der Patient*innen waren BRAF positiv [120].

Bei Parakh et al. (2019) zeigten 98 % der Patient*innen ein MM im Stadium M1c, 31 % litten zu Beginn der Behandlung an Hirnmetastasen, 38 % der Melanome waren BRAF positiv. Rund ein Drittel der Patient*innen erhielt Kortikosteroide zur Symptomkontrolle oder zur Behandlung unerwünschter Ereignisse der Vorbehandlung [123]. Die japanische Studie von Takahasi et al. (2020) schloss 93 % Patient*innen mit MM im Stadium IV ein, wobei 40,4 % der Patient*innen bereits Metastasen an drei oder mehr Organen ausgebildet hatte. 71,9 % waren BRAFwT. 61,4 % der Patient*innen hatten ein kutanes, 28,1 % ein mukosales, 3,5 % ein uveales MM und 7 % einen unbekanntes Primärtumor [124].

In der Studie von Asher et al. (2019) war die Krankheit bei den bereits vorbehandelten Patient*innen (36 %) bei 30 Personen (48 %) unter einer PD-1-basierten Immuntherapie und bei 47 Personen (76 %) unter BRAF- und MEK-Inhibitoren fortgeschritten [116]. Bei Mason et al. (2020) erhielten 39 % der Patient*innen die Kombinationstherapie in Erstlinie, 37 % in Zweitlinie und 24 % in noch höherer Therapielinie. Von den vorbehandelten Patient*innen hatten 34 % zuvor BRAF/MEK-Inhibitoren, 38 % PD-1-Antikörper, 7 % IPI, 3 % eine IPI/ PD1-Antikörpertherapie im Rahmen einer klinischen Studie und 2 % eine Chemotherapie erhalten [120]. Bei Parakh et al. (2019) erhielten 40 % die Kombinationstherapie in Erstlinie, alle anderen in höherer Therapielinie. Von den vorbehandelten Patient*innen hatten 42 % bereits eine Anti-PD-1-

Follow-Up zwischen 0,3 M und 72 M

insgesamt 426 Pts bei Kombinationstherapie aus NIVO+IPI in Erstlinie

Alter zwischen 12J und 85J

Männeranteil zwischen 49,1% und 68% Mehrheit mit ECOG von 0-1

Asher (2019) 22% mit Hirnmetastasen, BRAF+/BRAFWT ausgewogen

Mason (2020): 63% M1c, 26% M1d 38% BRAF+

Parakh (2019): 98% M1c, 38% BRAF+ ca. 1/3 erhielt Kortikosteroide

Takahasi (2020): 93% im Stadium IV 40,4% mit Metastasen in mehreren Organen 71,9% BRAFWT

viele vorbehandelte Pts in allen 4 Studien

Therapie, 29 % Pembrolizumab, 9 % NIVO, 9 % IPI und 33 % Dabrafenib plus Trametinib bekommen [123]. In der japanischen Studie von Takahasi et al. (2020) wurde die Kombinationstherapie bei 47 % der Teilnehmer*innen in Erstlinie verordnet, alle anderen (53 %) erhielten diese in höherer Therapielinie. Von den vorbehandelten Patient*innen hatten 40,3 % bereits eine Anti-PD-1-Therapie, 3,5 % bereits eine Anti-CTLA-4-Therapie, 1,7 % einen BRAF Inhibitor, 15,7 % BRAF/MEK-Inhibitoren und 3,5 % eine andere nicht näher bestimmte Therapie erhalten [124].

5.4.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Asher (2019)
OS: 6,1 M bei
vorbehandelten Pts

1J, 2J, 3J OS:
76%/64%/58%
bei Therapienaiven

Mason (2020)
medianes OS: 13,8 M

Therapienaive mit
deutlich längerem OS

BRAF+: 14,2 M
Nach PD1: 9,6 M

Parakh (2019)
medianes OS: 17,4 M
Vorbehandelte: 7,3 M

Takahasi (2020)
medianes OS: 14 M
Therapienaive erreich-
ten medianes OS nicht

Vorbehandelte: 6,3 M

In der Studie von Asher et al. (2019) wurde das mediane OS bei den therapienaiven Patient*innen nicht erreicht; es betrug 6,1 Monate bei den vorbehandelten. Die geschätzten OS-Raten lagen bei therapienaiven Patient*innen nach einem, zwei und drei Jahren bei 76 % (95 % KI, 66-83), 64 % (95 % KI, 53-74) bzw. 58 % (95 % KI, 45-70). Demgegenüber betragen sie für Vorbehandelte nach einem, zwei und drei Jahren 37 % (95 % KI, 24-49), 12 % (95 % KI, 4-25) bzw. 12 % (95 % KI, 4-25) [116].

Bei Mason et al. (2020) betrug das mediane OS der gesamten Kohorte 13,8 Monate (95 % KI, 8,0-n.r.). Bei den therapienaiven Patient*innen war es mit 14,2 Monaten (95 % KI, 8,0-n.r.) deutlich länger als das der mit BRAF/MEK-Inhibitoren in der Erstlinie behandelten Patient*innen, die nur ein medianes OS von 3,6 Monaten erreichten (95 %-KI, 1,6-n.r.). BRAF positive Patient*innen, die mit der Kombination in Erstlinie behandelt wurden, erreichten ein medianes OS von 14,2 Monaten (95 %-KI, n.r.-n.r.). Bei Patient*innen, die die Kombinationstherapie nach einer PD1-Monotherapie in Zweitlinie erhalten hatten, betrug das mediane OS 9,6 Monate (7,8-n.r.) [120].

Bei Parakh et al. (2019) wurde in der gesamten Kohorte ein medianes OS von 17,4 Monaten erreicht (95 % KI, 7,1-n.r.); bei den mit Anti-PD-1-Therapie vorbehandelten Patient*innen betrug es jedoch nur 7,3 Monate ($p = 0,06$) [123].

In der japanischen Studie von Takahasi et al. (2020) lag das mediane OS der gesamten Kohorte bei 14 Monaten (95 % KI, 6-22), mit OS-Raten nach 12 und 18 Monaten von 56,9 % bzw. 46,6 %. Das mediane OS wurde in der Gruppe der therapienaiven Patient*innen nicht erreicht; die OS-Raten betragen nach 12 und 18 Monaten 76,7 % und 68,1 %. Das mediane OS betrug in der Gruppe der bereits systemisch vorbehandelten Patient*innen 6,3 Monate (95 % KI, 2,5-10), mit einer OS-Rate nach 12 Monaten von 36,4 %. Die OS-Rate nach 18 Monaten war nicht ermittelbar [124].

Im Ergebnis der Studie von Asher et al. (2019) zeigte sich in der Gesamtkohorte eine ORR von 48 % und eine DCR von 55 %. Bereits vorbehandelte Patient*innen, die die Kombination in Zweitlinie oder in höheren Linien erhielten, hatten mit einer ORR von 25 % eine deutlich niedrigere Ansprechrate als therapienaive, die in Erstlinie behandelt wurden. In dieser Gruppe lag die ORR bei 61 % [116]. Bei Mason et al. (2020) wurde in der Gesamtkohorte eine ORR von 41 % und eine DCR von 50 % erreicht. Bereits mit BRAF- und MEK-Inhibitoren vorbehandelte Patient*innen, die die Kombination in Zweitlinie oder in höheren Linien erhielten, hatten mit einer ORR von 21 % eine deutlich niedrigere Ansprechrate als therapienaive Patient*innen, die mit der Kombination in Erstlinie behandelt wurden. In dieser Gruppe lag die ORR bei 57 %. Bei den therapienaiven BRAF-positiven Patient*innen betrug die ORR 60 %. Bei den Patient*innen, die nach BRAF/MEK-Inhibitoren die Kombinationstherapie in Zweitlinie erhalten hatten, betrug die ORR nur 21%. Bei denen, die die Kombinationstherapie nach einer PD1-Monotherapie erhalten hatten, lag die ORR bei 41 % [120].

In der Studie von Parakh et al. (2019) wurde in der Gesamtkohorte eine ORR von 29 % und eine DCR von 54 % erreicht. Bereits mit Anti-PD-1-Therapie vorbehandelte Patient*innen, die die Kombination in Zweitlinie oder in höheren Linien erhielten, hatten mit einer ORR von 33 % eine etwas höhere Ansprechrate. In dieser Gruppe lag die DCR bei 50 %. Bei den therapienaiven Patient*innen betrug die ORR 24 % und die DCR 56 % [123]. Im Ergebnis der Studie von Takahasi et al. (2020) zeigte sich in der Gesamtkohorte eine ORR von 26,3 % und eine DCR von 47,4 %. Die ORR betrug bei den therapienaiven Patient*innen 40,7 % bei einer DCR von 66,7 % und war damit deutlich höher als in der Gruppe der systemisch vorbehandelten Patient*innen, die eine ORR von 13,3 % und eine DCR von 30 % erreichten. In der Subgruppe der vorbehandelten Patient*innen lag die ORR bei denen, die zuvor eine ICI 1L Monotherapie erhalten hatten, bei 18,8 %. Bei den Patient*innen, die in Erstlinie mit BRAF/MEK-Inhibitoren vorbehandelt waren, konnte dagegen kein Ansprechen festgestellt werden (ORR 0 %) [124].

Bei Asher et al. (2019) erreichten die therapienaiven Patient*innen beim medianen PFS deutlich bessere Werte als die vorbehandelten (12,2 vs. 2,6 Monate). Die geschätzten PFS-Raten für therapienaive Patient*innen betragen 52 % (95 % KI, 41-61) nach einem Jahr und 45 % (95 % KI, 34-55) nach zwei bzw. drei Jahren. Bei den vorbehandelten Patient*innen lagen die PFS-Raten nach einem und zwei Jahren bei 14 % (95 % KI, 6-25) bzw. 4 % (95 % KI, 0,5-14) [116].

In der Studie von Mason et al. (2020) betrug das mediane PFS für alle Patient*innen 4,0 Monate (95 %-KI, 3,0-6,0). Behandlungsnaive Patient*innen erreichten ein medianes PFS von 11,0 Monaten (95 % KI, 6,0-n.r.), BRAFpositive Patient*innen, die in Erstlinie mit BRAF/MEK-Inhibitoren behandelt waren, erreichten ein medianes PFS von 2,0 Monaten (95 % KI, 1,4-4,6). Bei den BRAFpositiven Patient*innen, die in Erstlinie eine Immuntherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS 14,2 Monate (95 % KI, n.r.-n.r.). Patient*innen, bei denen die Erstlinien-PD1-Monotherapie versagt hatte und die eine Zweitlinien-Kombination erhielten, erreichten ein medianes PFS von 4,6 Monaten (95 %-KI, 2,7-n.r.) [120].

Asher (2019)
ORR: 48%/ DCR: 55%
deutlich niedrigere
ORR bei Vorbehandel-
ten in Zweitlinie

Mason (2020)
ORR: 41%/ DCR: 50%
deutlich höhere ORR
bei Therapienaiven in
Erstlinie: 61% vs. 25%

nach BRAF/MEK: 21%
nach PD1: 41%

Parakh (2019)
ORR 29%/ DCR 54%
Vorbehandelte: 33%/ 50%
Therapienaive: 24%/ 56%

Takahasi (2020)
ORR 24%/ DCR 47,4%
bei Therapienaiven deutlich
höhere Werte, kein
Ansprechen bei
BRAF/MEK-Vor-
behandelten

Asher (2019)
PFS-Werte bei
Therapienaiven
deutlich besser
PFS-Raten:
45-52% vs. 4-14%

Mason (2020)
medianes PFS: 4 M

Therapienaive:
11 M
Vorbehandelte:
BRAF/MEK: 2 M

Parakh (2019)
medianes PFS: 5,8 M
Therapienaive: 6,2 M
PFS bei Anti-PD-1
Vorbehandelte: 4,9 M

Das mediane PFS lag bei Parakh et al. (2019) in der Gesamtkohorte bei 5,8 Monaten (95 % KI, 2,9-14,1). Das mediane PFS lag bei den therapienaiven Patient*innen noch darüber mit einem medianen PFS von 6,2 Monaten. Bei den mit Anti-PD-1-Therapie vorbehandelten Patient*innen betrug das mediane PFS nur 4,9 Monate; allerdings war das Ergebnis im Vergleich zu den therapienaiven statistisch nicht signifikant [123].

Takahasi (2020)
medianes PFS: 3,3 M
Therapienaive: 13 M
PFS bei
Vorbehandelten: 2 M

Die Studie von Takahasi et al. (2020) berichtet ein medianes PFS von 3,3 Monaten für die gesamte Kohorte (95 % KI, 2,3-4,2) mit PFS-Raten nach 12 und 18 Monaten von 28 % bzw. 17,5 %. Das mediane PFS in der Gruppe der therapienaiven Patient*innen betrug 13 Monate (95 % KI, 1,0-25) mit PFS-Raten nach 12 und 18 Monaten von 50,6 % bzw. 31,6 %. Dagegen betrug das mediane PFS in der Gruppe der bereits systemisch vorbehandelten Patient*innen nur 2 Monate (95 % KI, 1,3-2,7); PFS Raten wurden für diese Subpopulation nicht ermittelt [124].

5.4.3 Ergebnisse zur Sicherheit

AEs (Grad 3/4)
bei 38-60%

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten bei 90 % [116] resp. 67 % [120], resp. 88 % [123] resp. 86 % [124] der Patient*innen auf. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 zeigten 60 % [116], resp. 38 % [120], resp. 54 % [123] resp. 56,1 % [124] der Patient*innen. Unerwünschte Ereignisse führten bei 31 % [116], resp. 22 % [120], resp. 44 % [123] resp. 63,2 % [124] der Patient*innen zum Therapieabbruch.

AEs führten
bei 22-63% zu
Therapieabbrüchen

Mason (2020)
Therapienaive
häufiger mit AEs
Takahasi (2020)
kein Unterschied bei
Erst-/Folgelinie

Bei Mason et al. (2020) war die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen bei den therapienaiven Patient*innen höher als bei den vorbehandelten (78 % vs. 60 %); es traten in dieser Gruppe auch häufiger AEs vom Grad 3-4 auf (47 % vs. 26 %) [120]. Bei Takahasi et al. (2020) wurde kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von AEs Grad ≥ 3 zwischen der Erst- und der Folgelinie festgestellt [124].

gastrointestinale
Toxizitäten, Hepatitis,
Hautausschläge als
häufigste AEs

Am häufigsten wurden gastrointestinale Toxizitäten mit 27 % ([123] resp. 13 % [116, 120] resp. 12,3 % [124]), Hepatitis mit 22 % resp. 15 % [116, 120] und Hautausschläge mit 12 % resp. 3 % [116, 120] beobachtet. Takahasi et al. (2020) berichten 24,6 % erhöhte Alanin-Aminotransferase und 24,6 % erhöhte Aspartat-Aminotransferase [124]. Parakh et al. (2019) nennen als häufige AEs vom Grad 3-4 neben Hepatitis auch Pneumonitis; genaue Zahlen werden nicht angegeben [123]. Es gab fünf therapiebedingte Todesfälle [116, 120].

5 therapiebedingte
Todesfälle

5.5 RWE: Beobachtungsstudien zu Adjuvanter Therapie mit Nivolumab

keine RWE für
adjuvante Therapie

Es wurde keine Studie zur Real World Anwendung von NIVO für die adjuvante Therapie identifiziert und eingeschlossen.

6 Ergebnis: Vergleich der RWE der Beobachtungsstudien mit der Evidenz der Zulassungsstudien

6.1 Vergleich zu Nivolumab als Monotherapie (Erstlinie)

Die Ergebnisse der Studien von Board et al. (2021) und Yamazaki et al. (2019) können denen der zulassungsrelevanten RCTs CheckMate 066 und CheckMate 067 (NIVO-Monotherapiearm) gegenübergestellt werden, wobei Board et al. (2021) nur eingeschränkt berichten [117, 125]. In allen vier Studien wurde NIVO als Monotherapie in der Erstlinie in einer Dosierung von 3 mg/kg i.v. im Abstand von 14 Tagen verabreicht. Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind den Anlagen 1,2 und 5 sowie in den Tab. 1 und 4 dieser Arbeit zusammengefasst.

RWE: Board (2021) und Yamazaki (2019) vs. RCT: CheckMate 066/067

6.1.1 Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Insgesamt liegen für den Vergleich Informationen zu 602 Patient*innen vor, die eine NIVO Monotherapie in der Erstlinie erhielten. Die RCT CheckMate 066 und CheckMate 067 schlossen 210 resp. 316, die Real World Studien 52 resp. 24 Patient*innen ein.

insgesamt 602 Pts mit NIVO Mono in Erstlinie

Die Patient*innencharakteristika stimmen zwischen RCTs und Real World Studien weitgehend überein, was nicht zuletzt auch durch RCT-ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie von Yamazaki et al. (2019) bedingt sein dürfte [125]. Die Patient*innen waren zwischen 18 und 86 (CheckMate 066), 25 und 90 (CheckMate 067), 17 und 97 Jahre alt bei einem Anteil von 70-79jährigen von 29 % [117] bzw. hatten ein Durchschnittsalter von 63,0 Jahren bei einem Anteil von 54 % jünger als 65 Jahre und 45,8 % 65 Jahre alt oder älter [125]. Ein Anteil von 57,6 % (CheckMate 066) resp. 63,9 % (CheckMate 067) resp. 58,3 % [125] resp. 71 % [117] war männlich.

ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien bei RCTs und RWE

**Alter zwischen 18-90J bzw. 17-97J
Männeranteil bei 57,6-63,9% bzw. 58,3-71%**

Der Leistungsstatus war überwiegend gut bei einem ECOG PS von 0-1. Es wurden jedoch auch 0,3 % (CheckMate 067) resp. 8 % [117] Patient*innen mit einem ECOG PS von ≥ 2 eingeschlossen.

Überwiegend ECOG PS von 0-1

61 % (CheckMate 066) resp. 58 % (CheckMate 067) der Patient*innen der RCTs hatte einen Krankheitsstatus von M1c, 96,2 % resp. 68,4 % hatten einen Tumor vom BRAFwT. In CheckMate 067 waren 2,5 % Patient*innen mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte eingeschlossen. Patient*innen mit aktiven Hirnmetastasen waren in den beiden RCTs und der japanischen Real World Studie ausgeschlossen. In CheckMate 066 waren auch Personen mit positivem BRAF Status ausgeschlossen.

