

ADJUVANTE THERAPIE DES MELANOMS IM STADIUM III: WELCHE ROLLE SPIELEN REAL-WORLD-DATEN?

Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf

Universitätsklinikum Essen, Klinikum für Dermatologie

VNR: 2760909015542360018 | Gültigkeit: 03.09.2026 – 03.09.2027

1 EINLEITUNG

Das kutane Melanom zählt zu den malignen Tumoren mit weltweit steigender Inzidenz. In Deutschland werden jährlich etwa 23.000 – 27.000 Neuerkrankungen registriert [RKI 2026]. Patient*innen mit einem Melanom im Stadium III gelten als Hochrisikokollektiv mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko und dementsprechendem Bedarf an einer intensivierten Nachsorge [Garbe et al. 2025]. Nach der Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) umfasst das Stadium III Patient*innen mit regionärem Lymphknotenbefall und/oder Satelliten- bzw. In-Transit-Metastasen ohne Fernmetastasierung [Amin et al. 2017]. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach der Primärdiagnose auf [Vetto 2024].

Die Grundlage der kurativen Therapie bildet eine vollständige chirurgische Resektion. Dennoch besteht auch danach bei vielen Betroffenen ein relevantes Risiko für ein Lokalrezidiv oder die Entwicklung von Fernmetastasen [Schadendorf et al. 2018, Tasdogan et al. 2025]. In den vergangenen Jahren haben sich daher adjuvante Therapiekonzepte etabliert. Hierzu zählen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), darunter *Anti-Programmed-Cell-Death-Protein-1*-(PD-1)-Antikörper wie Nivolumab und Pembrolizumab, die in randomisierten Studien zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens (RFS) bei Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium III geführt haben (Pembrolizumab vs. Placebo: $p < 0,001$; Nivolumab vs. Ipilimumab: $p < 0,001$) [Eggermont et al. 2022, Weber et al. 2017]. Inzwischen sind Anti-PD-1-basierte adjuvante Therapien auch zur Behandlung

des Melanoms im Stadium IIB/C zugelassen [Kirkwood et al. 2023, Luke et al. 2022]. Für Patient*innen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom steht zudem die adjuvante Kombinationstherapie aus Inhibitoren von *v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B* und *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase* (BRAF/MEK) zur Verfügung, für die mittlerweile Langzeitdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von nahezu zehn Jahren vorliegen [Long et al. 2024].

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit wirksamer adjuvanter Therapieoptionen hat sich die klinische Fragestellung im resezierten Melanom im Stadium III verändert. Heute steht häufig nicht mehr die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie im Vordergrund, sondern die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungsstrategie. Dies gilt insbesondere für Patient*innen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom, für die sowohl Anti-PD-1-Therapien als auch eine BRAF/MEK-Inhibition zur Verfügung stehen, ohne dass bislang direkte randomisierte Vergleichsstudien zwischen beiden Therapieprinzipien vorliegen. Vor diesem Hintergrund gewinnen *Real-World*-Daten (RWD) zunehmend an Bedeutung, da sie zusätzliche Informationen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Anwendbarkeit der verfügbaren Therapieoptionen unter Versorgungsbedingungen liefern können. Der vorliegende Beitrag beleuchtet die Evidenz und klinische Relevanz von RWD im Kontext randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) und zeigt auf, welchen Beitrag sie zur individualisierten Therapiewahl bei Patient*innen mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium III leisten können.

2 THERAPIE DES VOLLSTÄNDIG RESEZIERTEN MELANOMS IM STADIUM III: AKTUELLE EVIDENZ AUS RANDOMISIERTEN, KONTROLLIERTEN STUDIEN

Die Phase-III-Studie KEYNOTE-054 untersuchte Pembrolizumab als adjuvante Therapie bei Patient*innen mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium III. Insgesamt wurden 1.019 Teilnehmende randomisiert, die entweder Pembrolizumab 200 mg intravenös (i.v.) oder Placebo alle drei Wochen über maximal 18 Zyklen erhielten [Eggermont et al. 2022].

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,9 Jahren betrug das 5-Jahres-RFS 55,4 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 50,8 – 59,8) unter Pembrolizumab und 38,3 % (95%-KI 33,9 – 42,7) unter Placebo. Die *Hazard Ratio* (HR) für Rezidiv oder Tod lag bei 0,61 (95%-KI 0,51 – 0,72) (**Abbildung 1A**).

