

Aus der Klinik für Dermatologie und Phlebologie
des Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

DISSERTATION

**Patienten-Präferenzen für die systemische Therapie des
fortgeschrittenen malignen Melanoms: ein Discrete Choice
Experiment**

**Patient preferences for systemic treatment of advanced malignant
melanoma: a discrete choice experiment**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Juliane Weilandt
aus Neuruppin

Datum der Promotion: 25.11.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Acta Derm Venereol.* 2020 Mar 18;100(6):adv00083.

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Jan;19(1):58-70.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1. 1. Das maligne Melanom	9
1. 1. 1. Epidemiologie	9
1. 1. 2. Risikofaktoren	9
1. 1. 3. Stadieneinteilung	10
1. 1. 4. Klinisches Bild und histopathologische Subtypen	13
1. 2. Therapie des malignen Melanoms	14
1. 2. 1. Adjuvante Therapie.....	15
1. 2. 2. Palliative Therapie	17
1. 3. Patientenpräferenzen.....	19
1. 3. 1. Präferenzmessung.....	19
1. 3. 2. Discrete Choice Experiment.....	20
1. 3. 3. Therapiepräferenzen von Melanompatienten: Stand der Forschung	21
1. 4. Ziele der Arbeit.....	24
2. Patienten und Methoden	26
2. 1. Studienkohorte	26
2. 2. Datenerhebung.....	26
2. 3. Discrete-Choice-Experiment.....	28
2. 4. Statistische Analyse	32
2. 4. 1. Publikation 1	33
2. 4. 2. Publikation 2	34
3. Ergebnisse	36
3. 1. Studienkohorte	36
3. 2. Patientenpräferenzen.....	36
3. 2. 1. Publikation 1: Präferenzen der gesamten Studienpopulation	36
3. 2. 2. Publikation 1: Einfluss soziodemographischer Merkmale auf die Präferenzen.....	38

3. 2. 3. Publikation 1: Einfluss von Tumorcharakteristika und Therapieerfahrung auf die Präferenzen.....	43
3. 2. 4. Publikation 2: Einfluss von Komorbiditäten auf die Präferenzen	46
4. Diskussion.....	54
4. 1. Klinisch-praktische Relevanz der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur ...	54
4. 1. 1. Effektivität und Sicherheit sind die wichtigsten Therapiemerkmale	54
4. 1. 2. Soziodemographische Merkmale beeinflussen die Präferenzen	56
4. 1. 3. Therapieerfahrung beeinflusst die Präferenzen	58
4. 1. 4. Einfluss von Komorbiditäten auf Therapiepräferenzen	59
4. 2. Limitationen der Studie	62
4. 3. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	64
4. 3. 1. Patientenpräferenzen für die adjuvante Therapie	64
4. 3. 2. Vergleich der Präferenzen von Ärzten und Patienten	66
4. 3. 3. Einfluss neuer Therapien auf die Präferenzen	66
4. 4. Fazit.....	67
5. Literaturverzeichnis.....	68
6. Anhang.....	78
6. 1. Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung	78
6. 2. Anhang 2: Patientenfragebogen.....	84
6. 3. Anhang 3: Ärztlicher Dokumentationsbogen.....	117
Eidesstattliche Versicherung	120
Anteilsklärung an den ausgewählten Publikationen.....	121
Auszug aus der Journal Summary List	124
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	125
Lebenslauf.....	155
Publikationsliste	157
Danksagung.....	158

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	analysis of variance
ca.	circa
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DCE	Discrete Choice Experiment
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
FDA	Food and Drug Administration
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
IFN	Interferon
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (MAP2K)
ORR	Gesamtansprechrade („overall response rate“)
PD-1	programmed cell death protein 1
PFS	Progressions-freies Überleben („progression-free survival“)
PWU	Teilnutzenwerte („part-worth utilities“)
RFS	Rezidiv-freies Überleben (“recurrence-free survival“)
RIS	Relative Importance Score
T-VEC	Talimogen laherparepvec
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UV	ultraviolett
vs.	versus

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wurde durch die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und BRAF/MEK-Inhibitoren revolutioniert. Insbesondere für BRAF-mutierte Melanome kommen oft mehrere Therapieoptionen in Frage. Ziel der Studie war, Patientenpräferenzen für die medikamentöse Melanom-Therapie mithilfe eines Discrete Choice Experiments (DCE) zu ermitteln und den Einfluss von Patienten-, Krankheits- und Therapiecharakteristika auf diese zu untersuchen.