**M1c, BRAFwT bei CheckMate dominant
CheckMate 066 schloss BRAF+ aus**

japanische RWE ohne aktive Hirnmetastasen

Board et al. (2021) berichten keine Tumorcharakteristika [117]. Bei drei Patient*innen der japanischen Real World Studie wurde ein AJCC Stadium IV festgestellt. Weiteres Stageing wird nicht berichtet. 29,2 % der japanischen Real World Patient*innen hatten ein ALM, je 25 % ein mukosales bzw. SSM, bei 87,5 % handelte es sich um ein Krankheitsrezidiv, 75 % der Tumoren waren vom BRAFwT. Die Patient*innen waren therapienaiv, d.h. sie waren nicht systemisch vorbehandelt. 15,2 % bzw. 17,3 % der Patient*innen in CheckMate

**japanische RWE: Therapienaive Pts
75% BRAFwT**

sowohl bei RCTs als auch bei RWE adjuvante Vortherapie

066 hatten eine adjuvante oder neoadjuvante Vortherapie, 62,5 % der japanischen Patient*innen hatten eine vorangehende adjuvante Therapie erhalten [125].

6.1.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

**medianes OS in RCTs nicht erreicht (bei kurzer FU Zeit)
RWE: 32,9 M
OS nach 1J, 2J, 3J: 69,6/ 56,5/43,5 (51%)
RCTs und RWE: ähnlich**

Das mediane OS wurde in den beiden klinischen Studien nicht erreicht und betrug, bei einer allerdings deutlich längeren Nachbeobachtungszeit, in der japanischen Real World Studie 32,9 Monate mit OS-Raten nach 12, 24 und 36 Monaten von 69,6 % (90 %-KI, 50,8-82,3), 56,5 % (90 %-KI, 38,0-71,4) bzw. 43,5 % (90 %-KI, 26,4-59,4). Board et al. (2021) berichten ein 3-Jahres-OS von 51 % [117]. Zieht man die Drei-, Vier- bzw. Fünfjahresdaten der beiden RCTs heran, zeigt sich ein medianes OS ähnlich dem der japanischen Real World Studie [84, 128, 129].

Responseraten: geringere ORR bei RWE vs. RCT

In CheckMate 066 betrug die ORR 40 %, in CheckMate 067 43,7 %. In der japanischen Studie wurde eine Ansprechrate von 34,8 % erreicht. Die geringere ORR der Real World Studie wird von Yamazaki et al. (2019) damit erklärt, dass die Tumormutationslast der in der japanischen Real World Population häufiger auftretenden ALM und mukosalen Melanomen im Vergleich zum SSM möglicherweise geringer sei, was sich auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken könne [125].

**RCTs mit medianem PFS von 5,1/6,9 M
Yamazaki (2019): 5,9 M**

In CheckMate 066 betrug das mediane PFS 5,1 Monate. Die PFS-Raten für NIVO lagen nach 6 Monaten bei 48 % (95 %-KI, 41-55) und nach 12 Monaten bei 42 % (95 %-KI, 34-49). In CheckMate 067 betrug das mediane PFS 6,9 Monate. In der japanischen Real World Studie wurde mit 5,9 Monaten ein medianes PFS erreicht, das zwischen dem der beiden RCTs lag [125]. Board et al. (2019) berichten kein PFS [117].

Tabelle 6-1: Wirksamkeitsergebnisse RCT's vs. Real World, NIVO Mono 1L

Efficiency Results				
	CheckMate o66	CheckMate o67	Board et al., 2021	Yamazaki et al., 2019
Median Follow-up, month	8,9	NR (12,2-12,5)	38 (NR)	32,9
ORR (%)	40	43,7	NR	34,8
At 3 years		44		
At 4 years		45		
At 5 years	42			
Median OS, month	n.r.	n.r.	3-year OS: 51 %	32,9
At 3 years		37,6		
At 4 years		36,9		
At 5 years	37,3			
OS Rates (%) 95 % CI		NR		
At 1 year				69,6*
At 2 years		59		56,5*
At 3 years		52	51	43,5*
At 5 years	39			
Median PFS, month	5,1	6,9		5,9
At 3 years		6,9		
At 4 years		6,9		
At 5 years	5,1			
PFS Rates (%) 95 % CI				
At 1 year				38,3
At 2 years				28,7
At 3 years				17,2
At 5 years	28			

NR = Not reported; n.r. = Not reached; * 90 % CI

6.1.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten in den RCTs bei 93,2 % (CheckMate 066) resp. 99,4 % (CheckMate 067) auf. Behandlungsbedürftige AEs vom Grad 3 oder 4 zeigten 11,7 % (CheckMate 066) resp. 16,3 % (CheckMate 067) der NIVO-Patient*innen. Häufige Nebenwirkungen waren Fatigue, Pruritus und Nausea. Daten zur Sicherheit bzw. zu unerwünschten Ereignissen werden in den Real World Studien nur bei Yamazaki et al. (2019) berichtet [125]. Behandlungsbedingte AEs traten dort bei 83,3 % der Patient*innen auf. Am häufigsten waren Hautreaktionen, endokrine Störungen, gastrointestinale und hepatotoxische Reaktionen. Drei Patient*innen zeigten insgesamt vier AEs vom Grad 3-4 (Anämie, Fieber, Kolitis und Niereninsuffizienz).

In CheckMate 067 wurde ein Todesfall berichtet. In CheckMate 066 und in den beiden Real World Studien gab es keine therapiebedingten Todesfälle.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse der Real World Studien bei einer etwas geringeren Ansprechrate die dauerhafte und langfristige Wirksamkeit und Sicherheit einer Erstlinienbehandlung mit NIVO bei Patient*innen mit fortgeschrittenem MM unabhängig vom Melanomtyp und BRAF-Status bestätigen. Allerdings war in der japanischen Studie der Therapiezugang durch die Ein- und Ausschlusskriterien auf Patient*innen beschränkt, deren Charakteristika denen der RCT-Populationen ähnelten.

AEs bei RCTs häufiger berichtet als bei RWE 93,2/99,4% vs. 83,3%

häufigste AE in RCTs: Fatigue, Pruritus, Nausea vs. RWE: Hautreaktionen, endokrine Störungen etc.

1 vs 0 Todesfall in RCT vs. RWE

RWE: Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in Erstlinie, unabhängig von Melanomtyp und BRAF wird bestätigt geringere ORR bei RWE

Board (2021) weisen auf RoB wegen reglementiertem CPI-Zugang hin

Auch Board et al (2021) weisen auf möglichen Bias hin, da in England der Zugang zu bestimmten CPI reglementiert war und es insofern zur Verzerrungen kommen konnte, da z.B. für ältere Patient*innen oder solche mit eher ungünstigen prognostischen Faktoren wie Hirnmetastasen oder einem schlechten Leistungsstatus nur bestimmte Medikamente zur Verfügung standen [117].

6.2 Vergleich zu Nivolumab als Monotherapie (Erst- und Zweitlinie)

**RWE:
Bocquet-Tremoureux (2019),
Monestier (2021)
vs. RCT:
CheckMate 037/067**

Die Ergebnisse der Studien von Bocquet-Tremoureux et al. (2019) und Monestier et al. (2021) können denen der zulassungsrelevanten CheckMate 037 (Mono 2L), CheckMate 066 (Mono 1L) und CheckMate 067 (NIVO-Monotherapiearm, 1L) gegenübergestellt werden [118, 121]. In den allen Studien erhielten die Patient*innen NIVO in einer Dosierung von 3 mg/kg alle zwei Wochen bzw. bei Monestier et al. (2021) in einer Erstdosierung von 117-550 mg intravenös [121]. Studien- und Patient*innenmerkmale sowie Studienergebnisse sind in den Anlagen 1, 2 und 5 sowie in den Tab. 1 und 5 zusammengefasst.

6.2.1 Patient*innen- und Tumorcharakteristika

insgesamt 1.285 Pts mit NIVO Mono in Erst-/Zweitlinie

Insgesamt liegen für den Vergleich Informationen zu 1.285 Patient*innen vor, die eine NIVO Monotherapie in der Erst- und Zweitlinie erhielten. Die RCTs CheckMate 037, CheckMate 066 und CheckMate 067 schlossen 272 resp. 210 resp. 316, die Real World Studien 87 resp. 400 Patient*innen ein.

Pts der RWE im median deutlich älter

Die Patient*innencharakteristika der Real World Studien sind von denen der RCTs in einigen Punkten verschieden. Die Patient*innen waren zwischen 23 und 88 (CheckMate 037), 18 und 86 (CheckMate 066), 25 und 90 (CheckMate 067), 31 und 90 [118] Jahre alt. Bei Monestier et al. (2021) betrug das Alter 66 Jahre (median), wobei 24,3 % der Patient*innen 75 Jahre alt oder älter waren. Mit einem medianen Alter von 69 bzw. 66 Jahren ist die Real World Population jedoch deutlich älter als die der RCT (CheckMate 037 und 067: median 59 Jahre; CheckMate 066: median 64 Jahre) [121].

Ein Anteil von 65 % (CheckMate 037), 57,6 % (CheckMate 066), 63,9 % (CheckMate 067), 55,2 % [118] bzw. 61,3 % [121] war männlich. Der Leistungsstatus war bei den meisten Personen gut bei einem ECOG PS von 0-1. Es wurden jedoch auch 0,3 % (CheckMate 067) resp. 14,1 % [121] Patient*innen mit einem ECOG PS von ≥ 2 eingeschlossen.

In CheckMate 037 hatten 96 % der Patient*innen ein AJCC Stadium IV erreicht. 75 % (CheckMate 037) resp. 61 % (CheckMate 066) resp. 58 % (CheckMate 067) der Patient*innen der RCTs zeigten einen Krankheitsstatus von M1c. 22 % resp. 96,2 % resp. 68,4 % hatten einen Tumor vom BRAFwT. In CheckMate 067 waren 2,5 %, in CheckMate 037 19 % Patient*innen mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte eingeschlossen. Patient*innen mit aktiven Hirnmetastasen waren in den RCTs jedoch ausgeschlossen.

In CheckMate 066 waren auch Personen mit positivem BRAF Status ausgeschlossen.

In den Real World Studien präsentierte sich die Krankheit jeweils in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium mit 18,4 % Patient*innen im Stadium IIIC und 81,6 % im Stadium IV [118] resp. 72 % im Stadium M1c [121]. In einer der Studien litten 23 % der Patient*innen unter Metastasen an drei oder mehr Organen, 14 % hatten aktive Hirnmetastasen, 28,7 % waren BRAF positiv [118]. In der anderen Studie hatten sich bei 53,3 % der Betroffenen bereits Metastasen an mehr als zwei Organen gebildet, 26,5 % litten unter aktiven Hirnmetastasen, 34,0 % waren BRAF positiv und es waren auch Patient*innen mit mukosalem und uvealem MM eingeschlossen [121]. Bei 25,3 % bzw. 43,5 % der Teilnehmer*innen der Real World Studien war der Primärtumor unbekannt.

Mit Ausnahme von CheckMate 037, welche die Anwendung von NIVO bei Patient*innen mit einem IPI-refraktären MM in Zweitlinie prüfte, waren die Patient*innen in den RCTs therapienaiv. In der realen klinischen Umgebung waren dagegen 70 % bzw. 83,1 % der Patient*innen systemisch mit Chemotherapie, zielgerichteten Therapien, Immuntherapie und experimentellen Therapien vorbehandelt. Die Mehrheit der Patient*innen erhielt NIVO in Zweitlinie oder in höheren Folgelinien.

6.2.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Das mediane OS wurde in CheckMate 037 nicht erreicht. Es lag nach einem Jahr bei 15,7 Monaten bei einer 1-Jahres-OS Rate von 58,9 %; die 2-Jahres-Rate betrug 38,7 % [96]. In CheckMate 066 und CheckMate 067 wurde das mediane OS ebenfalls nicht erreicht; die 1 Jahres-OS-Rate für CheckMate 066 lag bei 72,9 % [96, 130]. Auch eine der Real World Studien erreichte das mediane OS nicht [118]. In der anderen lag es bei 14,1 Monaten mit OS-Raten von 54,7 % nach einem Jahr bzw. 38,2 % nach zwei Jahren sowie einem medianen OS nach Therapielinie von 22,5 Monaten für die Erstlinie und 14,3 Monaten für die Zweit- oder Folgelinie. Diese Ergebnisse lagen etwas unter denen der RCTs. Das niedrigere Gesamtüberleben könnte, so Monestier et al. (2021), darauf zurückzuführen sein, dass in der Real World Studie die Mehrzahl der Patient*innen NIVO in Zweit- oder höherer Therapielinie erhalten habe [121].

**Männer-Anteil
ausgeglichen**

**ECOG PS von 0-1
dominant**

**RCTs: 96% Stadium IV,
58-75% M1c
22-96,2% mit BRAFwT
aktive Hirnmetastasen
ausgeschlossen**

**CheckMate066: BRAF+
ausgeschlossen**

**RWE:
18,4% Stadium 81,6%
IV
72% M1c
14-26,5% mit aktiven
Hirnmetastasen
28,7-34% BRAF+
25,3-43,5% mit
unbekanntem
Primärtumor**

**Pts in RCTs
therapienaiv außer
bei CheckMate 037**

**RWE: 70-83,1% vor-
behandelt, NIVO meist
in Zweit-/Folgelinie**

**RCTs:
medianes OS nicht
erreicht
1J: 58,9%/72,9%**

**RWE:
1J: 54,7%, 2J: 28,2%**

**niedrigeres OS bei
RWE aufgrund von
Mehrzahl der Pts in
RWE in Zweit-/
Folgelinie**

Responsraten:

ORR in RCTs:
1J: 31,7-43,7%

ORR In RWE;
1 J: 31,6-33,3%

etwas niedrigere
ORR-Raten

In der Studie CheckMate 037 wurde für 31,7 % der Teilnehmer*innen ein bestätigtes Ansprechen berichtet. Die ORR und die mediane Dauer des Ansprechens lagen in den aktualisierten 1-Jahres-Daten bei 27 % bzw. 31 Monaten. In CheckMate 066 lag bei den mit NIVO behandelten Patient*innen die ORR bei 40 %, in CheckMate 067 betrug sie 43,7 %. In den Real World Studien von Bocquet-Tremoureaux et al. (2019) und Monestier et al. (2021) war die erreichte ORR mit 33,3 % bzw. 31,6 % niedriger als in CheckMate 066 und 067 [118, 121]. Sie war jedoch ähnlich der ORR in CheckMate 037, in der die Patient*innen ebenfalls vorbehandelt waren, und ganz ähnlich der 2- bzw. 3-Jahres-ORR von CheckMate 037 und CheckMate 066 mit 27 % bzw. 42,9 % [96, 130].

Tabelle 6-2: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO-Mono 1L und 2 L

Efficiency Results					
	CheckMate 037	CheckMate 066	CheckMate 067	Bocquet-Tremoureaux et al. (2019)	Monestier et al. (2021)
Median Follow-up, month (Range)	8.4 (7.0-9.8)	8.9 (NR)	NR (12.2-12.5)	31 (1-44)	NR (Follow-up up to 2 years)
ORR (%)	31.7	40	43.7	33.3	31.6
Responses, n (%)					
Complete response	4 (3.3)	16 (7.6)	28 (8.9)	26 (29.9)	51.2 (12.8)
Partial response	34 (28.3)	68 (32.4)	110 (34.8)	3 (3.4)	75.2 (18.8)
Stable disease	28 (23.3)	35 (16.7)	34 (10.8)	5 (5.7)	80 (20)
Disease progression	42 (35.0)	69 (32.9)	119 (37.7)	53 (60.9)	93.2 (23.3)
Not evaluable / Unknown	12 (10.0)	22 (10.5)	25 (7.9)		
Median OS, month	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	14.1
Median PFS, month	n.r./ 4.7 (PP- vs. ITT Population)	5.1	6.9	13	4.7 (1L)/ 3.2 (≥ 2L)
PFS, month					5.9

NR = Not reported; n.r. = Not reached

medianes PFS in RCTs: 4,7-6,9 M

medianes PFS in RWE: tlw. kürzer: 3,2-13 M

RWE-PFS ähnlich dem RCT-2/3-Jahres-PFS

In CheckMate 037 betrug das mediane PFS 4,7 Monate mit einer geschätzten PFS-Rate von 48 % nach 6 Monaten. In CheckMate 066 und CheckMate 067 lag das mediane PFS bei 5,1 bzw. 6,9 Monaten. Bei Bocquet-Tremoureaux et al. (2019) betrug das mediane PFS bei einem medianen Follow-up von 32 Monaten 13 Monate [118], bei Monestier et al. (2021) hingegen bei einem Follow-up von bis zu zwei Jahren nur 4,7 Monate für die Behandlung in Erstlinie und 3,2 Monate für Zweit- und Folgelinientherapien [121]. Es ist damit kürzer als das zunächst in den RCTs erreichte, aber ähnlich dem für CheckMate 037 und CheckMate 066 berichteten 2- bzw. 3-Jahres-PFS von 3,1 bzw. 5,1 Monaten [96, 130].

Die insgesamt etwas schlechteren Ergebnisse bei ORR, PFS und OS erklären die Autor*innen der Real World Studien mit den Baseline-Charakteristika der überwiegend aus therapierefraktären Zweitlinienpatient*innen bestehenden Real World Population und den Unterschieden im Krankheitsverlauf. Die in der realen klinischen Umgebung behandelten Patient*innen seien nicht nur älter, sondern auch schwerer erkrankt als die Patient*innen der RCTs und als die Patient*innen, die in der realen Umgebung eine Erstlinientherapie erhielten und hätten insgesamt schlechtere prognostische Faktoren [118, 121]. Das längere PFS in der realen klinischen Umgebung könne, ebenso wie die höhere Zahl der Patient*innen mit einer CR auf die längere Beobachtungszeit der Real World Studien zurückgeführt werden. Die lange Nachbeobachtungszeit belege zugleich das langfristige Ansprechen auf die Behandlung, denn eine andauernde CR konnte bei 80,7 % der Patient*innen auch nach dem Absetzen von NIVO bei einer medianen CR-Dauer von 21,7 Monaten festgestellt werden [118, 121].