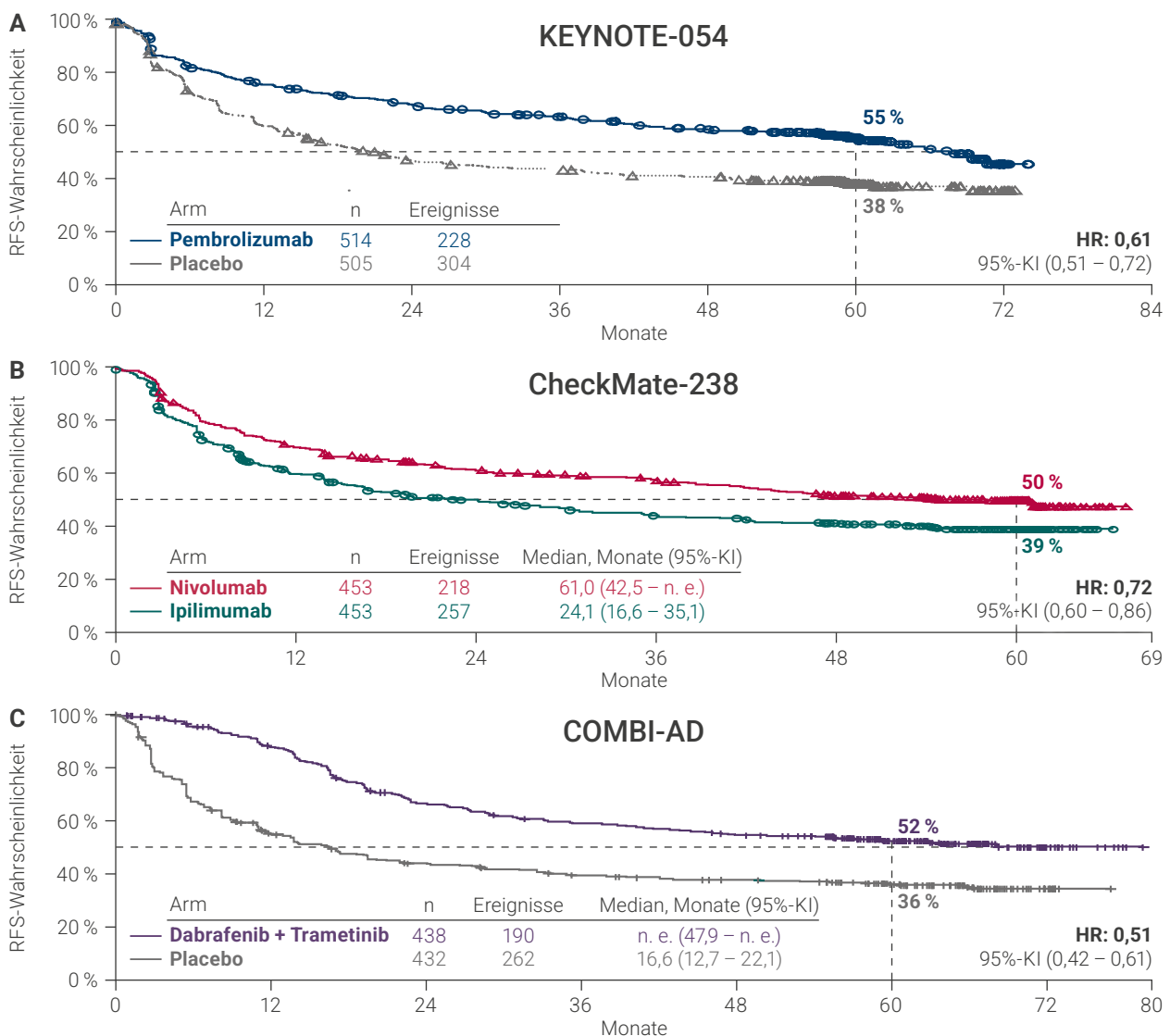


Abbildung 1: Langzeitwirksamkeit moderner adjuvanter Therapien beim resezierten Melanom im Stadium III. (A) RFS unter Pembrolizumab versus Placebo in der KEYNOTE-054-Studie, (B) RFS unter Nivolumab versus Ipilimumab in der CheckMate-238-Studie, (C) RFS unter Dabrafenib plus Trametinib versus Placebo in der COMBI-AD-Studie; modifiziert nach [Dummer et al. 2020, Eggermont et al. 2022, Larkin et al. 2023]. Ein direkter Vergleich zwischen den Studien ist aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, Patient*innenpopulationen, Nachbeobachtungszeiten und Vergleichsarme nicht zulässig.

HR *Hazard Ratio*. KI Konfidenzintervall. n. e. Nicht erreicht. RFS Rezidivfreies Überleben.

In der Phase-III-Studie CheckMate 238 wurden 906 Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium IIIB, IIIC oder IV nach Tumorstadium und PD-L1-Expression stratifiziert und erhielten entweder Nivolumab 3 mg/kg Körpergewicht i.v. alle zwei Wochen oder Ipilimumab 10 mg/kg Körpergewicht i.v. alle drei Wochen für vier Gaben und anschließend alle zwölf Wochen über einen Zeitraum von einem Jahr [Larkin et al. 2023]. Nach einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten betrug das 5-Jahres-RFS 50 % unter Nivolumab und 39 % unter Ipilimumab. Die HR für Rezidiv oder Tod lag bei 0,72 (95%-KI 0,60 – 0,86) (**Abbildung 1B**).

Einen weiteren wichtigen Therapieansatz stellt die adjuvante zielgerichtete Therapie für Patient*innen mit *BRAF-V600*-Mutation dar. Die Phase-III-Studie COMBI-AD schloss 870 Patient*innen mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium III und einer *BRAF-V600E*- oder *BRAF-V600K*-Mutation ein, welche auf Dabrafenib 150 mg zweimal täglich plus Trametinib 2 mg einmal täglich oder Placebo über einen Zeitraum von zwölf Monaten randomisiert wurden [Dummer et

al. 2020]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten im Kombinationsarm und 58 Monaten im Placebo-Arm betrug das 5-Jahres-RFS 52 % (95%-KI 48 – 58) unter Dabrafenib plus Trametinib und 36 % (95%-KI 32 – 41) unter Placebo (**Abbildung 1C**).

In der finalen Analyse der COMBI-AD-Studie nach nahezu zehnjähriger Nachbeobachtung blieb der Vorteil von Dabrafenib plus Trametinib hinsichtlich des RFS bestehen [Long et al. 2024]. Die HR für Rezidiv oder Tod betrug 0,52 (95%-KI 0,43 – 0,63). Für das Gesamtüberleben (OS) wurde eine HR von 0,80 (95%-KI 0,62 – 1,01) berichtet. Die vorab definierte Schwelle für statistische Signifikanz für die Gesamtheit der Patient*innen wurde dabei nicht erreicht. In der präspezifizierten Subgruppe der Patient*innen mit *BRAF-V600E*-Mutation, die 91 % der eingeschlossenen Patient*innen umfasste, zeigte sich hingegen ein Überlebensvorteil (HR für Tod 0,75 [95%-KI 0,58 – 0,96]).

Eine Übersicht der wesentlichen Langzeitergebnisse der randomisierten Phase-III-Studien ist in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1: Übersicht der wesentlichen Langzeitergebnisse randomisierter Phase-III-Studien zur adjuvanten Therapie des vollständig resezierten Melanoms im Stadium III. Dargestellt sind die jeweils aktuell verfügbaren Langzeitdaten der Studien. Ein direkter Vergleich zwischen den Studien ist aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns, Patient*innenpopulationen, Nachbeobachtungszeiten und Vergleichsarme nicht zulässig.

HR Hazard Ratio. **OS** Gesamtüberleben. **RFS** Rezidivfreies Überleben.

Studie	Therapie	Komparator	Nachbeobachtung	Wichtigstes Langzeitergebnis
KEYNOTE-054	Pembrolizumab	Placebo	5 Jahre	RFS 55,4 vs. 38,3 % (HR 0,61)
CheckMate 238	Nivolumab	Ipilimumab	5 Jahre	RFS 50 vs. 39 % (HR 0,72)
COMBI-AD	Dabrafenib + Trametinib	Placebo	10 Jahre	RFS 48 vs. 32 % (HR 0,52); numerischer OS-Vorteil (HR 0,80)

Die verfügbaren RCT belegen die Wirksamkeit sowohl adjuvanter Anti-PD-1-Therapien als auch der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib hinsichtlich der Verzögerung bzw. Verhinderung des Auftretens von

Rezidiven bzw. Fernmetastasen beim resezierten Melanom im Stadium III. Direkte prospektive randomisierte Vergleichsstudien zwischen beiden Therapieprinzipien liegen bislang jedoch nicht vor.

3 WARUM SIND REAL-WORLD-DATEN RELEVANT?

Im Vergleich zu RCT umfassen RWD gesundheitsbezogene Daten, die in der Versorgungsrealität erhoben werden. Hierzu zählen beispielsweise Daten aus klinischen Registern, elektronischen Patient*innenakten, Krankenkassendaten oder prospektiven Beobachtungsstudien. RWD bilden die Datengrundlage versorgungsnaher Studien und Analysen (RWD-Studien) und die

daraus gewonnene Evidenz wird als *Real-World Evidence* (RWE) bezeichnet [Eichler et al. 2021]. Im Gegensatz zu RCT spiegeln RWD-Studien die tatsächliche Versorgungspraxis wider und ermöglichen Aussagen zu Effektivität, Verträglichkeit, Therapietreue und Behandlungssequenzen in heterogenen Patient*innengruppen unter Alltagsbedingungen [Eichler et al. 2021, Verkerk, Voest 2024].

RWD, RWE UND RCT

- RWD bezeichnen gesundheitsbezogene Daten, die unter Routinebedingungen erhoben werden.
- Hierzu zählen beispielsweise Registerdaten, elektronische Patient*innenakten oder Krankenkassendaten.
- Die aus der Analyse solcher Daten gewonnenen Erkenntnisse werden als RWE bezeichnet.
- RWD liefern Informationen zur Versorgungspraxis, während RCT primär die Wirksamkeit und Sicherheit unter kontrollierten Studienbedingungen untersuchen.