Methoden: Patienten mit Melanom im AJCC-Stadium IIC-IV vervollständigten ein DCE, in dem Präferenzen für Ergebnisattribute (Gesamtansprechrate (ORR), 2-Jahres-Überlebensrate, Dauer bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Art der Nebenwirkungen, Therapieabbruch aufgrund schwerer Nebenwirkungen) und Prozessattribute (Anwendungshäufigkeit, Applikationsweise, Häufigkeit von Arztbesuchen) moderner Melanom-Therapien erhoben wurden. Für jedes Attribut wurden Relative Importance Scores (RIS) berechnet. Einflussfaktoren auf diese wurden mit Varianzanalysen, Korrelationen nach Pearson und multivariaten Regressionsanalysen analysiert.

Ergebnisse: 150 Patienten (Durchschnittsalter: 58,6 Jahre, 40% Frauen) wurden eingeschlossen. In der gesamten Kohorte waren die Präferenzen für die ORR (RIS=26,8) und das 2-Jahres-Überleben (RIS=21,6) am höchsten, gefolgt von der Art der Nebenwirkungen (RIS=11,7) und der Wahrscheinlichkeit eines Therapieabbruchs (RIS=9,2). Unter den Prozessattributen besaß die Applikationsweise den höchsten Stellenwert (RIS=8,0).

Ältere Teilnehmer legten größeren Wert auf Nebenwirkungen ($r=0,209$, $p=0,010$) und sämtliche Prozessattribute, jüngere auf Effektivität (ORR: $r= -0,167$, $p=0,041$; 2-Jahres-Überleben: $r= -0,240$, $p=0,003$). Teilnehmer mit höherem Schulabschluss waren stärker am 2-Jahres-Überleben (RIS=23,6 vs. 20,0, $p=0,035$) und weniger an Nebenwirkungen, Applikationsweise und Dauer bis zum Ansprechen interessiert. Bei Therapieerfahrung mit ICI lag der Fokus stärker auf der ORR (RIS=29,8 vs. 24,5, $p=0,023$; $\beta=0,199$, $p=0,028$) und weniger auf Nebenwirkungen (RIS=10,2 vs. 12,9, $p=0,044$).

Patienten mit Hypertonie, kardiovaskulären Komorbiditäten und Arthropathie legten signifikant mehr Wert auf die Applikationsweise und die Dauer bis zum Ansprechen als Patienten ohne diese Begleiterkrankungen. Diabetiker waren stärker über

Nebenwirkungen (RIS=17,8 vs. 10,9, $p=0,012$) und weniger über die ORR besorgt, Patienten mit weiteren Krebserkrankungen stärker über einen Therapieabbruch (RIS=12,9 vs. 8,9, $p=0,010$; $\beta=0,219$, $p=0,008$) und weniger über die ORR.

Schlussfolgerung: Patienten mit malignem Melanom legen größten Wert auf die Effektivität der Therapie, gefolgt von der Sicherheit. Individuelle Präferenzen werden durch Alter, Bildungsgrad, Therapieerfahrung und Komorbiditäten beeinflusst. Integration der Präferenzen in die gemeinsame Entscheidungsfindung ist essenziell, um Therapiezufriedenheit, Compliance und letztlich den Behandlungserfolg zu optimieren.

Abstract

Background: Treatment of advanced melanoma was revolutionized by the introduction of immune checkpoint inhibitors (ICI) and BRAF/MEK inhibitors. Often several treatment options come into consideration, especially for BRAF-mutated melanomas. The aim of the study was to determine patient preferences for systemic melanoma treatment with a discrete choice experiment (DCE) and to examine the impact of patient, disease and treatment characteristics on these preferences.