RWE: schlechtere Ergebnisse bei ORR, PFS, OS

Gründe: unterschiedliche Pts Baseline-Charakteristika wie Alter, Schwere der Erkrankung, sowie längere Beobachtungszeit

CR bei 80,7% auch nach Absetzen von NIVO

6.2.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten in den RCTs bei 68 % (CheckMate 037) resp. 93,2 % (CheckMate 066) resp. 99,4 % (CheckMate 067) auf. Behandlungsbedürftige AEs vom Grad 3 oder 4 zeigten 9 % (CheckMate 037) resp. 11,7 % (CheckMate 066) resp. 16,3 % (CheckMate 067) der NIVO-Patient*innen. Häufige Nebenwirkungen waren Fatigue, Pruritus und Diarrhoe. In den Real World Studien werden keine Werte zu AEs jeden Grades berichtet. Behandlungsbedingte AEs vom Grad 3-4 wurden bei neun (10,3 %) bzw. 55 (13,8 %) Patient*innen beobachtet und führten in 36 Fällen zum Therapieabbruch. Am häufigsten wurden gastrointestinale, dermatologische, pulmonale und hepatotoxische Ereignisse beobachtet. In CheckMate 067 und bei Monestier et al. (2021) wird je ein Todesfall berichtet [121]. In CheckMate 037, CheckMate 066 und in der Real World Studie von Bocquet-Tremoureaux et al. (2019) gab es keine therapiebedingten Todesfälle [118].

RCTs: AEs bei 68-99,4% AEs (Grad 3/4) bei 9-16,3%

RWE: AEs (Grad 3/4) bei 10,3-13,8% RCT vs. RWE je 1 Todesfall

AE: ähnlich

RWE bestätigt Wirksamkeit/ Sicherheit von NIVO Mono in Erst-/ Zweitlinie

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass beide Real World Studien die in den RCTs berichteten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Anwendung von NIVO als Monotherapie in der Erst- und Zweitlinie im Wesentlichen bestätigen.

6.3 Vergleich zu Nivolumab plus Ipilimumab als Kombinationstherapie (Erstlinie)

RWE:
Board (2021)
Luke (2019)
Namikawa (2020)
vs.
RCTs:
CheckMate 067/069

Die Ergebnisse der Studien von Board et al. (2021), Luke et al. (2019) und Namikawa et al. (2020) können mit denen aus CheckMate 067 (Kombinationsarm, 1L) und CheckMate 069 (1L) verglichen werden [117, 119, 122]. In den klinischen Studien erhielten die Patient*innen NIVO in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht plus IPI 3 mg/kg alle drei Wochen für vier Dosen, gefolgt von NIVO in einer Dosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen. In den Real World Studien erhielten die Patient*innen dieselbe Dosierung, allerdings im Abstand von nur 2 Wochen.

6.3.1 Patient*innen- und Tumorcharakteristika

insgesamt 896 Pts für NIVO+IPI in Erstlinie

Insgesamt liegen für den Vergleich Informationen zu 896 Patient*innen vor, die eine NIVO plus IPI Kombitherapie in der Erstlinie erhielten. Die RCTs CheckMate 067 und CheckMate 069 schlossen 314 bzw. 95, die Real World Studien 372 resp. 86 resp. 30 Patient*innen ein.

Alter in RCTs bei 25-90J und in RWE bei 17-97J

Die Patient*innen waren zwischen 25 und 90 (CheckMate 67), 27 und 87 (CheckMate 069), 31 und 81 [122] bzw. 17 und 97 [117] Jahre alt. In der dritten Real World Studie lag das Durchschnittsalter bei 56,5 Jahren. Bei Board et al. (2021) machte der Anteil der 70-79jährigen 29 % der Kohorte aus [117]. Ein Anteil von 63,9 % (CheckMate 067) resp. 66 % (CheckMate 069) resp. 61,6 % [117] resp. 61,6 % [119] war männlich. In der japanischen Studie von Namikawa et al. (2020) lag der Anteil der Männer nur bei 46,7 % [122].

Männeranteil nur in einer Studie unter 50%

Mehrheit mit ECOG PS von 0-1

Die Mehrheit aller Patient*innen zeigte einen guten Leistungsstatus bei einem ECOG PS von 0-1. In die Studien CheckMate 067 und CheckMate 069 waren 0,3 % bzw. 2 %, in die Studien von Board et al. (2021) und Luke et al. (2019) waren mit 3 % bzw. 10,5 % deutlich mehr Patient*innen mit einem ECOG PS ≥ 2 eingeschlossen.

deutlich mehr ECOG PS ≥ 2 in RWE

RCTs:
46-58% M1c
68,4-72% BRAFwT
aktive Hirnmetastasen ausgeschlossen

58 % (CheckMate 067) bzw. 46 % (CheckMate 069) der Patient*innen in den RCTs hatte einen Krankheitsstatus von M1c, 68,4 % bzw. 72 % hatten einen Tumor vom BRAFwT. In CheckMate 067 waren 2,5 %, in CheckMate 069 4 % Patient*innen mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte eingeschlossen. Patient*innen mit aktiven Hirnmetastasen waren in den beiden RCTs ausgeschlossen.

RWE:
54,7% M1c
Luke: alle BRAF+
Namikawa:
90% BRAFwT
alle therapienaiv

Board et al. berichten keine Patient*innen- und Tumorcharakteristika [117]. In der Studie von Luke et al. (2019) zeigten 54,7 % der Patient*innen ein Krankheitsstadium M1c, 21,3 % hatte Metastasen an vier oder mehr Organen ausgebildet, 8,1 % hatten Hirnmetastasen und alle Patient*innen waren BRAF positiv [119]. In die japanische Studie waren 6,7 % Patient*innen mit einem Tumor im AJCC Stadium III und 16,7 % im Stadium IV eingeschlossen. Weiteres Stageing wird nicht berichtet. 90 % der Tumore waren vom BRAFwT. Vierzig Prozent der japanischen Patient*innen hatten ein Schleimhautmelanom, 23 % ein akrales und 6,7 % ein uveales Melanom [122]. Alle Patient*innen waren therapienaiv, d.h. nicht systemisch vorbehandelt.

6.3.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

Das mediane OS wurde in vier der hier zu vergleichenden Studien nicht erreicht und in einer nicht berichtet. Die Gesamtüberlebensraten lagen bei Board et al. (2021) nach einem Follow-up von 36 Monaten bei 56 % [117] und bei Namikawa et al. (2020) nach 30 Monaten bei 54,2 % [122]. Sie waren damit ähnlich der für CheckMate 069 nach 3 Jahren berichteten Gesamtüberlebensrate der Kombinationsgruppe von 58 % [129]. Im 5-Jahres-Follow-up der CheckMate 067 Studie zeigten sich OS-Raten von 52 % [131]. Bei Luke et al. (2019) betrug das mediane OS aller in die Studie eingeschlossenen Patient*innen 37,1 Monate; es konnte jedoch aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht nach der therapeutischen Sequenzierung beurteilt werden. Die Autor*innen schätzten es jedoch ganz allgemein als im Bereich der RCTs liegend ein [119].

In CheckMate 067 war die Kombinationstherapie mit einer ORR von 57,6 % den Monotherapien im Hinblick auf die Wirksamkeit deutlich überlegen. In CheckMate 069 betrug die ORR bei den Patient*innen vom BRAFwT 61 % und bei den BRAF positiven 52 %. Sie lag aber auch hier deutlich über dem Ansprechen in der Monotherapiekohorte. In den Real World Studien von Luke et al. (2019) und Namikawa et al. (2020) wurden etwas geringere Ansprechraten von 48,8 % und 43,3 % erreicht [119, 122].

Luke et al. (2019) weisen darauf hin, dass in CheckMate 067 ein großer Anteil Patient*innen vom BRAFwT (68,4 %) eingeschlossen war, bei denen möglicherweise das Ansprechen auf die Therapie höher gewesen sei [119].

RCTs:

3J OS: 58%

5J OS: 52%

RWE:

2,5-3J OS:54,2-56%

**OS RCT vs RWE:
ähnlich**

Responseraten RCTs:

ORR 57,6%

BRAFwT: 61%

BRAF+: 52%

RWE:

ORR: 43,3-48,8%

**geringere ORR in RWE
ev. Grund: RCT mit
mehr BRAFwT**

Tabelle 6-3: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO + IPI Kombi 1L

Efficiency Results					
	CheckMate o67	CheckMate o69	Board et al., 2021	Luke et al., 2019	Namikawa et al., 2020
Median Follow-up, month	n.r.(12.2-12.5)	Min. 11	36 (NR)	14.1 (NR)	20.8(5.2-35.0)
ORR (%) 95 % CI (Range)	57.6	BRAFwT: 61 (49-72) BRAF+: 52 (31-73)		48.8 (NR)	43.3 (25.5-62.6)
Responses, n (%)		BRAFwT vs. BRAF+			
Complete response	28 (8.9)	16 (22) / 5 (22)		5 (5.8)	
Partial response	110 (34.8)	28 (39) / 7 (30)		37 (43.0)	
Stable disease	34 (10.8)	9 (12) / 3 (13)		12 (14.0)	
Disease progression	119 (37.7)	10 (14) / 5 (22)		14 (16.3)	
Not evaluable/Unknown	25 (7.9)	9 (12) / 3 (13)		18 (20.9)	
Median OS, month 95 % CI (Range)	n.r.	n.r. / n.r.		n.r. (31.7 total study cohort)	n.r. (19,52-n.r.)
OS Rates (%) 95 % CI (Range)			56 (49-62)		At 30 month: 54.2
Median PFS, month 95 % CI (Range)	11.5	BRAFwT n.r. / BRAF+ 8.9 (2.8-not evaluable)			n.r. (3.02-n.r.)
PFS-Rates (%)					At 30 month: 54.2

NR = Not reported; n.r. = not reached

RCTs:
medianes PFS 11,5 M
3J PFS: 39%
RWE:
medianes PFS n.r.
2,5J PFS: 54,2%

Das mediane PFS wird in den Real World Studien entweder nicht berichtet oder nicht erreicht. Es betrug in CheckMate 067 11,5 Monate und in CheckMate 069 in der Gruppe der BRAF positiven Patient*innen 8,9 Monate. Die Ergebnisse von Luke et al. (2019) zeigen ein etwas kürzeres PFS-Intervall als die RCTs [119]. Die PFS Rate lag bei Namikawa et al. (2020) nach 30 Monaten bei 54,2 % [122]. In CheckMate 067 betrug sie nach 3 Jahren 39 % [129].

6.3.3 Ergebnisse zur Sicherheit

RCTs:
91-99,5% AE
54-55% AE (Grad 3/4)
3 Todesfälle

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten in den RCTs bei 99,5 % (CheckMate 067) resp. 91 %, AEs vom Grad 3-4 bei 55,0 % bzw. 54 % der Patient*innen auf. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen waren Diarrhoe, Rash, Pruritus und Fatigue. Die Toxizität der Kombination aus NIVO und IPI spiegelt sich auch in den Real World Studien wider, deren Raten unerwünschter Ereignisse sich übereinstimmend mit der hohen Zahl behandlungsbedingter AEs in den zulassungsrelevanten RCTs zeigte. In CheckMate 069 wurden in der Kombinationsgruppe drei Todesfälle berichtet.

RWE:
AEs (Grad 3/4): 76,7%
Abbruch in 33,3%;
erhöhtes Abbruchrisiko für NIVO+IPI
25% stationär behandelt wegen AEs

Unerwünschte Ereignisse jeden Grades traten in der japanischen Studie in der gesamten Population auf; behandlungsbedürftige AEs vom Grad 3-4 traten bei 76,7 % der Patient*innen auf und führten in 33,3 % aller Fälle zum Therapieabbruch [122]. Luke et al. (2019) berichten nicht detailliert zu AEs, konnten aber ein im Vergleich zu anderen Therapien deutlich erhöhtes Risiko eines Therapieabbruchs unter NIVO plus IPI aufzeigen [119]. Bei Board et al. (2021) musste ein Viertel der Patient*innen wegen Nebenwirkungen stationär behandelt werden und auch die berichteten 30-Tages-Raten der Notfalleinweisungen von 37 % (nach der ersten Behandlung) und 55 % (nach dem letzten Behandlungstag) weisen auf eine große Zahl unerwünschter behandlungsbedingte Ereignisse hin [117].

höhere AE-Rate in RWE

RWE bestätigt NIVO+IPI in Erstlinie als wirksam, bei beträchtlichen AE
Übereinstimmung von RWE und RCTs

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich die Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI auch in der realen klinischen Anwendung als ähnlich wirksam erwies, aber beträchtliche Nebenwirkungen zeigt. Im Ergebnis des Vergleichs zeigte sich für die Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI in der Erstlinie eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien mit denen der zulassungsrelevanten RCTs.

6.4 Vergleich für Nivolumab plus Ipilimumab als Kombinationstherapie (Erst- und Zweitlinie)

RWE:
Asher (2020)
Mason (2020)
Parakh (2019)
Takahasi (2020)
vs.
RCTs:
CheckMate 067/069

Die Ergebnisse der Studien von Asher al. (2020), Mason et al. (2020), Parakh et al. (2019) und Takahasi et al. (2020) können mit denen aus CheckMate 067 (Kombinationsarm, 1L) und CheckMate 069 (1L) verglichen werden [116, 120, 123, 124]. In den klinischen Studien erhielten die Patient*innen NIVO in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht plus IPI 3 mg/kg alle drei Wochen für vier Dosen, gefolgt von NIVO in einer Dosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen. In den Real World Studien erhielten die Patient*innen dieselbe Dosierung, allerdings im Abstand von nur 2 Wochen.

6.4.1 Patient*innen- und Tumorcharakteristika

Insgesamt liegen für den Vergleich Informationen zu 835 Patient*innen vor, die eine NIVO plus IPI Kombitherapie in der Erst- und Zweitlinie erhielten. Die RCTs CheckMate 067 und CheckMate 069 schlossen 314 bzw. 95, die Real World Studien 172 resp. 152 resp. 45 resp. 57 Patient*innen ein. Die Patient*innen waren zwischen 25 und 90 (CheckMate 67), 27 und 87 (CheckMate 069), 12 und 80 [116], 20 und 81 [120], 20 und 82 [123] und 29-85 [124] Jahre alt. Zwar entsprach das mediane Alter der Real World Population im Wesentlichen dem der RCTs, allerdings war der jüngste Patient der Studie von Asher et al. (2020) erst 12 Jahre alt [116].

In den beiden RCTs sowie in drei Real World Studien [116, 120, 123] war mehr als die Hälfte der Teilnehmer*innen männlich. In der japanischen Studie war der Anteil der Männer mit 49,1 % geringer. Die Mehrheit der Patient*innen zeigte einen guten Leistungsstatus bei einem ECOG PS von 0-1. In die Studien CheckMate 067 und CheckMate 069 waren 0,3 % bzw. 2 %, in die Real World Studien 8 % [116] resp. 7 % [120] resp. 13 % (Parakh et al., 2019) resp. 5,3 % [124] Patient*innen mit einem ECOG PS ≥ 2 eingeschlossen. 58 % (CheckMate 067) bzw. 46 % (CheckMate 069) der Patient*innen in den RCTs hatte einen Krankheitsstatus von M1c, 68,4 % bzw. 72 % hatten einen Tumor vom BRAFwT.

In CheckMate 067 waren 2,5 %, in CheckMate 069 4 % Patient*innen mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte eingeschlossen. Patient*innen mit aktiven Hirnmetastasen waren in den beiden RCTs ausgeschlossen. In den Real World Studien zeigt sich hingegen eine Erkrankung mit einer hohen Krankheitslast bei einem fortgeschrittenen Stadium M1c oder M1d mit Metastasenbildung an mehreren Organen. Auch Patient*innen mit klinischer Krankheitsprogression, mit mukosalem, akralem und okulärem Melanom, unbekanntem Primärtumor, mit mehrfacher Vorbehandlung sowie Patient*innen, bei denen es in der Vortherapie zu unerwünschten Ereignissen gekommen war, wurden in die Real World Studien eingeschlossen. Bis zu 31 % der Betroffenen hatten Hirnmetastasen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden RCTs und den Real World Studien ist, dass die Patient*innen in CheckMate 067 und 069 therapienaiv waren. Im Gegensatz dazu waren die Patient*innen in der realen klinischen Umgebung überwiegend vorbehandelt. In der Studie von Asher et al. (2019) war die Krankheit bei zahlreichen Patient*innen auch unter einer PD-1-basierten Immuntherapie oder unter BRAF/MEK-Inhibitoren fortgeschritten [116]. Bei Mason et al. (2020) erhielten nur 39 % der Kohorte die Kombinationstherapie in Erstlinie, 37 % in Zweitlinie und 24 % in noch höherer Therapielinie [120]. Bei Parakh et al. (2019) und Takahasi et al. (2020) erhielten 40 % resp. 47 % die Kombinationstherapie in Erstlinie, alle anderen in höherer Therapielinie. Das Spektrum der Vortherapien war vielfältig und umfasste neben BRAF/MEK Inhibitoren, ICI, TT, Chemotherapie, experimentelle Therapien und Behandlungen im Rahmen klinischer Studien [123, 124].

insgesamt 835 Pts mit NIVO+IPI in Erstlinie

Alter in RCTs bei 25-90J und in RWE bei 12-85J

Alter ähnlich in RCTs und RWE

nur in einer Studie Männeranteil < 50%

Mehrheit mit ECOG PS von 0-1 deutlich mehr ECOG PS ≥ 2 in RWE RCTs 46/58% M1c und 68,4/72% BRAFwT

aktive Hirnmetastasen in beiden RCTs ausgeschlossen

In RWE hohe Krankheitslast bei M1c/d mit Metastasen an mehreren Organen

Unterschied: Pts in RCTs therapienaiv, in RWE vorbehandelt

RWE: Vortherapien vielfältig: BRAF/MEK Inhibitoren, ICI, TT, Chemotherapie, experimentelle Therapien etc.