Dennoch gelten RCT als Goldstandard für die Bewertung neuer Therapien und zeichnen sich durch eine hohe interne Validität aus. Allerdings basieren sie häufig auf streng selektionierten Studienpopulationen, sodass ältere Patient*innen, Personen mit relevanten Komorbiditäten oder eingeschränktem Allgemeinzustand sowie Frauen in RCT oftmals unterrepräsentiert sind [Daitch et al. 2022, Eichler et al. 2021]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die klinische Versorgung kann daher eingeschränkt sein. Dies ist vor allem für die Präzisionsonkologie relevant, in der therapeutische Entscheidungen zunehmend Biomarker-basiert erfolgen und auf spezifische Patient*innensubgruppen zugeschnitten sind [Eichler et al. 2021, Verkerk, Voest 2024].

Ein besonderer Mehrwert von RWD besteht darin, dass sie Fragestellungen adressieren können, für die randomisierte Vergleichsstudien nicht verfügbar sind oder voraussichtlich nicht durchgeführt werden. Dies betrifft beispielsweise direkte Vergleiche bereits zugelassener Therapieoptionen, seltene molekulare Subgruppen oder die Bewertung langfristiger Behandlungsergebnisse über die übliche Studiendauer hinaus. RWD tragen dazu bei, Evidenzlücken zu schließen und klinisch relevante Hypothesen für zukünftige prospektive Studien zu generieren [Eichler et al. 2021, Verkerk, Voest 2024].

Vor diesem Hintergrund gewinnen RWD auch beim resezierten Melanom im Stadium III zunehmend an Bedeutung. Hierzu zählen Studien zur Therapieadhärenz und zu Therapieabbrüchen [Helgadottir et al. 2023], zum Management immunvermittelter Nebenwirkungen und potenzieller Langzeittoxizitäten [Amaral et al. 2025a], zur Effektivität und Verträglichkeit bei älteren oder komorbiden Patient*innen [Bloem et al. 2025, Janssen et al. 2026] sowie zu Ergebnisunterschieden in klinisch relevanten Subgruppen, insbesondere bei Patient*innen mit Melanom im Stadium IIIa sowie bei Patient*innen mit *BRAF*-V600E- oder -V600K-positivem Melanom [Grover et al. 2025, Weichenthal et al. 2026]. Zudem liefern RWD Informationen zu Langzeitverläufen und realen Behandlungssequenzen [Helgadottir et al. 2023, Lodde et al. 2025].

Gleichzeitig müssen die methodischen Limitationen von RWE-Studien berücksichtigt werden, speziell die fehlende Randomisierung, Selektions-Bias, residuale Störfaktoren sowie heterogene Datenquellen und Endpunktdefinitionen [Eichler et al. 2021, Verkerk, Voest 2024]. Daher sind RCT und RWD/RWE als komplementäre Evidenzquellen zu verstehen, die unterschiedliche Aspekte der klinischen Realität abbilden und sich gegenseitig ergänzen (**Tabelle 2**) [Eichler et al. 2021, Verkerk, Voest 2024].

Tabelle 2: Hauptunterschiede zwischen RWD und RCT; modifiziert nach [Eichler et al. 2021, Ellis et al. 2025]. **RCT** Randomisierte, kontrollierte Studie. **RWD** Real-World-Daten. **RWE** Real-World Evidence.

RCT	RWD/RWE
• Hohe interne Validität • Selektierte Populationen • Kontrollierte Studienbedingungen • Standardisierte Datenerhebung • Geringeres Risiko für Bias • Nachweis der Wirksamkeit	• Hohe externe Validität • Heterogene Populationen • Klinischer Alltag • Heterogene Datenquellen • Höheres Risiko für Bias und Störfaktoren • Bewertung der Effektivität und Therapiepraxis

Ein aktuelles Beispiel für die Limitationen populationsbasierter RWD liefert eine populationsbasierte Analyse französischer Gesundheitsdaten aus dem *Système National des Données de Santé* (SNDS) mit 2.612 Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium III. Nach 36 Monaten lagen die RFS-Raten unter Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib plus Trametinib bei

50,7, 52,7 bzw. 48,3 %, die entsprechenden OS-Raten bei 81,8, 82,3 bzw. 74,4 %. Aufgrund fehlender Adjustierung und eingeschränkter Vergleichbarkeit der Therapiegruppen waren jedoch keine belastbaren Vergleiche zwischen den Behandlungsstrategien möglich [Monestier et al. 2026].

4 REAL-WORLD-DATEN ZUR ADJUVANTEN THERAPIE DES MELANOMS IM STADIUM III

4.1 ANTI-PD-1-THERAPIE VERSUS BRAF/MEK-INHIBITION UNTER ALLTAGSBEDINGUNGEN

Im klinischen Alltag stellt sich insbesondere bei Patient*innen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom im Stadium III die Frage nach möglichen Unterschieden zwischen einer adjuvanten Anti-PD-1-Therapie und einer adjuvanten BRAF/MEK-Inhibition als zielgerichtete Therapie. Unter Routinebedingungen zeigten sich relevante Therapieabbrüche sowohl unter Anti-PD-1-Therapie als auch unter BRAF/MEK-Inhibition. Die Ursachen für eine vorzeitige Therapiebeendigung unterschieden sich jedoch zwischen beiden Therapieprinzipien: Unter BRAF/MEK-Inhibition waren häufiger Toxizitäten ausschlaggebend, während unter Anti-PD-1-Therapie ein Tumorprogress häufiger zum Absetzen der Behandlung führte [De Meza et al. 2023]. Zudem unterscheiden sich auch die Nebenwirkungsprofile beider Therapien und das Management therapieassoziierter Toxizitäten sowie die Behandlungsdauer [Amaral et al. 2025a, Lodde et al. 2025].

Mehrere RWD-Analysen untersuchten direkte Vergleiche zwischen adjuvanter Anti-PD-1-Therapie und zielgerichteter Therapie bei Betroffenen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom im Stadium III [Amaral et al. 2025a, Lodde et al. 2025]. Eine wichtige Analyse stammt aus der multizentrischen Kohorte der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie (ADO) [Lodde et al. 2025]. In diese Analyse wurden 589 Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium III aus elf deutschen Hautkrebszentren eingeschlossen, die über einen Zeitraum von vier Jahren nachbeobachtet wurden. Insgesamt erhielten 479 Patient*innen eine adjuvante Anti-PD-1-Therapie und 110 eine adjuvante BRAF/MEK-Inhibition [Lodde et al. 2025]. Die Analyse baut auf früheren Auswertungen derselben ADO-Kohorte auf, die bereits Hinweise auf Unterschiede hinsichtlich Rezidivdynamik, Therapieabbrüchen und Behandlungsergebnissen zwischen beiden Therapieprinzipien geliefert hatten [Lodde et al. 2023].

Das 4-Jahres-RFS betrug 42,9 % (95%-KI 38,5 – 47,8) unter Anti-PD-1-Therapie und 52,6 % (95%-KI 43,6 – 63,3) unter zielgerichteter Therapie. Bei Patient*innen mit *BRAF*-V600-positivem Melanom war die Rezidivrate

unter Anti-PD-1-Therapie höher als unter *BRAF*/MEK-Inhibition (HR 1,57; 95%-KI 1,09 – 2,26) (**Abbildung 2**) [Lodde et al. 2025].