Methods: Patients with melanoma AJCC stage IIC-IV completed a DCE in which preferences for outcome attributes (overall response rate (ORR), 2-year survival rate, time to response, progression-free survival, kind of adverse events, treatment discontinuation due to severe adverse events) and process attributes (frequency and route of administration, frequency of consultations) of modern melanoma therapies were elicited. Relative Importance Scores (RIS) were calculated for each attribute. Factors influencing RIS were analyzed using analysis of variance, Pearson's correlation and multivariate regression analysis.

Results: 150 patients (mean age: 58.6 years, 40% women) were included. In the total cohort, preferences for ORR (RIS=26.8) and 2-year survival (RIS=21.6) were highest, followed by kind of adverse events (RIS=11.7) and probability of treatment discontinuation (RIS=9.2). Among process attributes, route of administration had the highest priority (RIS=8.0).

Older participants placed greater emphasis on adverse events ($r=0.209$, $p=0.010$) and all process attributes, younger participants on efficacy (ORR: $r= -0.167$, $p=0.041$; 2-year survival: $r= -0.240$, $p=0.003$). Participants with higher school degree were more interested in 2-year survival (RIS=23.6 vs. 20.0, $p=0.035$) and less in adverse events, route of administration and time to response. Those experienced with ICI focused more on ORR (RIS=29.8 vs. 24.5, $p=0.023$; $\beta=0.199$, $p=0.028$) and less on adverse events (RIS=10.2 vs. 12.9, $p=0.044$).

Patients with hypertension, cardiovascular comorbidities and arthropathy placed significantly higher importance on route of administration and time to response than patients without these comorbidities. Diabetics were more concerned about adverse events (RIS=17.8 vs. 10.9, $p=0.012$) and less about ORR, patients with other cancers

more about treatment discontinuation (RIS=12.9 vs. 8.9, $p=0.010$; $\beta=0.219$, $p=0.008$) and less about ORR.

Conclusion: Patients with malignant melanoma value treatment efficacy most, followed by safety. Individual preferences are influenced by age, level of education, treatment experience and comorbidities. Integration of preferences into shared decision-making is essential in order to optimize treatment satisfaction, compliance and ultimately treatment success.

1. Einleitung

1. 1. Das maligne Melanom

1. 1. 1. Epidemiologie

Das maligne Melanom ist ein von Melanozyten ausgehender maligner Tumor der Haut und Schleimhaut mit hoher Metastasierungstendenz. Es stellte 2016 in Deutschland bei Frauen die vierthäufigste und bei Männern die fünfhäufigste Tumorentität dar und nahm einen Anteil von 4,8% bzw. 4,7% an allen Krebsneuerkrankungen ein [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen um 60 Jahre und bei Männern um 68 Jahre [1]. Beide Geschlechter sind ungefähr gleich häufig betroffen, wobei die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei Männern 21,0 und bei Frauen 19,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner/Jahr beträgt [1]. Allein 2016 wurden bei 23.240 Personen (12.090 Männern und 11.150 Frauen) in Deutschland ein Melanom neu diagnostiziert [1]. Die Inzidenz steigt in Deutschland [2] und Europa [3] kontinuierlich an und hat sich seit den 1970er Jahren mehr als verfünffacht [1, 2]. Als Ursache wird insbesondere das veränderte Freizeitverhalten mit gesteigerter Exposition gegenüber ultravioletter(UV-) Strahlung seit den 1950er Jahren gesehen [4]. Die Mortalitätsrate ist hingegen in geringerem Maße gestiegen und in den letzten Jahren dank verbesserter Früherkennung und modernen Therapien konstant geblieben. Sie liegt bei Männern mit 2,7 Sterbefällen pro 100.000 Einwohnern/Jahr höher als bei Frauen mit 1,5 Sterbefällen [1].

1. 1. 2. Risikofaktoren

Der stärkste exogene Risikofaktor für die Entwicklung eines Melanoms stellt UV-Strahlung dar, insbesondere eine intermittierend hohe Dosis in der Kindheit und Jugend [5]. Weitere Risikofaktoren sind ein heller Hauttyp (Fitzpatrick-Typ 1-2) mit erhöhtem Risiko für Sonnenbrände, eine hohe Anzahl an melanozytären Nävi und atypischen (dysplastischen) Nävi, große kongenitale Nävi und familiäre Prädisposition [5]. Nach Diagnose eines Melanoms besteht zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zweitmelanoms [5].