6.4.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

RCTs:
3J, 5J OS: 58/ 52%

RWE:
medianes OS bei
therapienaiv: 13-17,4 M
vorbehandelt: 7,3 M
1J, 2J, 3J OS
therapienaiv:
76/ 64/ 58%
1J, 2J, 3J OS
vorbehandelt:
37/ 12/ 12%
medianes OS wurde in
2 RCTs und 2 RWE-
Studien bei
Therapienaiven nicht
erreicht

Responseraten:
RCTs:
ORR bei BRAFWT: 61%
ORR bei BRAF+: 52%

RWE:
ORR bei
Therapienaiven:
57/61%
BRAF+ profitierte
stärker als BRAFWT

in 2 RWE Studien
aber deutlich
niedrigere ORR
(24%-33%), Erklärung:
ungünstigere Pts
Baseline-
Charakteritika

Das mediane OS wurde in den beiden RCTs sowie bei Takahasi et al. (2020) und Asher et al. (2020) in der Gruppe der therapienaiven Patient*innen nicht erreicht [116, 124]. Asher et al. (2020) berichten OS-Raten bei therapienaiven Patient*innen nach einem, zwei und drei Jahren von 76 %, 64 % bzw. 58 %. Demgegenüber betragen sie für Vorbehandelte nach einem, zwei und drei Jahren 37 %, 12 % bzw. 12 % [116]. Bei Mason et al. (2020) und Takahasi et al. (2020) war das mediane OS mit 13 Monaten bei den therapie-naiven Patient*innen bzw. 14,2 Monaten in der Gesamtkohorte am längsten [120, 124]. Auch die OS Raten waren mit 76 %, 65 % und 76,7 % in drei der Real World Studien in diesen Gruppen am höchsten. Für CheckMate 069 wurde nach 3 Jahren eine Gesamtüberlebensrate von 58 % berichtet [129]. Im 5-Jahres-Follow-up der CheckMate 067 Studie wurden OS-Raten von 52 % erzielt [131]. Ihnen entsprechen die OS Raten von 56 % bzw. 56,9 % bei Mason et al. (2020) und Takahasi et al. (2020) [120, 124]. Bei Parakh et al. (2019) wurde in der gesamten Kohorte ein medianes OS von 17,4 Monaten erreicht (95 % KI, 7,1-n.r.); bei den mit Anti-PD-1-Therapie vorbehandelten Patient*innen betrug es jedoch nur 7,3 Monate ($p = 0,06$) [123].

In CheckMate 067 war die Kombinationstherapie mit einer ORR von 57,6 % den Monotherapien im Hinblick auf die Wirksamkeit deutlich überlegen. In CheckMate 069 betrug die ORR bei den BRAFWT 61 % und bei den BRAF positiven Patient*innen 52 %. Sie lag aber auch hier deutlich über dem Ansprechen in der Monotherapiekohorte. Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass Patient*innen mit BRAF positivem MM oder PD-L1-negativen Tumoren von einer Kombinationstherapie stärker profitierten als von einer PD-1-Monotherapie, wobei einschränkend festgehalten werden muss, dass die Studie nur für den statistischen Vergleich von NIVO+IPI mit IPI ausgelegt war [12, 88, 129].

Asher et al. (2020) berichten für die Gruppe der behandlungsnaiven Patient*innen ebenfalls eine ORR von 61 %. Dieses Ansprechen war zudem langanhaltend. Von den bereits Vorbehandelten sprach dagegen nur ein Viertel auf die Therapie an [116]. Ähnliche Werte zeigen sich bei Mason et al. (2020) mit einer ORR von 57 % bei den therapienaiven Patient*innen. Das Ansprechen in der Gesamtpopulation war mit 41 % jedoch niedriger als in der RCT, was von den Autor*innen mit den ungünstigen Baseline-Charakteristika der Patient*innen begründet wird. In dieser Studie waren mit einer ORR von 21 % die mit BRAF/MEK Inhibitoren vorbehandelten Patient*innen die schlechteste Gruppe. Bei den therapienaiven Patient*innen profitierte hingegen die Gruppe mit BRAF positiven Patient*innen stärker als die vom BRAFWT [120].

Vergleichbare Unterschiede in den Subpopulationen zeigen sich auch bei Takahasi et al. (2020), allerdings mit niedrigeren Ansprechraten, wobei bei Patient*innen, die in Erstlinie mit BRAF/MEK-Inhibitoren vorbehandelt waren, kein Ansprechen festgestellt werden konnte (ORR 0 %) [124]. Gegensätzliche Tendenzen berichten hingegen Parakh et al. (2019), bei denen die therapienaiven Patient*innen mit einer ORR von 24 % am schlechtesten abschnitten. Hier erreichten die zuvor mit ICI behandelten Patient*innen mit einer ORR von 33 % die besten Werte [123].

Das mediane PFS betrug in CheckMate 067 11,5 Monate und in CheckMate 069 in der Gruppe der BRAF positiven Patient*innen 8,9 Monate. In der japanischen Studie betrug das mediane PFS in der Gesamtpopulation 3,3 Monate mit 12 und 18-Monats-PFS-Raten von 28 % bzw. 24 %. Das mediane PFS lag in der Gruppe der therapienaiven Patient*innen hingegen bei 13 Monaten mit 12 und 18-Monats-PFS-Raten von 50,6 % und 31,6 %. Im Unterschied dazu lag es bei den systemisch Vorbehandelten bei nur 2 Monaten [124].

In den Studien von Asher et al. (2020), Mason et al. (2020) und Takahasi et al. (2020) werden für die therapienaiven Gruppen mit 12,2 %, 11 % und 13 % ähnliche Werte bei den PFS-Raten wie in den RCTs berichtet [116, 120, 124].

RCTs:
medianes PFS:
8,9/11,5 M
RWE:
medianes PFS: 3,3 M
Therapienaive: 13 M
1J, 1,5J PFS: 28/24%
Therapienaive:
50,6/31,6%
bei Therapienaiven:
ähnliche PFS
in RCT wie RWE

Tabelle 6-4: Wirksamkeitsergebnisse RCTs vs. Real World, NIVO + IPI Kombi 1L und 2 L

Efficacy Results						
	CheckMate o67	CheckMate o69	Asher et al., 2020	Mason et al., 2020	Parakh et al. 2019	Takahasi et al. 2020
Median Follow-up, month	n.r. (12.2-12.5)	Minimum follow up: 11	12 (1-72)	6.1 (5.8-6.7)	8.7 (0.33-25.9)	6.75 (0.75-20)
ORR (%) 95 % CI (Range)	57.6	BRAFwT: 61 (49-72) BRAF+: 52 (31-73)	48 / 61 / 25 (All / Treatment naïve / Previously treated)	41 / 57 / 21 / 33 (All / Treatment naïve / Prior BRAF therapy / Prior Anti PD-1 therapy)	29 / 33 / 24 (All / Prior ICI therapy / Treatment naïve)	26.3 / 40.7 / 13.3 (All / Treatment naïve / Previously treated)
Responses, n (%)		BRAFwT vs. BRAF+			(All / Prior ICI therapy)	
Complete response	28 (8.9)	16 (22) / 5 (22)	45 (28) / 36 (36) / 9 (15)	14 (9) / 10 (17) / 1 (3) / 3 (5)	3 (7) / 0 (0)	2 (3.5) / 2 / 0 (0)
Partial response	110 (34.8)	28 (39) / 7 (30)	31 (20) / 25 (25) / 6 (10)	48 (32) / 24 (40) / 6 (18) / 16 (28)	9 (21) / 6 (33)	13 (22.8) / 9 / 3
Stable disease	34 (10.8)	9 (12) / 3 (13)	11 (7) / 6 (6) / 5 (8)	14 (9) / 5 (8) / 1 (3) / 8 (14)	11 (26) / 3 (17)	12 (21.1) / 7 / 3
Disease progression	119 (37.7)	10 (14) / 5 (22)	69 (43) / 29 (29) / 40 (67)	75 (49) / 20 (33) / 25 (76) / 30 (53)	NR	30 (52.6) / 9 / 10
Not evaluable / Unknown	25 (7.9)	9 (12) / 3 (13)	3 (2) / 3 (3) / 0 (0)	1 (1) / 1 (2) / 0 (0) / 0 (0)	3 (7) / 1 (5)	
Median OS, month 95 % CI (Range)	n.r.	n.r. / n.r.	n.r. / 6.1 (Treatment naïve / Previously treated)	13.8 (8.0-n.r.) / 14.2 (8.0-n.r.) / 3.6 (1.6-n.r.) / 9.6 (7.8-n.r.)	17.4 (7.1-n.r.) / 7.3 (p=0.06)	14 (6-22) / n.r. / 6.3 (2.5-10)
OS Rates (%) at 12 month 95 % CI (Range)			76 (66-83) / 37 % (24-49)	56 (46-69) / 65 (49-86) / 41 (26-65) / NR		56.9 / 76.7 / 36.4
Median PFS, month 95 % CI (Range)	11.5	n.r. / 8.9 (2.8-not evaluable)	12.2 / 2.6 (Treatment naïve / Previously treated)	4.0 (3.0-6.0) / 11.0 (6.0-n.r.) / 2.0 (1.4-3.6) / 4.0 (2.8-n.r.)	6.2 / 4.9 (p=0.20)	3.3 (2.3-4.2) / 13 (1-25) / 2 (1.3-2.7)

NR = Not reported; n.r. = not reached

Unterschiede in PFS je nach Therapie der Vorbehandlung PFS 2-14,2 M

Bei Mason et al. erreichten BRAFpositive Patient*innen, die in Erstlinie mit BRAF/MEK-Inhibitoren behandelt waren, ein medianes PFS von 2,0 Monaten (95 % KI, 1,4-4,6). Bei den BRAFpositiven Patient*innen, die in Erstlinie eine Immuntherapie erhalten hatten, betrug das mediane PFS 14,2 Monate (95 % KI, n.r.-n.r.). Patient*innen, bei denen die Erstlinien-PD1-Monotherapie versagt hatte und die eine Zweitlinien-Kombination erhielten, erzielten ein medianes PFS von 4,6 Monaten (95 %-KI, 2,7-n.r.) [120]. Bei Parakh et al. (2019) wurden deutlich niedrigere Werte von 6,2 Monaten für die Gesamtgruppe bzw. 4,9 Monaten für die mit ICI vorbehandelten Patient*innen erreicht [123].

RWE: Vorbehandelte deutlich schlechtere Ergebnisse als Therapienaive, Differenzierung auch nach Art der Vortherapie

Insgesamt schneiden die bereits vorbehandelten Patient*innen in den hier betrachteten Real World Studien mit Blick auf das Ansprechen deutlich schlechter ab als diejenigen, die die Kombitherapie in Erstlinie erhielten. Bei Mason et al. (2020), welche die Ergebnisse auch nach der Art der Vortherapie differenzieren, wird zudem deutlich, dass Patient*innen, die zuerst mit BRAF/MEK Inhibitoren behandelt wurden, schlechtere Resultate erzielten als diejenigen, die zunächst ICI erhalten hatten [120].

Takahasi et al. (2020) konnten aufzeigen, dass die Ansprechrate bei denen, die zuerst mit einem einzelnen Checkpoint-Inhibitor und anschließend mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, höher war als bei denen, die zuvor eine andere systemische Therapie erhalten hatten [124].

**ORR höher wenn
zuerst einzelner CI und
anschließend Kombi**

6.4.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten in den RCTs bei 81,1 % (CheckMate 067) resp. 86,0 % (CheckMate 069) auf. Behandlungsbedürftige AEs vom Grad 3 oder 4 zeigten 55 % (CheckMate 067) resp. 51 % (CheckMate 069) der Patient*innen. Häufig waren Hautreaktionen, endokrine Störungen, gastrointestinale und hepatische Reaktionen zu beobachten. Die Toxizität der Kombination aus NIVO und IPI spiegelt sich auch in den Real World Studien wider. Unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades traten bei 90 % [116] resp. 67 % [120], resp. 88 % [123] resp. 86 % [124] der Patient*innen auf. Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 zeigten 60 % [116], resp. 38 % [120], resp. 54 % [123] resp. 56,1 % [124] der Patient*innen.

**RCTs:
AE 81,1-86%
AEs (Grad 3/4) 51-55%**

**RWE:
AE 67-90%
AEs (Grad 3/4) 38-60%**

Die Toxizitätsraten unterschieden sich bei Mason et al. (2020) ebenfalls nach Therapielinie. Die Rate unerwünschter Nebenwirkungen war bei den therapienaiven Patient*innen höher als bei den vorbehandelten (78 % vs. 60 %); es traten in dieser Gruppe auch häufiger AEs vom Grad 3-4 auf (47 % vs. 26 %) [120]. Diese Tendenz wurde von der japanischen Studie nicht bestätigt, da sich kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von AEs Grad ≥ 3 zwischen Erst- oder Folgelinie feststellen ließ. In den Real World Studien wurden ebenfalls häufig gastrointestinale, hepatotoxische und dermatotoxische Reaktionen beobachtet. Insgesamt stimmen die Sicherheitsergebnisse der Real World Studien mit denen der zulassungsrelevanten RCTs überein [124].

**bei Therapienaiven vs.
Vorbehandelten
häufigere AEs in
1 RWE Studie
78% vs. 60%
AE (Grad 3/4)
47% vs. 26%
nicht aber in anderer
Studie**

Auffällig ist die hohe Anzahl behandlungsbedingter Todesfälle. Von den insgesamt 8 Todesfällen wurden drei in CheckMate 067, vier in der Studie von Asher et al. (2020) und einer in der Studie von Mason et al. (2020) berichtet [116, 120].

**8 Todesfälle:
3 in RCT vs. 5 in RWE**

7 Diskussion

Das MM ist ein bösartiger, aggressiver, früh zur Metastasenbildung neigender Tumor. Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren und fernmetastasierten Stadium war die Prognose bis vor einigen Jahren ungünstig. Es standen bei mäßigem Ansprechen und geringem Überlebensvorteil allein Zytostatika wie DTIC zur Behandlung zur Verfügung. Dies hat sich durch die Entwicklung neuer Therapieansätze geändert. Als Meilenstein gilt der Einsatz von PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, die die Funktion von T-Zellen verbessern und so eine Zerstörung der Tumorzellen durch das Immunsystem bewirken. Obwohl in den klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass NIVO das OS und PFS bei Patient*innen mit MM verbessert, gibt es nur wenige zusammenfassende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in der Praxis unter Alltagsbedingungen.

Prognose für MM früher ungünstig: es standen nur Zytostatika zur Verfügung

PD-1/L-1-CI als Meilenstein: NIVO verbessert OS und PFS, wenige Daten zur Anwendung unter Alltagsbedingungen

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Interpretation

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel dieser Arbeit, im Rahmen eines Systematischen Reviews die Real World Evidenz von NIVO für die Behandlung beim MM zu evaluieren und diese der Evidenz der Zulassungsstudien vergleichend gegenüberzustellen. Es wurden zehn Publikationen mit 1.425 Patient*innen in den Systematischen Review eingeschlossen und bewertet. Bei den eingeschlossenen Real World Studien handelte es sich ausschließlich um unkontrollierte Beobachtungsstudien. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Arbeiten beschäftigte sich mit der Anwendung der Kombinationstherapie aus NIVO plus IPI in der realen Umgebung, wobei dieses zahlenmäßige Übergewicht vielleicht als Hinweis auf die reale Verordnungspraxis interpretiert werden kann.

SR: Evaluation von RWE und Vergleich mit RCTs

10 Publikationen mit 1.425 Pts bewertet

Mehrzahl: NIVO+IPI zur Anwendung in der Praxis

In den Real World Studien findet sich eine Patient*innenpopulation mit fortgeschrittenem MM, die sich in ihren Charakteristika oft von der der klinischen Studien unterscheidet. So nahmen an den klinischen Studien ausschließlich erwachsene Patient*innen (≥ 18) Jahre in einem guten Allgemeinzustand, mit einer histologisch bestätigten und messbaren Erkrankung gemäß RECIST und verfügbarem Tumorgewebe teil. Patient*innen mit einem schlechteren Leistungsstatus bei einem ECOG PS ≥ 2 , mit aktiven oder vermuteten Autoimmunerkrankungen, okulärem Melanom, aktiven Hirnmetastasen, bekannter HIV Infektion oder AIDS sowie unter systemischer Therapie wurden ausgeschlossen.

RWE-Populationen unterscheiden sich oft von jenen aus RCTs hinsichtlich Alter, Allgemeinzustand, Metastasierung, Vorbehandlungen etc.

In den Real World Studien präsentierte sich eine im Schnitt ältere Population als in den RCTs. Bei Board et al. (2021) waren die 70-79jährigen mit 29 % die größte Patient*innengruppe [117]. Bisweilen wurden jedoch auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen [116, 117]. Zwar war bei den meisten Real World Studien analog zu den RCTs die Mehrheit der Teilnehmer*innen männlich; in den beiden japanischen Studien von Takahashi et al. (2020) und Namikawa et al. (2020) waren jedoch mehr Frauen als Männer vertreten [122, 124].

RWE-Populationen im Schnitt älter als in RCTs, sowie höherer Frauenanteil als in RCTs

RWE: Krankheit fortgeschrittener, auch Pts in schlechterem Zustand, etc. eingeschlossen

Zudem präsentierte sich in allen Real World Studien die Krankheit in einem fortgeschrittenen metastasierten Stadium mit hoher Krankheitslast. Es wurden auch Patient*innen mit aktiven Hirnmetastasen, klinischer Krankheitsprogression, mukosalem, akralem und okulärem Melanom, unbekanntem Primärtumor, Metastasen an mehreren Organen, einem ECOG PS von ≥ 2 und anderen schlechten prognostischen Faktoren eingeschlossen. Auch mehrfach vorbehandelte Patient*innen und solche, bei denen es unter der Vortherapie zu unerwünschten Ereignissen gekommen war, wurden eingeschlossen.

stets schlechtere Ergebnisse dieser Gruppe

Gan et al. (2021), die die Ergebnisse von Patient*innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die mit immunonkologischen Erstlinienpräparaten behandelt wurden und die Kriterien für die Teilnahme an klinischen Studien nicht erfüllten, untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass diese Gruppe im Vergleich stets schlechtere Ergebnisse erzielte [17]. Ebenso weisen Chari et al. (2020) und Sam et al. (2018) darauf hin, dass eine Übertragung von RCT-Wirksamkeitsergebnissen auf Patient*innen, die in der Routineversorgung behandelt werden und deren Charakteristika in diesen Studien nicht repräsentiert sind, zu schlechteren Ergebnissen in der realisierten Wirksamkeit führen kann. Vor diesem Hintergrund plädieren sie für eine Revision der Zulassungskriterien für klinische Studien, unter anderem durch die Einbeziehung von Ausgangsdaten zu Komorbiditäten und anderen ungünstigen Faktoren [132, 133]. Künftige Forschungen sollten daher auch prospektive pragmatische Wirksamkeitsstudien mit breiten Einschlusskriterien und minimalen Ausschlusskriterien umfassen, die auch Teilnehmer*innen einschließen, die eine reale Bevölkerung besser widerspiegeln.