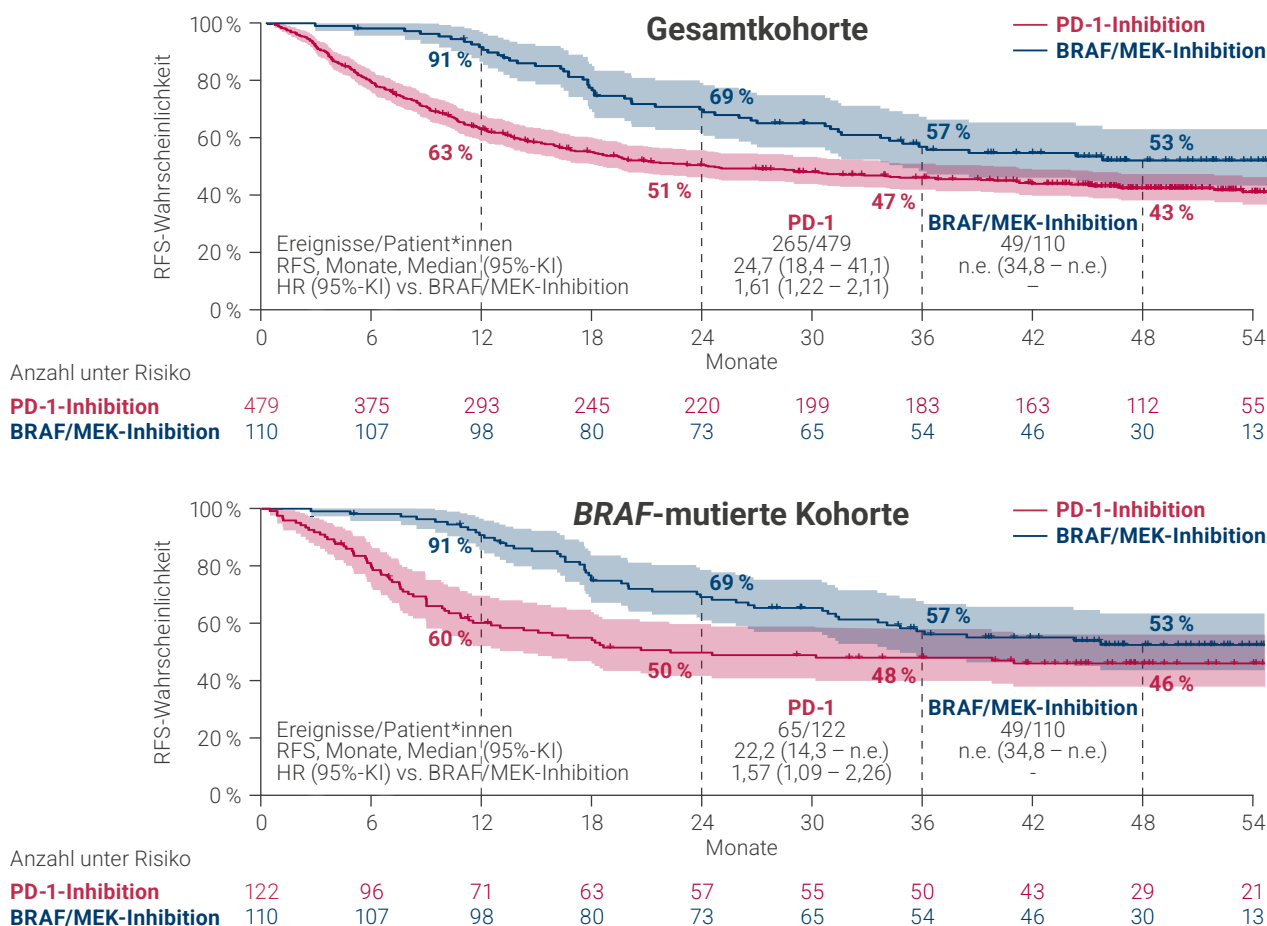


Abbildung 2: RFS in der ADO-Real-World-Kohorte; modifiziert nach [Lodde et al. 2025].

ADO Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie. **BRAF** v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B. **HR** Hazard Ratio. **KI** Konfidenzintervall. **MEK** Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase. **n.e.** Nicht erreicht. **PD-1** Programmed Cell Death Protein 1. **RFS** Rezidivfreies Überleben.

Die Überlebensraten nach vier Jahren lagen bei 80,8 % (95%-KI 73,6 – 88,7) unter Anti-PD-1-Therapie und 87,3 % (95%-KI 81,0 – 94,0) unter zielgerichteter Therapie [Lodde et al. 2025].

Patient*innen mit zuvor resezierter makroskopischer nodaler Metastasierung zeigten unter Anti-PD-1-Therapie häufiger frühe Rezidive. Die 1-Jahres-RFS-Rate betrug in dieser Subgruppe 58 % gegenüber 87 % unter BRAF/MEK-Inhibition [Lodde et al. 2025].

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen Therapiedauer und klinischen Ergebnissen untersucht. Ein vorzeitiger Therapieabbruch nach weniger als sechs Monaten war unter Anti-PD-1-Therapie nicht mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert (HR 1,07; 95%-KI 0,73 – 1,55). Unter BRAF/MEK-Inhibition war ein früher Therapieabbruch tendenziell mit ungünstigeren klinischen Verläufen assoziiert (HR 1,47; 95%-KI 0,67 – 3,23), ohne dass sich ein statistisch gesicherter Zusammenhang nachweisen ließ [Lodde et al. 2025].

Eine weitere wichtige RWD-Analyse wurde von Bloem et al. auf Grundlage des niederländischen *Dutch Melanoma Treatment Registry* (DMTR) durchgeführt. In die Untersuchung wurden Patient*innen mit *BRAF*-V600-positivem Melanom im Stadium III eingeschlossen, die zwischen 2018 und 2022 eine adjuvante Anti-PD-1-Therapie oder eine adjuvante *BRAF*/MEK-Inhibition erhalten hatten. Insgesamt erfüllten 952 Patient*innen die Einschlusskriterien. Da sich die Ausgangscharakteristika der Behandlungsgruppen unterschieden, erfolgte ein 1:1 *Propensity Score Matching* (PSM) unter Berücksichtigung klinisch relevanter prognostischer Faktoren. Hierdurch entstanden zwei vergleichbare Kohorten mit jeweils 223 Patient*innen [Bloem et al. 2025].

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,3 Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte. Die 2-Jahres-RFS-Raten betrugen 64,7 % unter Anti-PD-1-Therapie und 62,2 % unter *BRAF*/MEK-Inhibition. Auch für das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) ergaben sich nahezu identische Ergebnisse mit 2-Jahres-Raten von jeweils 80,5 %. Das 2-Jahres-OS betrug 89,1 % unter Anti-PD-1-Therapie und 86,3 % unter *BRAF*/MEK-Inhibition. Weder für RFS noch für DMFS oder OS konnten signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapieprinzipien nachgewiesen werden [Bloem et al. 2025].

Hinsichtlich der Sicherheit zeigten sich generell Unterschiede bezüglich der Behandlungsstrategien in Abhängigkeit vom Wirkmechanismus, was Spektrum und Dauerhaftigkeit betrifft. Schwerwiegende therapie-assoziierte Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) wurden bei 13,4 % der Patient*innen unter Anti-PD-1-Therapie und bei 11,7 % unter *BRAF*/MEK-Inhibition beobachtet. Die Autor*innen folgern, dass beide adjuvanten Therapieoptionen unter Versorgungsbedingungen vergleichbare onkologische Ergebnisse erzielen und die Therapiewahl daher vor allem anhand individueller Risikofaktoren, Komorbiditäten, möglicher Toxizitäten und Patient*innenpräferenzen erfolgen sollte [Bloem et al. 2025].