1. 1. 3. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des malignen Melanoms erfolgt anhand des TNM-Klassifikationssystems des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in 8. Auflage aus dem Jahr 2017 (Tabellen 1-4) [6]. Die Klassifikation berücksichtigt die Tumordicke und das Vorliegen einer Ulzeration des Primärtumors („primary tumor“, „T“; Tabelle 1), die Ausbreitung in regionale Lymphknoten und das Vorliegen von In-transit- und/oder Satellitenmetastasen („regional lymph node“, „N“; Tabelle 2) sowie Fernmetastasen („metastases“, „M“; Tabelle 3).

Tabelle 1: T-Klassifikation des malignen Melanoms nach AJCC 2017 [6]

T-Stadium	Tumordicke	Ulzeration
Tx	Nicht bestimmbar	-
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors	-
Tis	Melanoma in situ	-
T1		
T1a	<0,8 mm	Ohne Ulzeration
T1b	<0,8 mm	Mit Ulzeration
	0,8-1,0 mm	Mit/ohne Ulzeration
T2		
T2a	>1,0-2,0 mm	Ohne Ulzeration
T2b		Mit Ulzeration
T3		
T3a	>2,0-4,0 mm	Ohne Ulzeration
T3b		Mit Ulzeration
T4		
T4a	>4,0 mm	Ohne Ulzeration
T4b		Mit Ulzeration

Tabelle 2: N-Klassifikation des malignen Melanoms nach AJCC 2017 [6]

N-Stadium	Anzahl tumorbefallener regionaler Lymphknoten (LK)	In-transit-, Satelliten- und/oder Mikrosatelliten-Metastasen
Nx	Keine Beurteilung regionaler LK	Nein
N0	Keine tumorbefallenen LK	Nein
N1		
N1a	Ein klinisch okkulter tumorbefallener LK	Nein
N1b	Ein klinisch erkannter tumorbefallener LK	Nein
N1c	Keine tumorbefallenen LK	Ja
N2		
N2a	2 oder 3 klinisch okkulte tumorbefallene LK	Nein
N2b	2 oder 3 tumorbefallene LK, von denen mindestens einer klinisch erkannt wurde	Nein
N2c	Ein klinisch okkulter oder klinisch erkannter tumorbefallener LK	Ja
N3		
N3a	4 oder mehr klinisch okkulte tumorbefallene LK	Nein
N3b	4 oder mehr tumorbefallene LK, von denen mindestens einer klinisch erkannt wurde, oder verbackene LK beliebiger Anzahl	Nein
N3c	2 oder mehr klinisch okkulte oder klinisch erkannte tumorbefallene LK und/oder verbackene LK beliebiger Anzahl	Ja

Tabelle 3: M-Klassifikation des malignen Melanoms nach AJCC 2017 [6]

M-Stadium	Anatomische Lokalisation der Fernmetastasen	LDH-Wert
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen	-
M1	Nachweis von Fernmetastasen	-
M1a	Haut, Weichteilen einschließlich Muskeln und/oder nicht-regionalen Lymphknoten	Unbekannt
M1a(0)		Nicht erhöht
M1a(1)		Erhöht
M1b	Lunge mit oder ohne M1a-Metastasen	Unbekannt
M1b(0)		Nicht erhöht
M1b(1)		Erhöht

M1c	Viszerale Organe außerhalb des ZNS mit oder ohne M1a- oder M1b-Metastasen	Unbekannt
M1c(0)		Nicht erhöht
M1c(1)		Erhöht
M1d	ZNS mit oder ohne M1a-, M1b- oder M1c-Metastasen	Unbekannt
M1d(0)		Nicht erhöht
M1d(1)		Erhöht

LDH: Laktatdehydrogenase; ZNS: zentrales Nervensystem

Tabelle 4: Stadieneinteilung des malignen Melanoms nach AJCC 2017 [6]