Übertragung von RCT-Ergebnissen auf Routineversorgung kann zu schlechteren Ergebnissen führen

Plädoyer für Revision der Zulassungskriterien

RWE mit tlw. niedrigeren Werten in ORR, OS, PFS bei Wirksamkeit Sicherheit bestätigt

Die in diesen Review eingeschlossenen Real World Studien erreichen, was das Ansprechen, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben betrifft, teils niedrigere Werte als die zulassungsrelevanten RCTs. Dennoch bestätigen sie die aus den pivotalen Trials berichteten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von NIVO bei Patient*innen mit fortgeschrittenem MM auch in der realen klinischen Praxis, wobei die Kombination aus NIVO plus IPI in der Real World Anwendung in Erstlinie die höchsten objektiven Ansprechraten erzielte.

höchstes ORR: NIVO+IPI in RWE

häufigere Nebenwirkungen erfordern sorgfältige Pts- Auswahl

Diese Effektivität sollte in der Praxis jedoch mit den Risiken für die häufiger auftretenden Nebenwirkungen abgewogen werden, was nicht zuletzt eine sorgfältige Auswahl der Patient*innen erfordert [110, 117]. Ein in den Real World Studien bisweilen zu beobachtendes längeres PFS könnte, so Monestier et al. (2021), ebenso wie die mitunter höhere Zahl an Patient*innen mit einer CR auf die längere Beobachtungszeit der Real World Studien zurückgeführt werden [121]. Die lange Nachbeobachtungszeit belege aber auch das langfristige Ansprechen auf die Behandlung.

längeres PFS durch mehr Pts und längere Nachbeobachtung

keine signifikante Zunahme an AEs in RWE, häufigste AE: dermatologische, gastrointestinale, endokrine, hepatische, renale, pulmonale Toxizitäten

Checkpoint-Inhibitoren wie NIVO können eine Reihe von Nebenwirkungen hervorrufen. Neben eher unspezifischen Symptomen wie Fatigue werden oft unerwünschte Ereignisse beobachtet, die durch die Immunantwort bedingt sind. Im Vergleich mit den Zulassungsstudien zeigte sich in den Real World Studien keine signifikante Zunahme an unerwünschten Ereignissen. Wie in den RCTs waren die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse dermatologische, gastrointestinale, endokrine, hepatische, renale und pulmonale Toxizitäten.

Tabelle 7-1: Übersicht der Wirksamkeitsergebnisse aller eingeschlossenen Real World Studien

Author	Intervention	ORR (%)	Median OS, month	Median PFS, month
Board et al. (2021)	NIVO Mono 1L	NR	3-year OS: 51 %	NR
Yamazaki et al. (2019)	NIVO Mono 1L	34.8	32.9	5.9
Bocquet-Tremoureaux et al. (2019)	NIVO Mono 1L and 2L	33.3	n.r.	13
Monestier et al. (2021)	NIVO Mono 1L and 2L	31.6	14.1	4.9 (1L) / 3.2 (≥ 2L)
Board et al. (2021)	NIVO + IPI 1L	NR	NR	NR
Luke et al. (2019)	NIVO + IPI 1L	48.8	n.r.	NR
Namikawa et al. (2020)	NIVO + IPI 1L	43.3	n.r.	n.r.
Asher et al. (2020)	NIVO + IPI 1L and 2L (All / Treatment naïve / Prior treated) resp. (Treatment naïve / Prior treated)	48 / 61 / 25	n.r. / 6.1	12.2 / 2.6
Mason et al. (2020)	NIVO + IPI 1L and 2L (All / Treatment naïve / Prior BRAF / Prior Anti PD-1 therapy)	41 / 57 / 21 / 33	13.8 / 14.2 / 3.6 / 9.6	4.0 / 11.0 / 2.0 / 4.0
Parakh et al. (2019)	NIVO + IPI 1L and 2L (All / Prior ICI therapy / Treatment naïve) resp. (All / Prior ICI therapy)	29 / 33 / 24	17.4 / 7.3	6.2 / 4.9
Takahasi et al. (2020)	NIVO + IPI 1L and 2L (All / Treatment naïve / Prior treated)	26.3 / 40.7 / 13.3	14 / n.r. / 6.3	3.3 / 13 / 2.0

NR = Not reported; n.r. = not reached

Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 bis 4 erforderten häufiger Kortikosteroide zur Symptomkontrolle und waren sehr oft mit einem Therapieabbruch verbunden. Vor diesem Hintergrund erscheint das Management von Nebenwirkungen in der realen Praxis bedeutsam, damit unerwünschte Ereignisse frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden können. Die bei Board et al. (2021) berichteten niedrigeren 30-Tage-Mortalitätsraten unter Kombinationstherapie könnten vielleicht auf ein in der Klinik bereits effektiv praktiziertes Nebenwirkungsmanagement ebenso hindeuten wie die im Vergleich mit den RCTs nicht signifikant erhöhten Raten unerwünschter Ereignisse vom Grad 5 [117].

In der Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der realen klinischen Anwendung mit denen der zulassungsrelevanten RCTs ergab sich eine über die verschiedenen Therapielinien hinweg gute Übereinstimmung der für die Real World Studien evaluierten Werte zur Wirksamkeit und Sicherheit mit denen der klinischen Studien. Die dennoch niedrigeren Ansprechraten werden von den Autor*innen übereinstimmend mit den vorgenannten ungünstigeren Ausgangscharakteristika der realen Population begründet. Im Ergebnis dieses Reviews wird darüber hinaus deutlich, dass eine Verordnung von NIVO sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit IPI in der Erstlinie mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein scheint, und dass bei einer Verordnung in Zweit- oder Folgelinie die Ergebnisse von der Art der Vortherapie sowie von weiteren prognostischen Faktoren wie dem BRAF-Mutationsstatus abhängen können. Vor diesem Hintergrund erscheint die Entwicklung von kritisch validierten prädiktiven Biomarkern für die Immuntherapie notwendig, um eine bessere Stratifizierung von Patient*innen zu ermöglichen, um den Therapienutzen zu optimieren, das Risiko von unerwünschten Ereignissen zu minimieren und Kombinationsansätze zu optimieren [134].

AEs (Grad 3/4) sehr oft mit Therapieabbruch verbunden

evtl. bereits gutes Nebenwirkungsmanagement in klinischer Praxis

generelle Übereinstimmungen zu Wirksamkeit und Sicherheit zwischen RWE und RCTs

niedrigere ORR mit Population erklärt

NIVO: Mono+Kombi in Erstlinie mit besseren Outcomes

Zweit-/Folgelinie von Vortherapie oder BRAF-Status abhängig

mögliche Biomarker bereits untersucht; keine ausreichende Sensitivität und Spezifität

Zwar wurden bereits eine Reihe möglicher Biomarker untersucht, die aber alle, für sich allein verwendet, keine ausreichende Sensitivität und Spezifität aufwiesen [134]. Hier sind weitere Forschungen notwendig [11-14].

7.2 Limitationen

nur unkontrollierte Beobachtungsstudien, Mehrzahl retrospektiv

hohes RoB Störfaktoren nicht ausgeschlossen

keine GRADE-Bewertung der Evidenz

RWE-Studien enthalten nicht alle Variablen und weisen kleinere Stichprobengrößen auf

Vergleich von RWE und RCTs bietet wertvolle Informationen für Einsatz von NIVO in realer, klinischer Anwendung

Der vorliegende Systematische Review hat mehrere Einschränkungen. So wurden ausschließlich Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe eingeschlossen. Bei der Mehrzahl dieser Studien ist das Studiendesign zudem retrospektiv. Beides ist mit einem hohen inhärenten Verzerrungsrisiko verbunden. Daher müssen die Ergebnisse dieses Reviews vorsichtig interpretiert werden. Es können keine kausalen Zusammenhänge gezogen werden, da es nicht möglich war, Störfaktoren auszuschließen. Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ist, dass aufgrund des Verzerrungspotenzials und der per se niedrigen Evidenz der eingeschlossenen Studien auf eine Bewertung der Qualität der Evidenz sowie die Einstufung der Empfehlungen nach dem GRADE-Ansatz verzichtet wurde.

Nachteilig ist auch, dass die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Real World Daten in vielen Fällen für andere als Forschungszwecke erhoben wurden und daher nicht zwingend alle interessierenden Variablen enthalten müssen. Zudem ist es möglich, dass Variablen anders definiert oder kategorisiert wurden, als es für den Forschungszweck nötig gewesen wäre. Als einschränkend können weiterhin die im Vergleich zu den zulassungsrelevanten RCTs kleinen Stichprobengrößen bei einigen Real World Studien angeführt werden.

Andererseits ist die hier vorliegende Übersichtsarbeit der wohl erste Versuch, im Rahmen eines systematischen Reviews die Evidenz der Zulassungsstudien mit der aus Real World Studien zu kontrastieren. Trotz der vorgenannten Limitationen kann dieser Review wertvolle Informationen über den Einsatz von NIVO in der realen klinischen Umgebung geben. Schließlich ist die systematische Literaturrecherche sowie unabhängige Bewertung der Ergebnisse eine der Stärken dieser Arbeit. Auch wenn die Suche in den Datenbanken einen umfassenden Überblick über die Studien zum Thema gewährte und Publikationsbias vorbeugte, ist es möglich, dass einige einschlägige Arbeiten nicht identifiziert werden konnten.

8 Fazit

Das MM ist ein bösartiger, aggressiver, früh zur Metastasenbildung neigender Tumor. Beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren und fernmetastasierten Stadium war die Prognose bis vor einigen Jahren ungünstig. Dies hat sich durch die Entwicklung neuer Therapieansätze geändert. Als Meilenstein gilt der Einsatz von PD-1-/PD-L1-Checkpoint-Inhibitoren, die die Funktion von T-Zellen verbessern und so eine Zerstörung der Tumorzellen durch das Immunsystem bewirken. Obwohl in den klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass NIVO das OS, die ORR und das PFS bei Patient*innen mit MM verbessert, liegen nur wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit in der realen Anwendung vor.

In dieser systematischen Übersichtsarbeit bestätigen die Ergebnisse aus zehn eingeschlossenen Real World Beobachtungsstudien die Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO in der realen klinischen Umgebung. Wenngleich Beobachtungsstudien zu den schwächeren Studiendesigns zählen, sind sie mitunter die einzige verfügbare Evidenz. Trotz der Einschränkungen, die vor allem das Design der eingeschlossenen Studien mit sich bringt, kann dieser Review wichtige Informationen über den Einsatz von NIVO in der realen klinischen Anwendung bieten, die als Ergänzung zu den Daten der RCTs gesehen werden können.

**MM-Prognose
früher ungünstiger**

**PD-1/L-1-CI-Einsatz
als Meilenstein**

**NIVO verbessert OS,
ORR, PFS, wenige
Daten zu realer
Anwendung**

**RWE: Bestätigung der
Wirksamkeit und
Sicherheit von NIVO in
realer klinischer
Umgebung trotz
Schwächen im
Studiendesign**

9 Referenzen

- [1] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Hautkrebs. 2021 [cited 17.05.2021]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs.html>.
- [2] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Hautkrebs: Definition und Häufigkeit. 2021 [cited 23.07.2021]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs/definition-und-haeufigke/articles/onko-internetportal-basis-informationen-krebs-krebsarten-hautkrebs-malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs-definition-und-haeufigke.html>.
- [3] Krieter M., Schultz E. and Debus D. Das maligne Melanom. MMW - Fortschritte der Medizin. 2019;161(10):42-50. DOI: 10.1007/s15006-019-0018-6 S1.
- [4] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. 2020. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0240LI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
- [5] Korn E. L., Liu P., Lee S., Chapman J., Niedzwiecki D., Suman V., et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-534. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.7837.
- [6] Jin S., Mishra-Kalyani P. and Sridhara R. Unresectable and Metastatic Melanoma of the Skin: Literature Review of Clinical Trials and Efficacy Endpoints Since 2000. Therapeutic innovation & regulatory science. 2019;53(1):59-70. DOI: 10.1177/2168479018769286.
- [7] Ascierto P., Del Vecchio M., Mandalá M., Gogas H., Arance A., Dalle S., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(11):1465-1477. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0.
- [8] Robert C., Long G., Brady B., Dutriaux C., Di Giacomo A., Mortier L., et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(33):3937-3946. DOI: 10.1200/JCO.20.00995.
- [9] Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.-J., Rutkowski P., Lao C. D., et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):9506. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506.
- [10] Siegel R., Miller K. and Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA: a cancer journal for clinicians. 2020;70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [11] Brossart P., Grünwald V. and Ochsenreiter S. Kompendium Internistische Onkologie - eMedpedia. 2021 [cited 12.05.2021]. Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/kompendium-internistische-onkologie/checkpoint-inhibitoren?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-46764-0_54.
- [12] Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J., Cowey C., Lao C., et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. The New England journal of medicine. 2015;373(1):23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1504030.
- [13] Ribas A. Triple therapy for BRAFV600-mutated melanoma. Lancet. 2020;395(10240):1814-1815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31285-X.
- [14] Syn N., Teng M., Mok T. and Soo R. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting. The Lancet Oncology. 2017;18(12):e731-e741. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30607-1.
- [15] Sweis R. and Luke J. Cutting the Brakes: Immunotherapy With PD-1 Inhibitors. Clinical Skin Cancer. 2017;2(1-2):24-31. DOI: 10.1016/j.clsc.2017.09.001.
- [16] Bonita R., Beaglehole R. and Kjellström T. Einführung in die Epidemiologie. 3., korrigierte Auflage ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2013. 312 p.

- [17] Gan C., Stukalin I., Meyers D., Dudani S., Grosjean H., Dolter S., et al. Outcomes of patients with solid tumour malignancies treated with first-line immuno-oncology agents who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *European journal of cancer*. 2021;151:115-125. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.004.
- [18] Hemkens L., Contopoulos-Ioannidis D. and Ioannidis J. Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2016;188(8):E158-E164. DOI: 10.1503/cmaj.150653.
- [19] Lewis J., Kerridge I. and Lipworth W. Use of Real-World Data for the Research, Development, and Evaluation of Oncology Precision Medicines. *JCO Precision Oncology*. 2017(1):1-11. DOI: 10.1200/PO.17.00157.
- [20] Speich B., Niederhäusern B., Schur N., Hemkens L., Fürst T., Bhatnagar N., et al. Systematic review on costs and resource use of randomized clinical trials shows a lack of transparent and comprehensive data. *Journal of clinical epidemiology*. 2018;96:1-11. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.018.
- [21] Makady A., Boer A., Hillege H., Klungel O. and Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017;20(7):858-865. DOI: 10.1016/j.jval.2017.03.008.
- [22] O'Donnell J., Le T., Dobrin R., Higashi M., Pereira A., Wagner S., et al. Evolving use of real-world evidence in the regulatory process: a focus on immuno-oncology treatment and outcomes. *Future oncology (London, England)*. 2021;17(3):333-347. DOI: 10.2217/fon-2020-0591.
- [23] Garrison L., Neumann P., Erickson P., Marshall D. and Mullins C. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2007;10(5):326-335. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00186.x.
- [24] Sherman R., Anderson S., Dal Pan G., Gray G., Gross T., Hunter N., et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *The New England journal of medicine*. 2016;375(23):2293-2297. DOI: 10.1056/NEJMs1609216.
- [25] Gilbers O. Real-World-Data und -Evidenz in der Regulatorik. 2019 [cited 14.06.2021]. Available from: https://www.monitor-versorgungsforschung.de/Abstracts/abstract2019/FDA_Real-World-Evidence_Program.
- [26] Leeneman B., Uyl-de Groot C., Aarts M., van Akkooi A., van den Berkmortel F., van den Eertwegh A., et al. Healthcare Costs of Metastatic Cutaneous Melanoma in the Era of Immunotherapeutic and Targeted Drugs. *Cancers*. 2020;12(4). DOI: 10.3390/cancers12041003.
- [27] Djalali S., Markun S. and Rosemann T. Routinedaten – das ungenutzte Potenzial in der Versorgungsforschung. *Praxis*. 2017;106(7):365-372. DOI: 10.1024/1661-8157/a002630.
- [28] World Health Organization (WHO). Radiation: Ultraviolet (UV) radiation and skin cancer. 2021 [cited 17.05.2021]. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-\(uv\)-radiation-and-skin-cancer](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/radiation-ultraviolet-(uv)-radiation-and-skin-cancer).
- [29] Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., et al. *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI*. Lyon2021.
- [30] Karimkhani C., Green A., Nijsten T., Weinstock M., Dellavalle R., Naghavi M., et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *The British journal of dermatology*. 2017;177(1):134-140. DOI: 10.1111/bjd.15510.
- [31] Schadendorf D., van Akkooi A., Berking C., Griewank K., Gutzmer R., Hauschild A., et al. Melanoma. *The Lancet*. 2018;392(10151):971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9.
- [32] Katalinic A., Eisemann N. and Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2015;112(38):629-634. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0629.

- [33] Statistik Austria. Haut. 2021 [cited 17.05.2021]. Available from: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/haut/index.html.
- [34] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: 2019. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.
- [35] Heußner P., Telzerow E. and Hiddemann W. Junge Erwachsene mit Krebserkrankungen: Voll im Leben und schon ausgebremst. Deutsches Ärzteblatt Online. 2016(113(6)). DOI: 10.3238/PersOnko/2016.02.12.06.
- [36] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Das Maligne Melanom: „Schwarzer Hautkrebs“. 2021 [cited 22.05.2021]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hautkrebs/malignes-melanom-schwarzer-hautkrebs.html>.
- [37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo®). 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-887/2015-07-10_Modul1_Nivolumab.pdf.
- [38] Tüting T. Malignes Melanom. 2015 [cited 16.11.2015]. Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medicin/malignes-melanom?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_505.
- [39] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs. 2021. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventationsleitlinie_1.1/Version_2/LL_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_Langversion_2.0.pdf.
- [40] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Krebs - Malignes Melanom der Haut. 2021 [cited 17.05.2021]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html.
- [41] Davies H., Bignell G., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417(6892):949-954. DOI: 10.1038/nature00766.
- [42] Heppt M. Pathogenese, Behandlung und Prognose des Melanoms in der Ära neuer Therapieoptionen [Kumulative Habilitationsschrift]. München: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2020. Available from: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/26993/1/Heppt_Markus.pdf.
- [43] Loewe R. Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg. Spectrum Onkologie. 2014(5):64-65.
- [44] The Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell. 2015;161(7):1681-1696. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
- [45] Zaremba A., Zimmer L., Griewank K., Ugurel S., Roesch A., Schadendorf D., et al. Malignes Melanom. Der Onkologe. 2020;1-7. DOI: 10.1007/s00761-020-00762-1.
- [46] Crowson A. and Magro C. Biopsy interpretation of the skin. Second edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. 675 p.
- [47] Friedrich S. Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. Der Onkologe. 2018;24(6):447-452. DOI: 10.1007/s00761-018-0384.
- [48] Reed R. New concepts in surgical pathology of the skin. New York: Wiley; 1976.
- [49] Stojkovic-Filipovic J. and Kittler H. Dermatoskopie amelanotischer und hypomelanotischer Melanome. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2014;12(6):467-472. DOI: 10.1111/ddg.12368_suppl.
- [50] Gershenwald J., Scolyer R., Hess K., Sondak V., Long G., Ross M., et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):472-492. DOI: 10.3322/caac.21409.