Die Ergebnisse von Bloem et al. ergänzen die Daten von Lodde et al. und verdeutlichen zugleich die Heterogenität der verfügbaren RWE. Während in der deutschen Kohorte günstigere Langzeitergebnisse unter *BRAF*/MEK-Inhibition beobachtet wurden, ergaben

sich in der methodisch aufwendig adjustierten niederländischen Registeranalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieprinzipien. Insgesamt liefern die bislang verfügbaren indirekten Vergleiche zwischen adjuvanter Anti-PD-1-Therapie und *BRAF*/MEK-Inhibition keine konsistenten Hinweise auf eine Überlegenheit einer der beiden Therapieklassen. Vor diesem Hintergrund kommt der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung und den unterschiedlichen Langzeittoxizitätsprofilen besondere Bedeutung zu.

4.2 ADJUVANTE THERAPIE VERSUS ALLEINIGE NACHSORGE

Weitere RWD stammen aus der französischen multi-zentrischen TAMARIS-Kohorte. In dieser Analyse wurden 1.170 Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium III eingeschlossen, von denen 794 eine adjuvante Anti-PD-1-Therapie oder *BRAF*/MEK-Inhibitoren und 376 keine adjuvante Systemtherapie erhielten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30,4 Monaten war die adjuvante Therapie mit einem längeren OS assoziiert (HR 0,617; 95%-KI 0,474 – 0,802; $p < 0,001$). Das 2-Jahres-OS betrug 90,2 % in der adjuvant behandelten Gruppe gegenüber 79,1 % in der Kontrollgruppe ohne adjuvante Systemtherapie. Da sich die Behandlungs- und Beobachtungskohorten hinsichtlich ihrer Ausgangscharakteristika unterschieden, wurden zusätzlich multivariable und *Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting* (IPTW-)adjustierte Analysen durchgeführt, die den Überlebensvorteil der adjuvanten Therapie bestätigten. Auch das RFS fiel zugunsten der adjuvanten Therapie aus (HR 0,544; 95%-KI 0,457 – 0,647; $p < 0,001$), wobei das 2-Jahres-RFS bei 66,7 vs. 45,0 % lag [Erard et al. 2026].

In Subgruppenanalysen war die adjuvante Therapie in den Substadien IIIB und IIIC mit einem signifikant verbesserten OS assoziiert (Stadium IIIB: *Log-Rank* $p = 0,027$; Stadium IIIC: *Log-Rank* $p = 0,004$), während der OS-Vorteil in den Substadien IIIA und IIID keine statistische Signifikanz erreichte (Stadium IIIA: *Log-Rank* $p = 0,447$; Stadium IIID: *Log-Rank* $p = 0,540$). In der multivariaten Analyse blieb die adjuvante Therapie signifikant mit einem verbesserten OS assoziiert (HR 0,718; 95%-KI 0,547 – 0,942; $p = 0,017$) [Erard et al. 2026].

Zusätzlich erfolgte eine explorative Analyse innerhalb der adjuvant behandelten Kohorte. Hier zeigte sich unter BRAF/MEK-Inhibition ein numerischer Vorteil hinsichtlich des OS gegenüber der Anti-PD-1-Therapie (HR 0,569; 95%-KI 0,312 – 1,037; $p = 0,062$). Für das RFS ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieprinzipien ($p = 0,289$). Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und möglicher Selektionsverzerrungen sollten diese Ergebnisse jedoch als explorativ betrachtet und mit Vorsicht interpretiert werden [Erard et al. 2026].

Zusammengenommen unterstützen die TAMARIS-Daten den klinischen Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie gegenüber einer alleinigen Nachsorge im Stadium III. Die explorativen Analysen zeigten vergleichbare Behandlungsergebnisse unter Anti-PD-1-Therapie und BRAF/MEK-Inhibition, wobei sich numerisch günstigere Überlebensraten unter BRAF/MEK-Inhibition ergaben. Aufgrund des retrospektiven Designs, fehlender adjustierter Vergleiche sowie der bislang ausschließlich als Preprint vorliegenden Daten sollten diese Ergebnisse jedoch zurückhaltend interpretiert und in weiteren Studien bestätigt werden.

5 KRITISCHE BEWERTUNG VON RWE-STUDIEN IM KLINISCHEN ALLTAG

Für die Anwendung von RWE in der klinischen Entscheidungsfindung ist entscheidend, ob beobachtete Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen tatsächlich auf die Therapie zurückzuführen sind oder durch Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der Patient*innen erklärt werden können. Die Interpretation von RWD-Analysen zur adjuvanten Therapie des Melanoms im Stadium III erfordert daher eine sorgfältige Berücksichtigung potenzieller Verzerrungsquellen und Störfaktoren. Im Gegensatz zu RCT erfolgt die Therapieentscheidung im klinischen Alltag nicht randomisiert, sondern auf Basis individueller Patient*innen- und Tumorcharakteristika. Dadurch können systematische Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsgruppen entstehen.

Direkte Vergleiche zwischen einer adjuvanten Anti-PD-1-Therapie und einer BRAF/MEK-Inhibition werden durch die Unterschiede in den klinischen Ausgangscharakteristika erschwert. Auch in der multizentrischen ADO-Kohorte von Lodde et al. zeigten sich Unterschiede zwischen in den Charakteristika der Therapiegruppen, unter anderem hinsichtlich Alter und Tumorstadium [Lodde et al. 2025].

Zur Reduktion potenzieller Verzerrungen kommen in RWD-Studien verschiedene statistische Verfahren zum Einsatz. Hierzu zählen beispielsweise das PSM sowie die inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung

(IPTW). Diese Methoden können Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen teilweise ausgleichen, residuale Störfaktoren jedoch nicht vollständig ausschließen [Lodde et al. 2025].

Die Vergleichbarkeit von RWD-Analysen wird zudem durch Unterschiede in Nachsorgekonzepten, Therapiesequenzen und Dokumentationsstandards beeinflusst. Außerdem können sich Definitionen klinischer Endpunkte sowie die Erfassung von Rezidiven und Nebenwirkungen zwischen einzelnen Registern und Kohorten unterscheiden.

Eine weitere Herausforderung betrifft die Interpretation des OS. Patient*innen, die nach einem Rezidiv wirksame systemische Folgetherapien erhalten, können trotz eines früheren Krankheitsrückfalls langfristig günstige Überlebensverläufe aufweisen. Unterschiede im RFS spiegeln sich daher nicht zwangsläufig in entsprechenden Unterschieden beim OS wider. Klar ist jedoch auch, dass ein verzögertes Auftreten von Rezidiven oder Fernmetastasen einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität bedeuten und sogar einer funktionellen Heilung entsprechen kann.

Gleichzeitig können RWD wichtige Hinweise auf die Generalisierbarkeit klinischer Studienergebnisse liefern. Stimmen Ergebnisse aus Registeranalysen und randomisierten Studien weitgehend überein, kann dies

das Vertrauen in die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungspraxis stärken. Unterschiede zwischen RCT und RWD sollten dagegen Anlass geben, mögliche Ursachen wie Unterschiede in den Patient*innenpopulationen, Therapiesequenzen oder Nachsorgekonzepten genauer zu analysieren.

Vor diesem Hintergrund sollten Ergebnisse aus RWE-Studien nicht isoliert betrachtet, sondern im Kontext

der verfügbaren Evidenz aus randomisierten Studien interpretiert werden. RWD liefern wertvolle Informationen zur Anwendung, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapien unter Routinebedingungen, ersetzen jedoch nicht die Evidenz aus RCT. Diskrepanzen zwischen RCT und RWE sollten jedoch auch Anlass geben, zu hinterfragen, inwieweit die Populationen randomisierter Studien die reale Behandlungssituation abbilden.