AJCC-Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
I			
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
II			
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III			
IIIA	T1a – T2a	N0	M0
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
	T1a – T2a	N1b, N1c, N2b	M0
	T2b – T3a	N1a – N2b	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0
	T1a – T3a	N2c – N3c	M0
	T3b – T4a	N1a – N3c	M0
	T4b	N1a – N2c	M0
IIID	T4b	N3a – N3c	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Mehr als zwei Drittel der Melanome werden in einem frühen lokalisierten Stadium (AJCC 2017-Stadium I) diagnostiziert [1], das mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von bis zu 98% eine sehr gute Prognose aufweist [6]. Mit zunehmender Infiltrationstiefe des Primärtumors steigt das Risiko für eine lymphogene oder hämatogene Metastasierung. So sinkt die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Hochrisiko-Melanom im Stadium IIC, d. h. einem ulzerierten Primärmelanom mit einer Infiltrationstiefe >4 mm, auf 75% [6]. Im Stadium III, in dem regionale Lymphknoten-, Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen vorliegen, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 24 und 88%, im Stadium IV mit Fernmetastasen noch niedriger [6]. Vor der Ära der modernen Melanomtherapie betrug die durchschnittliche Überlebenszeit im Stadium IV 6-10 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate ca. 10% [7, 8].

1. 1. 4. Klinisches Bild und histopathologische Subtypen

Typische klinische Merkmale Melanom-verdächtiger Hautveränderungen sind Asymmetrie, eine unregelmäßige Begrenzung, Mehrfarbigkeit, ein Durchmesser ≥ 5 mm und Erhabenheit. Diese werden mit der sog. ABCDE-Regel (A – asymmetry, B – border, C – colour, D – diameter, E – elevation) beschrieben [9]. Zur Differentialdiagnostik pigmentierter Hautveränderungen ist die Dermatoskopie hilfreich. Unterstützung bei der diagnostischen Einordnung kann künstliche Intelligenz-basierte Analyse-Software bieten. Einen zunehmenden Stellenwert nehmen Datenkonvolut-Informationen-Netzwerke ein, die mit „Deep Learning“ auf die Erkennung von Melanomen trainiert wurden und teilweise sogar erfahrenen Dermatologen überlegen sind [10, 11]. Bei klinischem Verdacht auf ein Melanom ist eine histopathologische Aufarbeitung zur Bestätigung der Diagnose erforderlich [9].

Das Melanom wird nach klinischen und histopathologischen Gesichtspunkten in mehrere Subtypen unterteilt. Die häufigste Form stellt das superfiziell spreitende Melanom dar, gefolgt vom nodulären Melanom, dem Lentigo-maligna-Melanom und dem akrolentiginösen Melanom. Das superfiziell spreitende Melanom und das Lentigo-maligna-Melanom gehen mit der günstigsten Prognose einher, während das noduläre Melanom, das akrolentiginöse Melanom und das amelanotische Melanom eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen [12]. Weitere negative Prognosefaktoren sind ein höheres Alter, männliches Geschlecht und Lokalisation des Melanoms am Rumpf oder im Kopf-Hals-Bereich [9].

1. 2. Therapie des malignen Melanoms

Bei malignem Melanomen im Stadium I und II sollte eine Exzision mit 1-2 cm Sicherheitsabstand je nach Infiltrationstiefe erfolgen [4]. Ab einer Infiltrationstiefe von 1 mm wird zusätzlich eine Wächterlymphknotenbiopsie empfohlen. Bei Makrometastasen in den lokoregionären Lymphknoten und Fehlen von Fernmetastasen ist eine radikale Lymphknotendissektion indiziert [4].

Regionale Metastasen können auch als kutane oder subkutane Satelliten- oder In-transit-Metastasen in Erscheinung treten. Falls möglich, sollten diese operativ entfernt werden [4]. Bei Inoperabilität können lokale Verfahren wie intratumorale Injektionen mit Interleukin-2 oder eine Elektrochemotherapie mit Bleomycin oder Cisplatin angewendet werden [4]. Eine neuere Therapieoption bei injizierbaren kutanen, subkutanen oder Lymphknotenmetastasen ist Talimogen laherparepvec (T-VEC). Dabei handelt es sich um ein modifiziertes onkolytisches Herpesvirus, das die Bildung des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (GM-CSF) auslöst und damit die Anti-Tumor-Reaktion des Immunsystems verstärkt. Gleichzeitig trägt es durch seine onkolytische Wirkung zum Tumorzellzerfall bei. T-VEC ist zugelassen für Patienten im AJCC-Stadium IIIB-IV mit irresektablen, einer Injektion zugänglichen Metastasen. Es wird alle 2 Wochen intraläsional in das Tumorgewebe injiziert. Im Vergleich zu subkutan appliziertem GM-CSF führt es zu einer signifikanten Verbesserung der Gesamtansprechrates (26,4% vs. 5,7%), der dauerhaften Ansprechrates (16,3% vs. 2,1%) und des Gesamtüberlebens (23,3 Monate vs. 18,9 Monate). Typische Nebenwirkungen sind Fatigue, Schüttelfrost und Pyrexie [13].