- [51] Portelli F., Galli F., Cattaneo L., Cossa M., Giorgi V., Forte G., et al. The prognostic impact of the extent of ulceration in patients with clinical stage I-II melanoma: a multicentre study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). *The British journal of dermatology*. 2021;184(2):281-288. DOI: 10.1111/bjd.19120.
- [52] Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J., Rutkowski P., Lao C., et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(16):1535-1546. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
- [53] Persa O. and Mauch C. Was ist neu bei der Diagnostik und Therapie des malignen Melanoms? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2020;145(24):1754-1756. DOI: 10.1055/a-1012-2972.
- [54] Clark W., From L., Bernardino E. and Mihm M. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer research*. 1969;29(3):705-727.
- [55] Hübner J. *Onkologie interdisziplinär*. Stuttgart: Schattauer; 2014. XXVI, 517 S p.
- [56] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul3A_Nivolumab. 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf.
- [57] Ives N., Suci S., Eggermont A., Kirkwood J., Lorigan P., Markovic S., et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *European journal of cancer*. 2017;82:171-183. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.006.
- [58] Kiecker F., Poch G. and Farmer K. Läsionale Therapieoptionen beim malignen Melanom. *Der Onkologe*. 2018;24(6):464-471. DOI: 10.1007/s00761-018-0371-6.
- [59] Lodde G., Zimmer L., Livingstone E., Schadendorf D. and Ugurel S. Malignes Melanom. *Der Pathologe*. 2020;41(3):281-292. DOI: 10.1007/s00292-020-00776-x.
- [60] El Rassy E., Farhat F. and Kattan J. The forgotten role of adjuvant immune checkpoint inhibitors in preventing melanoma brain metastasis. *Immunotherapy*. 2018;10(15):1289-1291. DOI: 10.2217/imt-2018-0108.
- [61] Serrone L., Zeuli M., Sega F. and Cognetti F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2000;19(1):21-34.
- [62] Gutzmer R. Malignes Melanom: Durchbruch in der Therapie. 2014 [cited 09.06.2021]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/163355/Malignes-Melanom-Durchbruch-in-der-Therapie>.
- [63] Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Immuntherapie gegen Krebs: Impfungen, Antikörper, neue Wirkstoffe. 2017 [cited 01.08.2017]. Available from: <https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/immuntherapie/impfen-gegen-krebs.php>.
- [64] International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer fact sheets. 2021. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>.
- [65] Kandel M., Allayous C., Dalle S., Mortier L., Dalac S., Dutriaux C., et al. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;105:33-40. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.026.
- [66] American Cancer Society. Preventing Melanoma. Can Melanoma Be Prevented? : 2021. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html>.
- [67] Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Sonnenschutz – Was hilft wirklich? : 2021 [cited 12.07.2021]. Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/sonne-und-freizeit/sonnenschutz.html>.
- [68] World Health Organization (WHO). Artificial Tanning Devices. Geneva: World Health Organization, 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255695/9789241512596-eng.pdf?sequence=1>.
- [69] Berwick M., Erdei E. and Hay J. Melanoma epidemiology and public health. *Dermatologic clinics*. 2009;27(2):205-214, viii. DOI: 10.1016/j.det.2008.12.002.
- [70] Sinus Institut. 2 von 5 Deutschen haben Angst vor Hautkrebs. 2021 [cited 12.07.2021]. Available from: <https://www.sinus-institut.de/media-center/presse/sonnenschutz-studie-hautkrebs>.

- [71] Statista. Verwendungshäufigkeit Sonnenschutzmittel und Sonnencreme in Deutschland 2018 | Statista. 2021 [cited 12.07.2021]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/181240/umfrage/haeufigkeit-verwendung-von-sonnenschutzmitteln-und-sonnencreme/#statisticContainer>.
- [72] Breitzkreuz J. and Zahn T. Steigende Hautkrebsprävalenz bei geringer Inanspruchnahme von Hautkrebscreening. *Monitor Versorgungsforschung*. 2018;2018(04):47-52. DOI: 10.24945/MVF.04.18.1866-0533.2090.
- [73] Dreher C. and Bickelhaupt S. Früherkennung und Screening für die onkologische Prävention. *Der Onkologe*. 2020;26(1):4-13. DOI: 10.1007/s00761-019-00686-5.
- [74] Marks R. Prevention and control of melanoma: the public health approach. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1996;46(4):199-216. DOI: 10.3322/canjclin.46.4.199.
- [75] Zura R., Irwin D. E., Mack C. D., Aldridge M. L. and Mackowiak J. I. Real-World Evidence: A Primer. *Journal of orthopaedic trauma*. 2021;35(Suppl 1):S1-S5. DOI: 10.1097/BOT.0000000000002037.
- [76] Heinzerling L., Toni E., Schett G., Hunderfoan G. and Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2019;116(8):119-126. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0119.
- [77] Hofmann L., Forschner A., Loquai C., Goldinger S., Zimmer L., Ugurel S., et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;60:190-209. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.025.
- [78] Zimmer L., Goldinger S. M., Hofmann L., Loquai C., Ugurel S., Thomas I., et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2016;60:210-225. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.024.
- [79] Abbas A., Lichtman A. and Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 10th edition ed. Philadelphia PA: Elsevier Health Sciences Division; 2021. 565 p.
- [80] Ribas A. and Wolchok J. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060.
- [81] Terheyden P., Krackhardt A. and Eigentler T. The Systemic Treatment of Melanoma. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2019;116(29-30):497-504. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0497.
- [82] Sznol M., Powderly J., Smith D., Brahmer J., Drake C., McDermott D., et al. Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (Anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):2506. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2506.
- [83] FDA Approves Opdivo (nivolumab) for Advanced Melanoma. 2014 [cited 19.06.2021]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-opdivo-nivolumab-advanced-melanoma-4133.html>.
- [84] Robert C., Long G., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(4):320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082.
- [85] Weber J., D'Angelo S., Minor D., Hodi F., Gutzmer R., Neyns B., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-384. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8.
- [86] Bristol-Myers Squibb. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma. 2015 [cited 29.06.2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02388906>.
- [87] Bristol-Myers Squibb. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab vs Ipilimumab Alone in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2013 [cited 01.06.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927419>.

- [88] Postow M., Chesney J., Pavlick A., Robert C., Grossmann K., McDermott D. F., et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2006-2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428.
- [89] Nallamothu B., Hayward R. and Bates E. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation*. 2008;118(12):1294-1303. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703579.
- [90] Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H., Arance A., Cowey C., et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1824-1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
- [91] RECIST Working group. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. 2021 [cited 17.07.2021]. Available from: <https://recist.eortc.org/>.
- [92] Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012 [cited 11.09.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721772>.
- [93] Bristol-Myers Squibb. A Randomized Open-Label Phase 3 Trial of BMS-936558 (Nivolumab) Versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy. 2012 [cited 11.09.2020]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746>.
- [94] Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte (SGV). Glossar. 2021 [cited 14.08.2021]. Available from: <https://www.vertrauensaeerzte.ch/expertcom/oluooncology/glossar.html>.
- [95] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V) § 3 Begriffsbestimmungen. 2021 [cited 20.08.2021]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/_3.html.
- [96] Larkin J., Minor D., D'Angelo S., Neyns B., Smylie M., Miller W., et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4):383-390. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8023.
- [97] Long G., Atkinson V., Ascierto P., Robert C., Hassel J., Rutkowski P., et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(10):1940-1946. DOI: 10.1093/annonc/mdw265.
- [98] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nivolumab (melanoma): Addendum to Commission A16-35. Germany: 2016. Available from: https://www.iqwig.de/download/A16-68_Nivolumab_Addendum-zum-Auftrag-A16-35.pdf.
- [99] Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA). Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma. 2015 DSD 50. Available from: https://eprints.hta.lbg.ac.at/1051/1/DSD_HSO_Nr.50.pdf.
- [100] Turajlic S., Gore M. and Larkin J. First report of overall survival for ipilimumab plus nivolumab from the phase III Checkmate 067 study in advanced melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(3):542-543. DOI: 10.1093/annonc/mdy020.
- [101] Schadendorf D., Larkin J., Wolchok J., Hodi F., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;82:80-91. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.031.
- [102] Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J. J., Cowey C. L., et al. Efficacy and safety results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) alone or combined with ipilimumab (IPI) versus IPI alone in treatment-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(18_suppl):LBA1-LBA1. DOI: 10.1200/jco.2015.33.18_suppl.lba1.
- [103] Eggermont A., Chiarion-Sileni V., Grob J., Dummer R., Wolchok J., Schmidt H., et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a

- randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):522-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
- [104] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A18-53 - Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. 2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/a18-53_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf?rev=184876Y3.
- [105] Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas H. J., Arance A. M., Cowey C. L., et al. Supplementary Appendix to Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(19):1824-1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
- [106] Bristol-Myers Squibb Receives FDA Approval for Opdivo (nivolumab) as Adjuvant Therapy in Patients with Completely Resected Melanoma with Lymph Node Involvement or Metastatic Disease. 2017 [cited 29.06.2021]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/bristol-myers-squibb-receives-fda-approval-opdivo-nivolumab-adjuvant-therapy-patients-completely-4682.html>.
- [107] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab(Melanom, adjuvante Therapie). 2018. Available from: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/nivolumab/nivolumab-melanom-adjuvante-therapie-dgho-stellungnahme-20181224.pdf>.
- [108] National Cancer Institute (NCI) and Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Melanoma of the Skin - Cancer Stat Facts. 2021 [cited 15.04.2021]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
- [109] Wang P.-F., Chen Y., Song S., Wang T., Ji W., Li S., et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:730. DOI: 10.3389/fphar.2017.00730.
- [110] Kähler K, Hassel J, Heinzerling L, Loquai C, Thoms K, Ugurel S, et al. Nebenwirkungsmanagement bei Immun-Checkpoint-Blockade durch CTLA-4- und PD-1-Antikörper beim metastasierten Melanom - ein Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2020;18(6):582-609. DOI: 10.1111/ddg.14128_g.
- [111] Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M., et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*: Wiley; 2019.
- [112] Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- [113] Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal Checklist for Case Series. 2016 [cited 31.07.2021]. Available from: <https://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about>.
- [114] Cochrane Deutschland and AWMF. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien. 2016. Available from: https://www.cochrane.de/sites/cochrane.de/files/public/uploads/manual_biasbewertung.pdf.
- [115] Langer G, Meerpohl J, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A and Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 1. Einführung - GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106(5):357-368. DOI: 10.1016/j.zefq.2012.05.017.
- [116] Asher N, Ben-Betzalel G, Lev-Ari S, Shapira-Frommer R, Steinberg-Silman Y, Gochman N, et al. Real World Outcomes of Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Metastatic Melanoma. *Cancers*. 2020;12(8). DOI: 10.3390/cancers12082329.
- [117] Board R, Smittenaar R, Lawton S, Liu H, Juwa B, Chao D, et al. Metastatic melanoma patient outcomes since introduction of immune checkpoint inhibitors in England between 2014 and 2018. *International journal of cancer*. 2021;148(4):868-875. DOI: 10.1002/ijc.33266.

- [118] Bocquet-Tremoureux S, Scharbag E, Nguyen J, Varey E, Quereux G, Saint-Jean M, et al. Efficacy and safety of nivolumab in metastatic melanoma: real-world practice. *European journal of dermatology*. 2019;29(3):315-321. DOI: 10.1684/ejd.2019.3558.
- [119] Luke J, Ghatge S, Kish J, Lee C, McAllister L, Mehta S, et al. Targeted agents or immuno-oncology therapies as first-line therapy for BRAF-mutated metastatic melanoma: a real-world study. *Future Oncology*. 2019;15(25):2933-2942. Epub 2019/02/26. DOI: 10.2217/fon-2018-0964.
- [120] Mason R, Dearden H, Nguyen B, Soon J, Smith J, Randhawa M, et al. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment Cell and Melanoma Research*. 2020;33(2):358-365. DOI: 10.1111/pcmr.12831.
- [121] Monestier S, Dalle S, Mortier L, Dutriaux C, Dalac-Rat S, Meyer N, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: A multicenter, observational study. *International journal of cancer*. 2021;148(11):2789-2798. DOI: 10.1002/ijc.33467.
- [122] Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, Uhara H, Uchi H, Yoshikawa S, et al. Final analysis of a phase II study of nivolumab in combination with ipilimumab for unresectable chemotherapy-naïve advanced melanoma. *Journal of Dermatology*. 2020;47(11):1257-1266. DOI: 10.1111/1346-8138.15514.
- [123] Parakh S, Randhawa M, Nguyen B, Warburton L, Hussain M, Cebon J, et al. Real-world efficacy and toxicity of combined nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019;15(1):26-30. DOI: 10.1111/ajco.13100.
- [124] Takahashi A, Namikawa K, Ogata D, Nakano E, Jinnai S, Nakama K, et al. Real-world efficacy and safety data of nivolumab and ipilimumab combination therapy in Japanese patients with advanced melanoma. *Journal of Dermatology*. 2020;47(11):1267-1275. DOI: 10.1111/1346-8138.15521.
- [125] Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Uehara J, Fujisawa Y, Takenouchi T, et al. Long-term follow up of nivolumab in previously untreated Japanese patients with advanced or recurrent malignant melanoma. *Cancer Science*. 2019;110(6):1995-2003. DOI: 10.1111/cas.14015.
- [126] Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, Uehara J, Fujimoto M, Takenouchi T, et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study. *Cancer Science*. 2017;108(6):1223-1230. DOI: 10.1111/cas.13241.
- [127] Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, Uhara H, Uchi H, Yoshikawa S, et al. Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2018;105:114-126. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.025.
- [128] Hodi F, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Cowey C, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(11):1480-1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [129] Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.-J., Cowey C. L., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(14):1345-1356. DOI: 10.1056/NEJMoa1709684.
- [130] Ascierto P., Long G., Robert C., Brady B., Dutriaux C., Di Giacomo A., et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):187-194. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4514.
- [131] European Society for Medical Oncology (ESMO). One in Two Patients with Metastatic Melanoma Alive after Five Years with Combination Immunotherapy. 2019 [cited 30.08.2021]. Available from: <https://www.esmo.org/newsroom/press-office/esmo-congress-melanoma-immunotherapy-checkmate067-larkin#:~:text=The%20five-year%20analysis%20of%20CheckMate%20067%20is%20the,phase%203%20follow-up%20for%20checkpoint%20inhibitor%20combination%20therapy>.
- [132] Chari A., Romanus D., Palumbo A., Blazer M., Farrelly E., Raju A., et al. Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: Comparison of 6 Hallmark Randomized

- Clinical Trials of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2020;20(1):8-17.e16. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.625.
- [133] Sam D., Gresham G., Abdel-Rahman O. and Cheung W. Generalizability of clinical trials of advanced melanoma in the real-world, population-based setting. *Medical Oncology*. 2018;35(7):110. DOI: 10.1007/s12032-018-1167-7.
- [134] Garutti M., Bonin S., Buriolla S., Bertoli E., Pizzichetta M., Zalaudek I., et al. Find the Flame: Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Melanoma. *Cancers*. 2021;13(8):1819. DOI: 10.3390/cancers13081819.

10 Appendix

Table A - 1: Search strategy for Medline via Ovid

Database: Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to June 18, 2021>, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <2017 to June 18, 2021>	
Search Date: 21/06/2021	
ID	Search
1	exp Melanoma/ (114105)
2	melanom*.mp. (176603)
3	1 or 2 (176840)
4	metasta*.mp. (794564)
5	progressed.mp. (66361)
6	unresectable.mp. (26570)
7	advanced.mp. (634096)
8	stage III.mp. (45265)
9	stage 3.mp. (16160)
10	stage three.mp. (667)
11	stage IV.mp. (29933)
12	stage 4.mp. (8748)
13	stage four.mp. (415)
14	exp Lymph Nodes/ (103929)
15	lymph node*.mp. (333603)
16	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (1625438)
17	3 and 16 (66677)
18	exp Nivolumab/ (6053)
19	nivolumab.mp. (12412)
20	opdivo.mp. (128)
21	bms 936558.mp. (33)
22	bms936558.mp. (0)
23	cmab 819.mp. (0)
24	cmab819.mp. (0)
25	mdx 1106.mp. (6)
26	mdx1106.mp. (2)
27	ono 4538.mp. (33)
28	ono4538.mp. (0)
29	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 (12431)
30	17 and 29 (2591)
31	limit 30 to clinical trial, all (151)
32	randomized controlled trial.pt. (625194)
33	controlled clinical trial.pt. (96699)
34	randomized.ab. (696012)
35	placebo.ab. (268331)
36	clinical trials as topic.sh. (211689)
37	randomly.ab. (475133)
38	trial.ti. (329420)
39	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 (1720847)
40	exp animals/ not humans.sh. (5319252)
41	39 not 40 (1589761)
42	30 and 41 (310)

43	31 or 42 (364)
44	limit 43 to dt=20141201-20210621 (345)
45	limit 44 to (english or german) (340)
46	remove duplicates from 45 (187)
Total hits: 187	