WICHTIGE KRITERIEN ZUR BEWERTUNG VON RWE-STUDIEN IM KLINISCHEN ALLTAG [EICHLER ET AL. 2021, VERKERK, VOEST 2024]



- Ist die untersuchte Kohorte repräsentativ für die reale Versorgungssituation?
- Welche Datenquelle wurde verwendet (z. B. Registerdaten, multizentrische Kohorten, *Claims*-Daten)?
- Sind die Vergleichsgruppen klinisch sinnvoll definiert?
- Wurden potenzielle Störfaktoren statistisch adjustiert (z. B. PSM, IPTW)?
- Sind Endpunkte und Nachbeobachtungszeit klinisch relevant gewählt?
- Bestehen potenzielle Verzerrungen durch unterschiedliche Nachsorge- oder Therapiesequenzen?
- Lassen sich die Ergebnisse auf die eigene Patient*innenpopulation übertragen?

6 KLINISCHE BEDEUTUNG VON RWE FÜR DIE THERAPIEENTSCHEIDUNG IM STADIUM III

Patient*innen mit *BRAF*-V600-positivem Melanom im Stadium III stehen mit Anti-PD-1-Therapien und der Kombination aus *BRAF*/MEK-Inhibitoren zwei etablierte adjuvante Therapieoptionen zur Verfügung. Bei ausgewählten Patient*innen, beispielsweise mit geringer Tumorlast oder erhöhtem Risiko für therapieassoziierte Toxizitäten, kann im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung auch eine engmaschige Nachsorge ohne adjuvante Systemtherapie Teil der Therapieentscheidung sein [Amaral et al. 2025b].

Die Nutzen-Risiko-Abwägung gestaltet sich bei Patient*innen mit Melanom im Stadium IIIA anspruchsvoll. Für diese Patient*innengruppe liegen im Vergleich zu höheren Tumorstadien weniger belastbare Daten vor, sodass klinische Faktoren und individuelle Präferenzen bei der Therapieplanung eine wichtige Rolle spielen. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass Patient*innen mit Stadium IIIA in den Zulassungsstudien

zur adjuvanten Therapie nur dann eingeschlossen wurden, wenn die Sentinel-Lymphknotenmetastase ≥ 1 mm maß. Da ein Großteil der Patient*innen mit Stadium IIIA in der klinischen Versorgung kleinere Mikrometastasen aufweist, ist diese Gruppe in den randomisierten Studien nur eingeschränkt repräsentiert. Neben dem individuellen Rezidivrisiko sollten dabei auch potenzielle therapieassoziierte Toxizitäten sowie deren mögliche Langzeitfolgen berücksichtigt werden. RWD können in diesem Kontext zusätzliche Informationen zur Therapieadhärenz, zu Therapieabbrüchen, Langzeittoxizitäten und klinischen Behandlungsergebnissen unter Routinebedingungen liefern und damit die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unterstützen. Die Therapieentscheidung erfolgt daher häufig im Rahmen eines *Shared Decision-Making*, bei dem Nutzen und Risiken der verfügbaren Behandlungsoptionen gemeinsam mit den Betroffenen diskutiert und abgewogen werden.

Zur weiteren Individualisierung der Therapieentscheidung rücken zunehmend molekulare Biomarker und Genexpressionsprofile in den Fokus. In der prospektiven multizentrischen MERLIN_001-Studie konnte ein klinisch-pathologischer Genexpressionsscore (CP-GEP) Patient*innen mit niedrigem Risiko für einen positiven Sentinel-Lymphknotenstatus identifizieren und damit zur individuellen Risikostratifizierung beitragen [Hieken et al. 2025]. Solche Ansätze könnten künftig die individuelle Risikostratifizierung weiter verbessern und die klinische Entscheidungsfindung unterstützen.

Auch molekulare Tumorcharakteristika könnten künftig für die Therapieselektion relevant werden. In einer RWD-Studie von Effiom et al. war eine *BRAF-V600*-Mutation bei Patient*innen unter adjuvanter Anti-PD-1-Therapie mit einem kürzeren RFS assoziiert [Effiom et al. 2025]. Dieser Zusammenhang wurde in einer externen Validierungskohorte bestätigt (HR 2,1; $p = 0,025$) und weist darauf hin, dass der Mutationsstatus möglicherweise über die Auswahl einer zielgerichteten Therapie hinaus prognostische Bedeutung für die adjuvante Therapiewahl haben könnte.

Innerhalb der Gruppe der Patient*innen mit *BRAF-V600*-mutiertem Melanom stellt sich zudem die Frage, ob sich Therapieergebnisse zwischen den Mutationssubtypen *BRAF-V600E* und *BRAF-V600K* unterscheiden. Daten aus dem *European Melanoma Registry* (EUMelaReg) mit 1.033 Patient*innen unter adjuvanter BRAF/MEK-Inhibition mit Dabrafenib plus Trametinib zeigten jedoch vergleichbare Ergebnisse für beide Mutationssubtypen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 41 Monaten betrugen die 4-Jahres-RFS-Raten 47,0 bzw. 48,3 %, während die 4-Jahres-OS-Raten bei 77,8 bzw. 75,7 % lagen. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Mutationsgruppen wurden weder für das RFS noch für das OS beobachtet [Weichenthal et al. 2026].

Direkte prospektive randomisierte Vergleichsstudien zwischen adjuvanter Anti-PD-1-Therapie und BRAF/MEK-Inhibition liegen bislang nicht vor. Die verfügbaren RWD ergänzen die Evidenzbasis um Informationen, die für die klinische Praxis unmittelbar relevant

sind. Während die niederländische DMTR-Analyse nach PSM keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich RFS, DMFS oder OS zwischen beiden Therapieprinzipien zeigte [Bloem et al. 2025], wurden in der deutschen ADO-Kohorte günstigere Langzeitergebnisse sowie niedrigere Rezidivraten unter BRAF/MEK-Inhibition für Patient*innen mit *BRAF-V600*-Mutation beobachtet [Lodde et al. 2025]. Ergänzend zeigte die französische TAMARIS-Kohorte einen numerischen Vorteil der BRAF/MEK-Inhibition gegenüber einer Anti-PD-1-Therapie hinsichtlich des OS. Aufgrund des retrospektiven Designs sowie eines potenziellen Selektionsbias sollten diese Ergebnisse jedoch zurückhaltend interpretiert werden [Erard et al. 2026].

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Patient*innen mit *BRAF-V600*-Mutation kein Hinweis auf eine Überlegenheit der adjuvanter Anti-PD-1-Therapie gegenüber der BRAF/MEK-Inhibition. Vielmehr sprechen die verfügbaren Daten für eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit. Gleichzeitig deuten RWD darauf hin, dass sich beide Therapieprinzipien hinsichtlich des zeitlichen Auftretens von Rezidiven und der Rezidivdynamik unterscheiden können [Lodde et al. 2025]. Darüber hinaus unterscheiden sich Nebenwirkungsprofil, Therapiedauer, Therapieabbrüche sowie das Management therapieassoziierter Toxizitäten. Während Nebenwirkungen unter BRAF/MEK-Inhibition nach Therapieende häufig reversibel sind, können immunvermittelte Nebenwirkungen unter Anti-PD-1-Therapie dauerhaft persistieren oder eine lebenslange Hormonsubstitution erforderlich machen, insbesondere bei endokrinologischen Toxizitäten [Haanen et al. 2022].