Bei Nachweis von Fernmetastasen hängt die Therapie von der Lokalisation und Anzahl der Metastasen ab. Bei Vorliegen einzelner, vollständig resezierbarer Metastasen sollte eine operative Entfernung und anschließend eine adjuvante Therapie angestrebt werden. Bei inoperablen oder multiplen Metastasen ist in der Regel eine palliative systemische Tumorthherapie und in manchen Fällen zusätzlich eine Strahlentherapie indiziert [4].

Sowohl bei der adjuvanten als auch bei der palliativen Therapie konnten in den letzten Jahren immense Fortschritte erzielt werden. Die Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) und der zielgerichteten Therapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren veränderten die Therapielandschaft des Melanoms grundlegend.

Die Entwicklung von BRAF- und MEK-Inhibitoren beruhte auf der Erkenntnis, dass etwa die Hälfte aller Melanome eine aktivierende Mutation im Protoonkogen BRAF aufweisen, zu 80% V600E-Mutationen [14]. BRAF kodiert die Kinase b-raf im Mitogen-Activated-Protein-Kinase(MAPK)-Signalweg. Dieser Signalweg vermittelt zelluläre Reaktionen auf Wachstumssignale. Durch aktivierende BRAF V600-Mutationen kommt es zu einer gesteigerten Kinaseaktivität und zu einer übermäßigen Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinase MEK sowie weiterer „downstream“ gelegener Bestandteile des MAPK-Signalwegs. Folgen sind eine überschießende Zellproliferation und die Entstehung von Tumoren [14]. BRAF- und MEK-Inhibitoren hemmen den MAPK-Signalweg und somit die überschießende Proliferation von Melanomzellen.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Verstärkung der körpereigenen Immunabwehr gegen Tumorzellen mithilfe von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI). Dabei handelt es sich um Antikörper, die gegen die auf der Oberfläche von Lymphozyten exprimierten Rezeptoren „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“ (CTLA-4) oder „programmed cell death protein 1“ (PD-1) gerichtet sind. Physiologisch kommt es bei Aktivierung von CTLA-4 und PD-1 durch deren Liganden zu einer Hemmung der Lymphozyten. Durch Blockade der Rezeptoren durch ICI wird diese Bremse aufgehoben und die antitumorale Immunabwehr aktiviert [15]. Die Immunstimulation ist jedoch nicht vollkommen spezifisch, weswegen als Nebenwirkungen von ICI immunvermittelte Toxizitäten an fast jedem Organ auftreten können. Häufig betroffen sind die Haut, der Gastrointestinaltrakt und endokrine Organe wie die Schilddrüse, seltener die Hypophyse. Die Reaktionen können auch nach Absetzen der Therapie persistieren und selten lebensbedrohliche Ausmaße annehmen [16].

1. 2. 1. Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie kommt für Patienten im Stadium II-IV nach R0-Resektion des Primärtumors und/oder seiner Metastasen in Frage, wenn ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv und/oder eine Metastasierung besteht [17].

Interferon-alpha stellte bis 2018 die Standardtherapie in der Adjuvanz bei Patienten im Stadium II und III dar. Es führt zu einer geringen, jedoch signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens („recurrence-free survival“, RFS) und einer Metaanalyse zufolge zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von ca. 3% [18], die allerdings mit einer

hohen Toxizität erkaufte wird. Häufige Nebenwirkungen sind u. a. grippeartige Symptome, Fatigue und Depressionen [19]. Im Stadium II ist Interferon-alpha bis heute die einzige zugelassene adjuvante Therapie. Das Medikament ist allerdings kaum noch verfügbar, und es laufen klinische Studien zum adjuvanten Einsatz von PD-1-Inhibitoren im Stadium IIB und IIC [20].