Table A - 2: Search strategy for EMBASE

Search Name: Nivolumab for advanced/metastatic Melanoma		
Search Date: 21/06/2021		
No	Query Results	Results
#91.	#90 AND ([english]/lim OR [german]/lim)	421
#90	#89 AND [1-12-2014]/sd NOT [22-6-2021]/sd	439
#89	#87 NOT #88	439
#88	#87 AND 'Conference Abstract'/it	803
#87	#32 OR #86	1,242
#86	#31 AND #85	1,020
#85	#60 NOT #84	4,723,652
#84	#61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83	3,447,234
#83	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,340,627
#82	(rat:tt OR rats:tt OR mouse:tt OR mice:tt OR swine:tt OR porcine:tt OR murine:tt OR sheep:tt OR lambs:tt OR pigs:tt OR piglets:tt OR rabbit:tt OR rabbits:tt OR cat:tt OR cats:tt OR dog:tt OR dogs:tt OR cattle:tt OR bovine:tt OR monkey:tt OR monkeys:tt OR trout:tt OR marmoset*:tt) AND 'animal experiment'/de	2,133
#81	(rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR swine:ti OR porcine:ti OR murine:ti OR sheep:ti OR lambs:ti OR pigs:ti OR piglets:ti OR rabbit:ti OR rabbits:ti OR cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR cattle:ti OR bovine:ti OR monkey:ti OR monkeys:ti OR trout:ti OR marmoset*:ti) AND 'animal experiment'/de	1,115,353
#80	(databases NEAR/5 searched):ab	46,428
#79	'update review':ab	116
#78	'we searched':ab AND review:tt	8
#77	'we searched':ab AND (review:ti OR review:it)	36,848
#76	review:ab AND review:tt NOT trial:tt	331
#75	review:ab AND review:it NOT trial:ti	883,480
#74	('random cluster' NEAR/4 sampl*):tt	
#73	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab	1,471
#72	'random field*':tt	
#71	'random field*':ti,ab	2,469
#70	nonrandom*':tt NOT random*':tt	1
#69	nonrandom*':ti,ab NOT random*':ti,ab	17,014
#68	'systematic review':tt NOT (trial:tt OR study:tt)	122
#67	'systematic review':ti NOT (trial:ti OR study:ti)	176,887
#66	'case control*':tt AND random*':tt NOT ('randomised controlled':tt OR 'randomized controlled':tt)	1
#65	'case control*':ti,ab AND random*':ti,ab NOT ('randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab)	17,771
#64	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':tt OR 'randomized controlled':tt OR 'control group':tt OR 'control groups':tt)	136
#63	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'control group':ti,ab OR 'control groups':ti,ab)	136
#62	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':tt OR 'randomized controlled':tt OR 'randomly assigned':tt)	
#61	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab OR 'randomized controlled':ti,ab OR 'randomly assigned':ti,ab)	2,705
#60	#60. #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59	5,260,403
#59	'human experiment'/de	549,302
#58	volunteer:ti,ab OR volunteers:tt	34,755
#57	volunteer:ti,ab OR volunteers:ti,ab	259,437
#56	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):tt	67

Appendix

#55	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab	388,285
#54	assigned:tt OR allocated:tt	419,717
#53	assigned:ti,ab OR allocated:ti,ab	263
#52	crossover:tt OR 'cross over':tt	263
#51	crossover:ti,ab OR 'cross over':ti,ab	111,431
#50	(parallel NEXT/1 group*):tt	5
#49	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab	27,579
#48	'double blind procedure'/de	185,338
#47	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):tt	69
#46	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab	247,013
#45	(open NEXT/1 label):tt	12
#44	(open NEXT/1 label):ti,ab	87,617
#43	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,313,061
#42	compare:tt OR compared:tt OR comparison:tt	545
#41	compare:ti OR compared:ti OR comparison:ti	561,850
#40	placebo:tt	1,738
#39	placebo:ti,ab	325,372
#38	'intermethod comparison'/de	274,109
#37	'randomization'/de	90,890
#36	random*:tt	4,538
#35	random*:ti,ab	1,670,841
#34	'controlled clinical trial'/de	434,015
#33	'randomized controlled trial'/de	662,588
#32	#31 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	649
#31	#18 AND #30	6,039
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	23,813
#29	ono4538	99
#28	'ono 4538'	238
#27	mdx1106	36
#26	'mdx 1106'	331
#25	cmab819	
#24	'cmab 819'	
#23	bms936558	143
#22	'bms 936558'	510
#21	opdivo	777
#20	nivolumab	23,782
#19	'nivolumab'/exp	22,792
#18	#3 AND #17	95,395
#17	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	2,235,786
#16	'lymph node*'	463,865
#15	'lymph node'/exp	193,401
#14	'stage four'	454
#13	'stage 4'	12,764
#12	'stage iv'	42,496
#11	'stage three'	756
#10	'stage 3'	23,599
#9	'stage iii'	61,845
#8	advanced	1,028,231
#7	unresectable	34,203
#6	progressed	83,246
#5	metasta*	972,822
#4	'metastasis'/exp	699,772
#3	#1 OR #2	227,382
#2	melanom*	226,961
#1	'melanoma'/exp	175,660
Total hits: 421		

Table A - 3: Search strategy for Cochrane

Search Name: Nivolumab for advanced/metastatic Melanoma	
Last Saved:21/06/2021 13:36:16	
Comment: KG/CW 210621	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees
#2	(melanom*) (Word variations have been searched)
#3	#1 OR #2
#4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees
#5	(metasta*) (Word variations have been searched)
#6	(progressed) (Word variations have been searched)
#7	(unresectable) (Word variations have been searched)
#8	advanced) (Word variations have been searched)
#9	("stage III") (Word variations have been searched)
#10	("stage 3") (Word variations have been searched)
#11	("stage three") (Word variations have been searched)
#12	("stage IV") (Word variations have been searched)
#13	("stage 4") (Word variations have been searched)
#14	("stage four") (Word variations have been searched)
#15	MeSH descriptor: [Lymph Nodes] explode all trees
#16	("lymph node*") (Word variations have been searched)
#17	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	#3 AND #17
#19	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees
#20	(nivolumab) (Word variations have been searched)
#21	(opdivo) (Word variations have been searched)
#22	("bms 936558") (Word variations have been searched)
#23	(bms936558) (Word variations have been searched)
#24	("cmab 819") (Word variations have been searched)
#25	(cmab819) (Word variations have been searched)
#26	("mdx 1106") (Word variations have been searched)
#27	(mdx1106) (Word variations have been searched)
#28	("ono 4538") (Word variations have been searched)
#29	(ono4538) (Word variations have been searched)
#30	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
#31	#18 AND #30 in Trials
#32	Conference Abstract*):pt (Word variations have been searched)
#33	#31 NOT #32 With Cochrane Library Publication date Between Dec 2014 and Jun 2021
Total hits: 222	

Table A - 4: Search strategy for HTA-INHTADb

Search Name: Nivolumab for advanced/metastatic Melanoma	
Date of search: 21.06.2021	
Query No.	Search query, "Hits", "Searched At"
17	((ono4538) OR (ono 4538) OR (mdx1106) OR (mdx 1106) OR (cmab819) OR (cmab 819) OR (bms936558) OR (bms 936558) OR (opdivo*) OR (nivolumab*) OR ("Nivolumab"[mhe])) AND ((melanom*) OR ("Melanoma"[mhe])) FROM 2014 TO 2021,"12","2021-06-21T12:01:53.000000Z"
16	((ono4538) OR (ono 4538) OR (mdx1106) OR (mdx 1106) OR (cmab819) OR (cmab 819) OR (bms936558) OR (bms 936558) OR (opdivo*) OR (nivolumab*) OR ("Nivolumab"[mhe])) AND ((melanom*) OR ("Melanoma"[mhe]),"12","2021-06-21T11:57:32.000000Z"
15	(ono4538) OR (ono 4538) OR (mdx1106) OR (mdx 1106) OR (cmab819) OR (cmab 819) OR (bms936558) OR (bms 936558) OR (opdivo*) OR (nivolumab*) OR ("Nivolumab"[mhe]),"50","2021-06-21T11:56:59.000000Z"
14	ono4538,"0","2021-06-21T11:55:40.000000Z"
13	ono 4538,"0","2021-06-21T11:55:36.000000Z"
12	mdx1106,"0","2021-06-21T11:55:12.000000Z"
11	mdx 1106,"0","2021-06-21T11:55:08.000000Z"
10	cmab819,"0","2021-06-21T11:54:49.000000Z"
9	cmab 819,"0","2021-06-21T11:54:45.000000Z"
8	bms936558,"0","2021-06-21T11:54:32.000000Z"
7	bms 936558,"0","2021-06-21T11:54:28.000000Z"
6	opdivo*,"15","2021-06-21T11:53:38.000000Z"
5	nivolumab*,"50","2021-06-21T11:51:51.000000Z"
4	"Nivolumab"[mhe],"11","2021-06-21T11:51:30.000000Z"
3	(melanom*) OR ("Melanoma"[mhe]),"138","2021-06-21T11:50:31.000000Z"
2	melanom*,"122","2021-06-21T11:50:18.000000Z"
1	"Melanoma"[mhe],"104","2021-06-21T11:50:02.000000Z"
Total hits: 9 after limiting #17 to English, German	

Table A - 5: Übersicht über die nach Volltextscreening ausgeschlossenen Studien

Nr	Autor	Titel	PubMed ID	Ausschlussgrund
1	Atkins et al., 2019	Comparative efficacy of combination immunotherapy and targeted therapy in the treatment of BRAF-mutant advanced melanoma: a matching-adjusted indirect comparison	30852924	keine RWD
2	Aya et al., 2017	Sequential treatment with immunotherapy and BRAF inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma	27147251	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet
3	Cybulska-Stopa et al., 2021a	First-line treatment of advanced/metastatic melanoma with anti-PD-1 antibodies: Multicenter experience in Poland	33353420	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet
4	Cybulska-Stopa et al., 2021b	Development of immunity-related adverse events correlates with baseline clinical factors, survival and response to anti-PD-1 treatment in patients with inoperable or metastatic melanoma	34057374	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet
5	Dai et al., 2020	Real-world comparative effectiveness of second-line ipilimumab for metastatic melanoma: A population-based cohort study in Ontario, Canada	32293341	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet
6	Donia et al., 2019	The real-world impact of modern treatments on the survival of patients with metastatic melanoma	30605822	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet
7	Ghate, Tang, & Li, Zhiyi & Nakasato Antonio Reis, 2018	Real world treatment patterns of first-line combination therapies among BRAF+ metastatic melanoma patients	doi: 10.1200/JCO.2018.36.5_suppl.197	Kein Volltext verfügbar
8	Sattar, Kartolo, Hopman, Lakoff, & Baetz, 2019	The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population	30104155	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet
9	Yu et al., 2021	Survival of advanced melanoma patients treated with immunotherapy and targeted therapy: A real-world study	33840147	Ergebnisse für NIVO nicht getrennt ausgewertet

Table A - 6: Risk of Bias: Gesamtpunktwerte bei der RoB-Bewertung von einarmigen Studien mittels IHE Checklist

Antworten auf Fragen der IHE-Checklist	Punkte
No	0
Partial	0,5
Unclear	0,5
Yes	1

Appendix

Table A - 7: Risk of Bias: Cut off-Werte für die RoB-Bewertung von einarmigen Studien mittels IHE Checklist

Kriterien für RoB	Punkte
Low risk	> 18
Moderate risk	14,5-18
High risk	≤ 14

Table A - 8: Evaluierung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien mittels Risk of Bias table for IHE Checklist – Gesamtübersicht (Antwortmöglichkeiten: Yes (Y), Partial (P), Unclear (U), No (N); Institute of Health Economics (IHE), 2016).

			Asher et al., 2020	Board et al., 2021	Bocquet-Tremoureux et al., 2019	Luke et al., 2019	Mason et al., 2020	Monestier et al., 2020	Namikawa et al., 2020	Parakh et al., 2018	Takahasi et al., 2020	Yamazaki et al., 2018
Study objective	1	Hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Study design	2	Study conducted prospectively?	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	Y
	3	Collected in more than one centre?	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
	4	Patients recruited consecutively	Y	Y	Y	N	Y	N	N	U	U	N
Study population	5	Characteristics of the patients included described?	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	6	Eligibility criteria for entry clearly stated?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	P	P	Y
	7	Patients enter at a similar point in the disease?	N	Y	Y	U	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Intervention and co-intervention	8	Intervention clearly described?	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	9	Additional interventions clearly described?	N	N	N	N	N	N	N	Y	N	N

continuation			Asher et al., 2020	Board et al., 2021	Bocquet-Tremoureux et al., 2019	Luke et al., 2019	Mason et al., 2020	Monestier et al., 2020	Namikawa et al., 2020	Parakh et al., 2018	Takahasi et al., 2020	Yamazaki et al., 2018
Outcome measure	10	Relevant outcome measures established a priori?	Y	Y	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	11	Outcome assessors blinded to intervention?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	12	Relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods	Y	Y	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	13	Outcome measures made before and after the intervention?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Statistical analysis	14	Statistical tests used to assess relevant outcomes?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Results and conclusions	15	Follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	16	Losses to Follow-up reported?	Y	U	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	17	Estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	18	Adverse events reported?	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	19	Conclusions of the study supported by results?	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Competing interests and sources of support	20	Both competing interests and sources of support for the study reported?	Y	P	Y	Y	Y	Y	Y	P	Y	Y
Overall risk of bias			Moderate	High	Moderate	High	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate

Table A - 9: Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien zur NIVO Monotherapie (Erst- und Zweitlinie)

Author, year	Board et al., 2021	Bocquet-Tremoureux et al., 2019	Monestier et al., 2021	Yamazaki et al., 2019
Study design	Retrospective observational study (NHS database data), multicenter	Retrospective single-arm observational study (registry data), single center	Retrospective single-arm observational study (registry data), multicenter	Long-term follow up of a single-arm, open-label phase II study, multicenter
Country	England	France	France	Japan
Intervention	NIVO 3 mg/kg q1414	NIVO 3 mg/kg q14	NIVO median first dose 220 mg (range: 117-550)	NIVO 3 mg/kg q14
Therapy line	1 st Line	1 st and 2 nd Line	1 st and 2 nd Line	1 st Line
Comparator	None	None	None	None
Indication	Unresectable or metastatic MM	Advanced unresectable or metastatic MM	Advanced unresectable or metastatic MM	Stage III/IV or recurrent MM
Study duration	April 2010-December 2017	Until April 14th, 2016	September 12th, 2014-August 31th, 2015	March 2014-September 2017
Number of pts	Total N = 2322 NIVO Cohort N = 52	N = 87	N = 400	N = 24 (efficacy analysis n = 23)
Population	Real World Population	Real World Population, consecutive recruitment	Real World Population	Real World Population
Inclusion criteria	Mostly adult pts with consecutive confirmed unresectable locally advanced stage III or IV metastatic MM receiving first-line CPI therapy with IPI, Pembrolizumab, NIVO or IPI+NIVO	Adult pts patients with histologically confirmed unresectable Stage IIIC or IV MM, inclusive pts with brain metastases, immune disease or immunosuppression treatment	Adult pts with advanced (unresectable or metastatic) MM, Receiving ≥1 NIVO infusion during the French ATU program, and up to 2 years follow-up	Adult pts ≥20 years with unresectable stage III/IV or recurrent MM confirmed by biopsy or cytology and available tumor section for BRAF V600 gene mutation analysis, previously untreated with chemotherapy, molecular-TT or immunotherapy, at least 1 measurable lesion as defined by RECIST V 1.1, ECOG PS of 0-1, and pts that were expected to survive ≥ 90 days, pts with preoperative or postoperative adjuvant therapy whose treatment ended ≥ 6 weeks prior to enrollment and in whom all adverse drug reactions returned to baseline or stabilized at the time of enrollment
Author, year	Board et al., 2021	Bocquet-Tremoureux et al., 2019	Monestier et al., 2021	Yamazaki et al., 2019
Exclusion criteria	NR	No exclusion criteria	Initiation of NIVO before September 12 th 2014 or after August 31 th 2015, pts who initiated NIVO in the context of a clinical trial	Pts with severe hypersensitivity to other antibody preparations, residual effects of prior treatment with radiation therapy or surgical treatment, an autoimmune disease or a history of recurrent autoimmune disease, a primary tumor in the esophagus or rectum, multiple primary cancers, or an active primary lesion or metastatic lesion in the brain or meninges

Median follow up, month (range)	36 (NR)	31 (1-44)	Up to 24	32.9 (2.0-39.6)
Baseline patient characteristics				
Median age, years (range)	Total study cohort 68 (17-97)	69 (32-90)	66 (NR)	63.0 (NR)
Sex, male (n, %)	36 (71)	48 (55.2)	245 (61.3)	14 (58.3)
Melanoma sub-type, n (%)				
SSM		32 (36.8)		6 (25.0)
NMM		19 (21.8)		1 (4.2)
ALM		15 (17.2)		7 (29.2)
LMM		1 (1.1)		0 (0)
Cutaneous			320 (80)	
Mucosal			22 (5.5)	6 (25.0)
Ocular/Uveal			10 (2.5)	
Unknown primary		10 (11.5)	47 (11.75)	
Other type		10 (11.5)	1 (0.25)	
AJCC stage, n (%)				
IIIB			3 (0.8)	
IIIC		16 (18.4)	23 (5.8)	
IIINOS			3 (0.8)	
IV		71 (81.6)		3 (12.5)
M1a			31 (7.8)	
M1b			54 (13.6)	
M1c			286 (72)	
M1d (Brain metastases)		13 (14.9)	106 (26.5)	
Baseline patient characteristics - continuation				
Number of meta-static locations				
1			81 (20.3)	
2			106 (26.5)	

Appendix

> 2			213 (53.3)	
> 3		20 (23)		
BRAF Status, n (%)				
BRAFwT		62 (71.3)		18 (75.0)
BRAF+		25 (28.7)	136 (34)	6 (25.0)
LDH, n (%)				
≤ ULN			143 (35.8)	17 (70.8)
> ULN			56 (14.0)	7 (29.2)
> 2 ULN			27 (6.8)	
Normal		38 (43.7)		
Elevated		27 (31)		
Unknown		22 (25.3)	174 (43.5)	
ECOG PS, n (%)				
0	24 (48)	80 (92) = Karnofsky Index ≥ 90	205 (51.5)	16 (66.7)
1	14 (27)	7 (8) = Karnofsky Index < 90	136 (34.2)	8 (33.3)
≥2	4 (8)		57 (14.3)	
Unknown	8 (17)		2 (0.5)	
Previous treatments, n (%)				
Adjuvant therapy		42 (482)		15 (62.5)
Immunotherapy		61 (70.1)	227 (56.8)	
Ipilimumab		39 (44.8)		
Target therapy			101 (25.3)	
BRAF/MEK inhibitors		18 (20.7)		
Chemotherapy			75 (18.8)	
Experimental therapy			74 (18.5)	
Line of NIVO therapy (n, %):				
1 Line			68 (17.0)	
2 Lines			205 (51.3)	
> 2 Lines			127 (31.8)	