Unter Berücksichtigung der verfügbaren RCT- und RWD-Evidenz sowie der unterschiedlichen Langzeittoxizitätsprofile kann die BRAF/MEK-Inhibition bei geeigneten Patient*innen ohne relevante Kontraindikationen bevorzugt in Betracht gezogen werden (**Tabelle 3**). Die endgültige Therapieentscheidung sollte jedoch im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung gemeinsam mit den Betroffenen getroffen werden.

Tabelle 3: Evidenzbasierte Therapieentscheidung bei *BRAF*-V600-positivem Melanom im Stadium III.

BRAF v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B. **DMFS** Fernmetastasenfreies Überleben. **MEK** Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase. **OS** Gesamtüberleben. **PD-1** Programmed Cell Death Protein 1. **RCT** Randomisierte, kontrollierte Studie. **RFS** Rezidivfreies Überleben. **RWD** Real-World-Daten. **RWE** Real-World Evidence.

	Anti-PD-1-Therapie	BRAF/MEK-Inhibition
Studienergebnisse aus RCT		
KEYNOTE-054	5-Jahres-RFS 55,4 % vs. Placebo (38,3 %)	–
CheckMate 238	5-Jahres-RFS 50 % vs. Ipilimumab (39 %)	–
COMBI-AD	–	10-Jahres-RFS 48 % vs. Placebo (32 %); numerischer OS-Vorteil
Studienergebnisse aus RWD-Studien		
Lodde et al. 2025	4-Jahres-RFS 42,9 %	4-Jahres-RFS 52,6 %
Bloem et al. 2025	2-Jahres-RFS 64,7 %	2-Jahres-RFS 62,2 % (vergleichbar)
TAMARIS 2026	Numerisch ungünstiger	Numerischer OS-Vorteil (nicht signifikant)
Wichtige Take-Home Messages		
Langzeittoxizität	Potenziell dauerhaft/irreversibel	Überwiegend reversibel
Klinische Einordnung	Etablierte adjuvante Therapieoption	Kann bei Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und des Toxizitätsprofils bevorzugt werden

KLINISCHE KONSEQUENZEN FÜR DIE PRAXIS

- Bei *BRAF*-V600-positivem Melanom im Stadium III stehen Anti-PD-1-Therapie und BRAF/MEK-Inhibition als etablierte adjuvante Therapieoptionen zur Verfügung.
- Direkte randomisierte Vergleichsstudien fehlen bislang.
- Verfügbare RWD zeigen keine Überlegenheit einer adjuvanten Anti-PD-1-Therapie gegenüber einer BRAF/MEK-Inhibition.
- Unterschiede bestehen hinsichtlich Nebenwirkungsprofil, Therapiedauer, Therapieabbrüchen und potenziellen Langzeittoxizitäten.
- Die Therapieentscheidung sollte im Rahmen eines *Shared Decision-Making* unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren und Patient*innenpräferenzen erfolgen.

7 FAZIT

Die adjuvante Therapie des vollständig resezierten Melanoms im Stadium III hat durch Anti-PD-1-Therapien und die Kombination aus BRAF/MEK-Inhibitoren zu einer deutlichen Verbesserung der Tumorkontrolle – messbar als RFS – geführt. Die verfügbare Evidenz aus RCT bildet weiterhin die Grundlage der Therapieentscheidung.

RWD ergänzen diese Evidenz durch Informationen zur Effektivität, Verträglichkeit, Therapietreue und Anwendung moderner Therapien unter Routinebedingungen. Sie liefern unterstützende Erkenntnisse zu Patient*innengruppen und klinischen Situationen, die in RCT häufig nur eingeschränkt abgebildet sind. Hierzu zählen unter anderem ältere oder komorbide Patient*innen, unterschiedliche Risikokonstellationen innerhalb des Stadiums III sowie reale Behandlungssequenzen und Langzeitverläufe.

Aktuelle Register- und Kohortenanalysen liefern zudem zusätzliche Hinweise für die Therapieselektion bei Patient*innen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom.

Gleichzeitig erfordert die Interpretation von RWE aufgrund potenzieller Verzerrungen und methodischer Limitationen eine sorgfältige Einordnung der Ergebnisse.

RCT und RWD/RWE sollten daher als komplementäre Evidenzquellen verstanden werden. Während RCT den Nachweis der Wirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen liefern, ermöglichen RWD eine Bewertung der Effektivität und Anwendbarkeit moderner Therapien im klinischen Alltag. Insbesondere bei Patient*innen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom und mehreren verfügbaren adjuvanten Therapieoptionen können RWD zusätzliche Informationen für die Therapieselektion liefern. Unter Berücksichtigung der vergleichbaren Wirksamkeit sowie der unterschiedlichen Langzeittoxizitätsprofile kann die BRAF/MEK-Inhibition bei geeigneten Patient*innen ohne relevante Kontraindikationen bevorzugt in Betracht gezogen werden. Die Wahl der adjuvanten Therapie sollte letztlich auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung basieren und gemeinsam mit den Betroffenen getroffen werden.

8 LITERATUR

- Amaral T**, et al. Eur J Cancer. 2025a;215:115160.
- Amaral T**, et al. Ann Oncol. 2025b;36(1):10-30.
- Amin MB**, et al. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99.
- Bloem M**, et al. Br J Cancer. 2025;132(12):1124-1130.
- Daitch V**, et al. Trials. 2022;23(1):1038.
- De Meza MM**, et al. Cancers (Basel). 2023;15(2):409.
- Dummer R**, et al. N Engl J Med. 2020;383(12):1139-1148.
- Effiom D**, et al. Cancer Med. 2025;14(23):e71410.
- Eggermont AMM**, et al. NEJM Evid. 2022;1(11):EVIDoa2200214.
- Eichler HG**, et al. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(5):1212-1218.
- Ellis PM**, et al. Curr Oncol. 2025;32(11).
- Erard T**, et al. Eur J Cancer. 2026 Jun 25;244:116878.
- Garbe C**, et al. European Journal of Cancer. 2025;215:115152.
- Grover P**, et al. Ann Oncol. 2025;36(7):807-818.
- Haanen J**, et al. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-1238.
- Helgadottir H**, et al. J Natl Cancer Inst. 2023;115(9):1077-1084.
- Hieken TJ**, et al. JAMA Surg. 2025;160(12):1358-1366.
- Janssen JC**, et al. Eur J Cancer. 2026;234:116202.
- Kirkwood JM**, et al. Nat Med. 2023;29(11):2835-2843.
- Larkin J**, et al. Clin Cancer Res. 2023;29(17):3352-3361.
- Lodde GC**, et al. Eur J Cancer. 2023;191:112957.
- Lodde GC**, et al. J Clin Oncol. 2025;43(25):2793-2805.
- Long GV**, et al. N Engl J Med. 2024;391(18):1709-1720.
- Luke JJ**, et al. Lancet. 2022;399(10336):1718-1729.
- Monestier S**, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2026; 10.1007/s13555-026-01813-y.
- RKI**. 2026. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_node.html (zuletzt aufgerufen am 19.05.2026).
- Schadendorf D**, et al. Lancet. 2018;392(10151):971-984.
- Tasdogan A**, et al. Nat Rev Dis Primers. 2025;11(1):23.
- Verkerk K**, Voest EE. Cell. 2024;187(7):1636-1650.
- Vetto JT**. Cancers. 2024;16(14):2572.
- Weber J**, et al. N Engl J Med. 2017;377(19):1824-1835.
- Weichenthal M**, et al. ASCO 2026; Poster-ID 9576.