Baseline patient characteristics - continuation				
ORR (%)	NR	33.3	31.6	34.8
DCR (%)	NR	39.1		65.2
Responses, n (%)	NR			
Complete response		26 (29.9)	51 (12.8)	4 (17.4)
Partial response		3 (3.4)	75 (18.8)	4 (17.4)
Stable disease		5 (5.7)	80 (20)	7 (30.4)
Disease progression		53 (60.9)	93 (23.3)	7 (30.4)
Not evaluable / Unknown				1 (4.3)
Median PFS (month) 95 % CI (Range)	NR	13 (7-28)	NR	NR
PFS (month) 95 % CI (Range)	NR	NR	3.3 (3.0-4.2)	5.9 (2.8-12.2)
PFS Rates (%) 95 % CI (Range)	NR	NR		
at 12 month			25.6 (21.2-29.9)	38.3 (21.8-54.6)
at 24 month			17.3 (13.5-21.1)	28.7 (14.3-44.9)
at 36 month				17.2 (6.1-33.1)
median OS, month 95 % CI (Range)	NR	n.r.	14.1 (11.9-17.9)	32.9 (NR)
OS Rates (%) 95 % CI (Range)				
at 12 month			54.7 (49.8-59.6)	69.6 (50.8-82.3)*
at 24 month			38.2 (33.4-43.0)	56.5 (38.0-71.4)*
at 36 month	51 (28-70)			43.5 (26.4-59.4)*

NR = Not reported; n.r. = Not reached; * 90 % CI

Appendix

Safety results				
Any grade TrAEs, n (%)	NR	NR		20 (83.3)
Vitiligo				9 (37.5)
Hypothyroidism				6 (25.0)
Pruritus				6 (25)
TrAEs Grade 3–4, n (%)	NR	9 (10.3)	55 (13.8)	3 (12.5)
Rash		4 (4.6)	6 (1.5)	
Colitis		2 (2.3)		1 (4.2)
Gastrointestinal			15 (3.8)	
Pyrexia				1 (4.2)
Pulmonary			12 (3.0)	
Anemia				1 (4.2)
Renal impairment			5 (1.3)	1 (4.2)
Hepatitis/Hepatotoxicity		1 (1.1)	8 (2.0)	
TrSAEs, Grade 5, n (%)	NR			
Death		0 (0)	1 (0.25)	0 (0)
Treatment discontinuation for toxicity, n (%)	NR	1 (1.1)	36 (9.1)	2 (8.3)

NR = Not reported; n.r. = Not reached; * 90 % CI

Table A - 10: Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien zur NIVO+IPI Kombinationstherapie (Erstlinie)

Author, year	Board et al., 2021	Luke et al., 2019	Namikawa et al., 2020
Study design	Retrospective observational study (NHS database data), multicenter	Retrospective observational study (chart review study), multicenter	Final analysis of a prospective multicenter, open-label, uncontrolled phase II study JapicCTI-152869
Country	England	USA	Japan
Intervention	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg q21, followed by maintenance NIVO 3 mg/kg q14	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg q21	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg q21, followed by maintenance NIVO 3 mg/kg q14
Therapy line	1L	1L	1L
Comparator	None	None	None
Indication	Unresectable or metastatic MM	BRAF+ unresectable or metastatic MM	Unresectable or metastatic MM
Study duration	April 2010-December 2017	January 2014-June 2017	June 2015-July 2018
Number of pts	Total N = 2322 NIVO + IPI Cohort N = 372	Total N = 440 NIVO + IPI Cohort N = 86	N = 30
Population	Real World Population	Real World Population	Real World Population
Inclusion criteria	Mostly adult pts with consecutive confirmed unresectable locally advanced stage III or IV metastatic MM receiving first-line CPI therapy with IPI, Pembrolizumab, NIVO or IPI+NIVO	Adult pts with inoperable or metastatic BRAF+ MM, completed at least one cycle of 1L therapy and followed for at least 6 months from the date of treatment initiation (or until death)	Treatment naive adult pts ≥ 20 years at the time of IC with confirmed unresectable stage III/IV or recurrent MM, pts with one or more measurable lesions defined by the RECIST V 1.1, on diagnostic imaging within 14 days prior to enrollment in the study (for pts who had undergone radiotherapy for the measurable lesion, disease progression must have been confirmed on diagnostic imaging after radiotherapy), pts with no history of treatment with systemic antineoplastic tumor agents (e.g. chemotherapy, molecular-targeted therapy or immunotherapy) for MM, pts with an ECOG PS of 0 to 1 and pts with a life expectancy of more than 90 days

Appendix

Author, year	Board et al., 2021	Luke et al., 2019	Namikawa et al., 2020
Exclusion criteria	NR	Pts <18 years of age at the initiation of 1L therapy, who received 1L therapy as part of a clinical trial, or who were diagnosed with a second primary cancer following initiation of 1L therapy	Pts with followig therapies were excluded: Immunosuppressants, corticosteroids at prednisolone equivalent > 10 mg/day, chemotherapy, molecular TT or immunotherapy, surgical therapy for malignant tumor, radiotherapy, radiopharmaceuticals (except if used for tests and diagnosis), bisphosphonate products and anti-receptor activator of nuclear factor- κ B ligand antibody products (except if they were continued from study enrollment using the same dosing regimen), transplant therapy, and all other investigational agents
Median follow up, month (range)	36 (NR)	14.1 (NR)	20.8 (5.2-35.0)
Baseline patient characteristics*			
Median age, years (range)	Total study cohort 68 (17-97)	56.5 (NR)	58.5 (31-81)**
Sex, male (n, %)	245 (66)*	53 (61.6)	14 (46.7)
Melanoma subtype, n (%)			
Mucosal			12 (40)
Non-acral cutaneous			8 (26.7)
Acral			7 (23)
Ocular/Uveal			2 (6.7)
Unknown primary			1 (3.3)
Disease presentation			
Recurrent disease (n (%))			23 (76.7)
AJCC stage, n (%)			
III			2 (6.7)
IV			5 (16.7)
M1c		47 (54.7)	
M0, M1a, M1b		39 (45.3)	
Number of metastatic locations, n (%)			
1-3		67 (77.9)	
≥ 4		19 (21.3)	
Baseline patient characteristics* - continuation			
BRAF Status, n (%)			
BRAFwT			27 (90.0)
BRAF+		86 (100)	2 (6.7)
Unknown mutation status			1 (3.3)

LDH, n (%)			
Normal		39 (45.3)	21 (70.0)
Elevated		44 (51.2)	9 (30.0)
Unknown		3 (3.5)	1 (3.3)
ECOG PS, n (%)			
0	223 (60)		27 (90.0)
0-1		77 (89.5)	
1	86 (23)		3 (10.0)
2	11 (3)		
≥2		9 (10.5)	
Unknown	48 (13)		
Previous treatments, n (%)			
0			22 (73.3)
1			6 (20.0)
≥ 2			2 (6.7)
Total lines of therapy (n, %)			
1 Line		36 (41.9)	
2 Lines		44 (51.2)	
≥ 3 Lines		6 (7.0)	
Efficacy results			
ORR (%)		48.8	43.3 (25.5-62.6)
95 % CI (Range)			
Responses, n (%)			
Complete response		5 (5.8)	
Partial response		37 (43.0)	
Stable disease		12 (14.0)	
Disease progression		14 (16.3)	
Not evaluable		18 (20.9)	
Median PFS (month), 95 % CI (Range)			n.r. (3.02-n.r.)

Appendix

Efficacy results - continuation			
PFS Rates at 30 month (%)			50.3
median OS, month		n.r.	n.r. (19.52-n.r.)
95 % CI (Range)			
OS Rates at 36 month (%)	56 (49-62)		54.2
95 % CI (Range)			
Safety results			
Any grade AEs, n (%)		NR	30 (100)
Rash			18 (60)
Diarrhea			17 (56.7)
Pyrexia			15 (50)
AEs Grade 3-4, n (%)		NR	23 (76.7)
Colitis	93 (25)		
Hepatitis	22 (6)		
Nausea/Vomiting/Constipation	48 (13)		
Endocrinopathy	5 (19)		
Increased Lipase			7 (23.3)
Abnormal hepatic function			4 (13.3)
Alanine aminotransferase increased			3 (10)
Other	216 (58)		
Any grade TrAEs, n (%)		NR	30 (100)
Rash			18 (60.0)
Diarrhea			17 (56.7)
Pyrexia			14 (46.7)
TrAEs Grade 3-4, n (%)			23 (76.7)
Increased Lipase			7 (23.3)
Endocrinopathies	19 (5)		
Colitis	93 (25)		
Hyponatremia			4 (13)
Hepatic function abnormal	22 (6)		4 (13)
Alanine aminotransferase increased			3 (10)
SAEs, Grade 5, n (%)	0		0
Death			

Safety results - continuation			
Treatment discontinuation for toxicity, n (%)			10 (33.3)
30-day rates of In-patient emergency admissions of first treatment date, n (%)	138 (37)		
30-day rates of In-patient emergency admissions of last treatment date, n (%)	205 (55)		
30-day rates of A&E attendances of first treatment date, n (%)	60 (16)		
30-day rates of emergency admissions of last treatment date, n (%)	71 (19)		
30-day mortality from last known CPI treatment (%)	3.8		

*NR = Not reported; n.r. = not reached; *Baseline Patient Characteristics, Efficacy and Safety Results always refer to the IPI+NIVO cohort relevant to this work, unless otherwise stated;*

*** Baseline data extracted from Namikawa et al., 2018 <https://doi.org/10.1016/Jejca.2018.09.025>*

Table A - 11: Ergebnisse der eingeschlossenen Real World Studien zur NIVO+IPI Kombinationstherapie (Erst- und Zweitlinie)

Author, year	Asher et al., 2020	Mason et al., 2020	Parakh et al., 2019	Takahasi et al., 2020
Study design	Retrospective single-arm observational study (registry data), single center	Retrospective single-arm observational study (patient data), multicenter	Retrospective single-arm observational study (registry data), multicenter	Retrospective single-arm observational study (patient data), single center
Country	Israel	Australia	Australia	Japan
Intervention	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg q21, followed by maintenance NIVO 3 mg/kg q14	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg q21, followed by maintenance NIVO 3 mg/kg q14	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 1 mg/kg q21, followed by maintenance NIVO 3 mg/kg q14	Combination of IPI 3 mg/kg + NIVO 80 mg q21, followed by maintenance NIVO 240 mg q14
Therapy line	1 st and 2 nd Line	1 st and 2 nd Line	1 st and 2 nd Line	1 st and 2 nd Line
Comparator	None	None	None	None
Indication	Unresectable or metastatic MM	Unresectable or metastatic MM	Unresectable or metastatic MM	Unresectable or metastatic MM
Study duration	January 2014-May 2019	Start of therapy between March 2016-June 2017	June 2016-May 2017	May 2018-January 2020
Number of pts	N = 172 (efficiency analysis n = 159*)	N = 152	N = 45	N = 57
Population	Real World Population, consecutive recruitment	Real World Population, consecutive recruitment	Real World Population	Real World Population
Inclusion criteria	Mostly adult pts with unresectable or metastatic MM inclusive pts with brain metastases, other poor prognostic factors and reviously treated	Adult pts with unresectable stage IIIC/IV MM inclusive pts with clinical disease progression within 12 weeks, previously treated with immune check-point inhibitors or BRAF+ TT and even if toxicities from prior treatments, receiving at least one cycle of combination therapy	Adult pts with unresectable or metastatic MM inclusive pts with brain metastases, other poor prognostic factors and reviously treated with immune checkpoint inhibitors	Adult pts with unresectable or metastatic MM
Exclusion criteria	NR	Inadequate follow-up (<12 weeks since therapy com-mencement without clinical evidence of progression)	NIVO in the adjuvant setting	NR
Median follow up, month (range)	12 (1-72)	6.1 (5.8-6.7)	8.7 (0.33-25.9)	6.75 (0.75-20)
Baseline patient characteristics				
Median age, years (range)	59 (12-80)	60 (20-81)	63 (20-82)	58 (29-85)
Sex, male (n, %)	99 (58)	104 (68)	30 (67)	28 (49.1)
Melanoma subtype, n (%)				
Cutaneous	116 (67)			35 (61.4)
Mucosal	8 (5)	7 (5)		16 (28.1)
Non acral				29 (50.9)

Acral		5 (3)		6 (10.5)
Ocular/Uveal	13 (8)	7 (5)		2 (3.5))
Unknown primary	35 (20)			4 (7)
AJCC stage, n (%)				
III				3 (5.3)
IIIC	2 (1)	2 (1)		
IV				53 (93)
M1a	32 (19)	6 (4)		
M1b	32 (19)	9 (6)	1 (2)	
M1c	68 (39)	95 (63)	44 (98)	
M1d (Brain metastases)	38 (22)	40 (26)	31 (31)	
Unknown				1 (1.8)
BRAF Status, n (%)				
BRAFvT	81 (47)			41 (71.9)
BRAF+	85 (49)	58 (38)	17 (38)	13 (22.8)
Unknown mutation status	6 (3)			3 (5.3)
LDH, n (%)				
≤ ULN			21 (47)	
≥ ULN	65 (38)	84 (55)	23 (51)	
Normal				28 (49.1)
Elevated				29 (50.9)
ECOG PS, n (%)				
0	114 (66)	92 (61)		43 (75.4)
0-1			39 (87)	
1	35 (20)	49 (32)		11 (19.3)
2				3 (5.3)
≥2	13 (8)	11 (7)	6 (13)	
Unknown	10 (6)			

Appendix

Baseline patient characteristics - continuation				
Previous treatments, n (%)				
Adjuvant therapy		13 (9)		
Immunotherapy	30 (17)	57 (38)		
Anti PD-1			18 (40)	23 (40.3)
Pembrolizumab			13 (29)	
Nivolumab			4 (9)	
Ipilimumab			4 (9)	2 (3.5)
Ipi + Nivo (1 st Line)		60 (39)		
BRAF/MEK inhibitors	47 (27)	51 (34)		10 (17.5)
Dabrafenib and Trametinib			15 (33)	
Chemotherapy		3 (2)		
No prior treatment	110 (64)		18 (40)	27 (47)
N of comb Ipi-Nivo, n (%)				
All four	67 (40)		28 (62)	26 (53.1)
2-3	72 (42)			
Only one	33 (19)			
Total lines of therapy (n, %):				
1		56 (37)		
≥ 2		36 (24)		
Efficacy results				
ORR (%)	48 / 61 / 25 (All / Treatment naïve / Previously treated)	41 / 57 / 21 / 33 (All / Treatment naïve/ Prior BRAF therapy / Prior Anti PD-1 therapy)	29 / 33 / 24 (All / Prior ICI therapy / Treatment naïve)	26.3 / 40.7 / 13.3 (All / Treatment naïve / Previously treated)
DCR (%)	55 / 67 / 33	50 / 65 / 24 / 47	54 / 50 / 56	47.4 / 66.7 / 18.8
Responses, n (%)				
Complete response	45 (28) / 36 (36) / 9 (15)	14 (9) / 10 (17) / 1 (3) / 3 (5)	3 (7) / 0 (0)	2 (3.5) / 2 / 0 (0)
Partial response	31 (20) / 25 (25) / 6 (10)	48 (32) / 24 (40) / 6 (18) / 16 (28)	9 (21) / 6 (33)	13 (22.8) / 9 / 3
Stable disease	11 (7) / 6 (6) / 5 (8)	14 (9) / 5 (8) / 1 (3) / 8 (14)	11 (26) / 3 (17)	12 (21.1) / 7 / 3
Disease progression	69 (43) / 29 (29) / 40 (67)	75 (49) / 20 (33) / 25 (76) / 30 (53)	NR	30 (52.6) / 9 / 10
Not evaluable / Unknown	3 (2) / 3 (3) / 0 (0)	1 (1) / 1 (2) / 0(0) / (0)	3 (7) / 1 (5)	
Median PFS (month) (95 %-CI, range)	12.2 / 2.6 (Treatment naïve / Previously treated)	4.0 (3.0-6.0) / 11.0 (6.0-n.r.) / 2.0 (1.4-3.6) / 4.0 (2.8-n.r.)	6.2 / 4.9 (p = 0.20)	3.3 (2.3-4.2) / 13 (1-25) / 2 (1.3-2.7)

Efficacy results - continuation				
PFS Rates (%) (95 %-CI, range)				
at 6 month		40 (32-49) / 56 (44-71) / 17 (7-41) / NR		
at 12 month	52 (41-61) / 14 (6-25)			28 / 50.6 / non evaluable
at 18 month				17.5 / 31.6 / non evaluable
at 24 month	45 (34-55) / 4 (0.5-14)			
at 36 month	45 (34-55) / n.r.			
median OS, month (95 %-CI, range)	n.r. / 6.1	13.8 (8.0-n.r.) / 14.2 (8.0-n.r.) / 3.6 (1.6-n.r.) / 9.6 (7.8-n.r.)	17.4 (7.1-n.r.) / 7.3 (p = 0.06)	14 (6-22) / n.r. / 6.3 (2.5-10)
OS Rates (%) (95 %-CI, range)				
at 12 month	76 (66-83) / 37 % (24-49)	56 (46-69) / 65 (49-86) / 41 (26-65) / NR		56.9 / 76.7 / 36.4
at 18 month				46.6 / 68.1 / not evaluable
at 24 month	64 (53-74) / 12 (4-25)			
at 36 month	58 (45-70) / 12 (4-25)			
Safety results				
Any grade TRAEs, n (%)	155 (90.1)	102 (67)	40 (88)	49 (86)
<i>Rash</i>	60 (35)			15 (26.3)
<i>Hepatitis</i>	57 (33)	38 (25)		
<i>Thyroid dysfunction</i>	50 (29)			
<i>Fatigue</i>				10 (17.5)
<i>Pneumonitis</i>		33 (22)		
<i>Colitis</i>	38 (22)	31 (20)		11 (19.3) Diarrhoe + Colitis
TrAEs Grade 3-4, n (%)	103 (60)	58 (38)	24 (54)	32 (56.1)
<i>Increased ALT</i>				
<i>Increased AST</i>				
<i>Hepatitis</i>	23 (22)	23 (15)	Exact number NR	
<i>Colitis</i>	13 (13)	20 (13)	12 (27) Diarrhoe + Colitis	7 (12.3) Diarrhoe + Colitis
<i>Rash</i>	12 (12)	5 (3)		1 (1)
<i>Pneumonitis</i>		8 (5)	Exact number NR	4 (7)
<i>Dermatological toxicities</i>			Exact number NR	
SAEs, Grade 5, n (%) Death	4 (2)	1 (0.66)	0 (0)	0 (0)
Treatment discontinuation for toxicity, n (%)	41 (31)	34 (22)	20 (44)	36 (63.2)

NR = Not reported; n.r. = not reached; * Patients with ocular melanoma were excluded from the analysis.