<https://cmemedipoint.de/onkologie/adjuvante-therapie-melanom/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist die registrierte jährliche Zahl der Neuerkrankungen an einem **kutanen Melanom** in Deutschland?
 - a) Unter 5.000 Neuerkrankungen
 - b) Etwa 5.000 – 7.500 Neuerkrankungen
 - c) Etwa 14.000 – 18.000 Neuerkrankungen
 - d) Etwa 23.000 – 27.000 Neuerkrankungen
 - e) Etwa 35.000 – 39.000 Neuerkrankungen
2. Welche Aussage beschreibt das **Melanom im Stadium III** gemäß der Klassifikation des *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* korrekt?
 - a) Vorliegen von Fernmetastasen unabhängig vom Lymphknotenstatus
 - b) Regionärer Lymphknotenbefall und Fernmetastasen mit Organbeteiligung
 - c) Regionärer Lymphknotenbefall und/oder Satelliten- bzw. In-Transit-Metastasen ohne Fernmetastasierung
 - d) Satelliten- bzw. In-Transit-Metastasen mit gleichzeitiger Fernmetastasierung
 - e) Lokal begrenztes Melanom ohne Lymphknotenbefall, jedoch mit Satelliten- oder In-Transit-Metastasen
3. Welche Aussage zur Phase-III-Studie **CheckMate 238** trifft zu?
 - a) Die Studie schloss ausschließlich Patient*innen mit *BRAF-V600*-positivem Melanom ein.
 - b) Die Studie untersuchte ausschließlich Patient*innen mit Melanom im Stadium IIIA.
 - c) Die adjuvante Behandlung wurde über einen Zeitraum von drei Jahren durchgeführt.
 - d) Nivolumab blieb gegenüber Ipilimumab hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens (RFS) überlegen.
 - e) Die Patient*innen wurden unabhängig von Tumorstadium und Expression von *Programmed Cell Death Protein 1* (PD-1) randomisiert.
4. Welche Aussage trifft auf die **finale Analyse** der **COMBI-AD-Studie** nach nahezu zehnjähriger Nachbeobachtung zu?
 - a) Der Vorteil von Dabrafenib plus Trametinib hinsichtlich des RFS blieb bestehen, während für das Gesamtüberleben (OS) keine statistische Signifikanz erreicht wurde.
 - b) Der Vorteil von Dabrafenib plus Trametinib hinsichtlich des RFS ging im Langzeitverlauf verloren.
 - c) Für das OS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dabrafenib plus Trametinib.
 - d) Weder für das RFS noch für das OS zeigte sich ein Vorteil gegenüber Placebo.
 - e) Die Therapie war mit einer Verschlechterung des OS gegenüber Placebo assoziiert.
5. Welcher **Vorteil** von Studien mit *Real-World-Daten* (RWD) wird im Vergleich zu randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) besonders hervorgehoben?
 - a) Geringeres Risiko für Bias und Störfaktoren
 - b) Abbildung der tatsächlichen Versorgungspraxis unter Alltagsbedingungen
 - c) Höhere interne Validität
 - d) Standardisierte Datenerhebung unter kontrollierten Bedingungen
 - e) Randomisierte Zuteilung der Therapie

6. Warum ist die Übertragbarkeit von Ergebnissen von RCT auf die klinische Versorgung teilweise eingeschränkt?

- a) Weil RCT grundsätzlich keine Wirksamkeitsdaten liefern
- b) Weil RCT ausschließlich retrospektive Daten aus Registern verwenden
- c) Weil RCT häufig auf selektierten Studienpopulationen basieren und bestimmte Patient*innen-gruppen unterrepräsentiert sein können
- d) Weil RCT keine definierten Endpunkte verwenden
- e) Weil RCT keine statistischen Vergleiche zwischen Therapiegruppen erlauben

7. Welche der folgenden Eigenschaften gehört nicht zu den typischen Limitationen von RWD-Studien?

- a) Fehlende Randomisierung
- b) Selektions-Bias
- c) Residuale Störfaktoren trotz statistischer Adjustierung
- d) Einschluss älterer oder komorbider Patient*innen
- e) Heterogene Datenquellen und Endpunktdefinitionen

8. Welche Aussage zur Real-World-Kohorte der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie (ADO) trifft bei Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium III zu?

- a) Die Analyse schloss Patient*innen unabhängig vom BRAF-Mutationsstatus ein.
- b) Das 4-Jahres-RFS war unter adjuvanter Anti-PD-1-Therapie höher als unter BRAF/MEK-Inhibition.
- c) Bei Patient*innen mit BRAF-Mutation war die Rezidivrate unter Anti-PD-1-Therapie höher als unter BRAF/MEK-Inhibition.
- d) Die 1-Jahres-RFS-Rate bei Patient*innen mit resezierter makroskopischer nodaler Metastasierung betrug unter Anti-PD-1-Therapie 87 %.
- e) Ein vorzeitiger Therapieabbruch unter BRAF/MEK-Inhibition war mit verbesserten klinischen Ergebnissen assoziiert.

9. Welche Aussage zur französischen TAMARIS-Studie bei Patient*innen mit reseziertem Melanom im Stadium III trifft zu?

- a) Zwischen adjuvant behandelter Patient*innen-gruppe und Kontrollgruppe zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des RFS.
- b) In die Analyse wurden ausschließlich Patient*innen eingeschlossen, die eine adjuvante Anti-PD-1-Therapie erhielten.
- c) Das 2-Jahres-OS betrug in der adjuvant behandelten Gruppe weniger als 80 %.
- d) Die adjuvante Therapie war mit einem kürzeren OS als eine alleinige Nachsorge assoziiert.
- e) Die adjuvante Therapie war mit einem längeren OS und einem längeren RFS im Vergleich zu keiner adjuvanten Systemtherapie assoziiert.

10. Welche Aussage entspricht der Einordnung der derzeit verfügbaren Evidenz zur adjuvanten Therapie bei Patient*innen mit BRAF-V600-positivem Melanom im Stadium III?

- a) Die verfügbaren Daten belegen eine Überlegenheit der adjuvanten Anti-PD-1-Therapie gegenüber der BRAF/MEK-Inhibition.
- b) Die verfügbaren Daten zeigen keine Überlegenheit der adjuvanten Anti-PD-1-Therapie gegenüber der BRAF/MEK-Inhibition.
- c) Die BRAF/MEK-Inhibition sollte ausschließlich nach Versagen einer Anti-PD-1-Therapie eingesetzt werden.
- d) Unterschiede im Nebenwirkungsprofil spielen für die Therapiewahl keine Rolle.
- e) Randomisierte Vergleichsstudien zwischen Anti-PD-1-Therapie und BRAF/MEK-Inhibition liegen bereits vor.

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf

Universitätsklinikum Essen

Klinik für Dermatologie

Hufelandstraße 55

45147 Essen

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

AstraZeneca, BioAlta, BioNTech, Boehringer Ingelheim, BMS, Daiichi Sankyo, EeBeTe, Formycon, ImCheck, Imantics, Immunocore, IOBioTech, Ipsen, Iovance, Merck-Serono, Moderna, MSD, Neracare, Novartis, Philogen, Pierre Fabre, Regeneron, Replimune, SkylineDx

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Christian Adler

KW MEDIPOINT GmbH, Köln

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Grünwald organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 18.762,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung wird Ihnen online auf www.cmemedipoint.de online angeboten.