Zur adjuvanten Therapie im Stadium III sind seit 2018 die PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sowie bei Vorliegen einer BRAF V600-Mutation die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib und Trametinib verfügbar. Diese stellen mittlerweile den Therapiestandard dar und haben Interferon-alpha ersetzt [4]. Nivolumab ist als einziges Medikament für die adjuvante Therapie im tumorfreien Stadium IV zugelassen.

Der erste Immuncheckpoint-Inhibitor, der für die adjuvante Therapie untersucht wurde, war der CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab. Er führte zu einer moderaten, aber signifikanten Verbesserung des RFS und des Gesamtüberlebens im AJCC 2009-Stadium IIIA-C [21, 22], jedoch einer hohen Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen Grad 3-4 (41,6%). Das Medikament wurde daraufhin von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA, nicht jedoch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur in adjuvanter Indikation zugelassen.

Mit den beiden PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab wurde in Phase III-Studien eine deutliche Verlängerung des RFS bei gleichzeitig geringerer Rate an schweren Nebenwirkungen erzielt. Die Gabe von Nivolumab im tumorfreien Stadium IIIB, IIIC und IV nach AJCC 2009 für 12 Monate führte im Vergleich zu Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des RFS (70,5% vs. 60,8% 12 Monate nach Therapieende) bei erheblich geringerer Toxizität [23, 24]. Im tumorfreien Stadium IV ist die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab der Nivolumab-Monotherapie und Placebo überlegen (RFS nach einem Jahr: 75% vs. 52% vs. 32%) [25]; sie ist jedoch deutlich toxischer und bisher nur als palliative Therapie zugelassen. Mit Pembrolizumab alle 3 Wochen i. v. über 12 Monate ließ sich im tumorfreien Stadium IIIA-C nach AJCC 2009 ein ähnlicher Erfolg wie mit Nivolumab erreichen: Das RFS nach einem Jahr betrug im Pembrolizumab-Arm 75,4%, im Placebo-Arm nur 61,0% [26]. Schwerwiegende Nebenwirkungen Grad 3-4 traten bei beiden PD-1-Inhibitoren bei ca. 15% der Patienten auf [23, 26].

Für Patienten mit BRAF V600-mutiertem Melanom besteht außerdem die Möglichkeit einer adjuvanten Therapie mit der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination Dabrafenib und

Trametinib. Gegeben für ein Jahr, führte diese im tumorfreien Stadium III zu einer Verbesserung des RFS um 32% im Vergleich zu Placebo [27]. Nebenwirkungen Grad 3-4 traten bei 41% der Patienten auf [27]. Damit ist die Therapie mit einer höheren Toxizität assoziiert als die Monotherapie mit PD1-Inhibitoren. Die Nebenwirkungen sind nach dem Absetzen der Medikation jedoch meist schnell reversibel, während ICI manchmal irreversible und selten auch lebensbedrohliche immunvermittelte Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus Typ I, Hypophysitis und Myokarditis hervorrufen können.

1. 2. 2. Palliative Therapie

Vor der Entwicklung von ICI und BRAF/MEK-Inhibitoren stellte die Chemotherapie jahrzehntlang den Therapiestandard für das metastasierte inoperable Melanom dar. Die am häufigsten eingesetzte Substanz war Dacarbazin. Die Ansprechraten waren mit nur 5-12% gering, und es zeigte sich nur selten ein komplettes Ansprechen. Die mediane Überlebenszeit lag bei etwa 8-10 Monaten, und die 5-Jahres-Überlebensrate betrug ca. 10% [7].

Die Einführung des CTLA-4-Antikörpers Ipilimumab 2011 stellte den Beginn einer Reihe von revolutionären Neuerungen in der Melanomtherapie dar. Mit Ipilimumab ließ sich erstmalig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem Melanom [28, 29] und bei einem Teil der Patienten zudem ein langanhaltendes Ansprechen erzielen [30]. Die Ansprechraten betragen jedoch nur 10-15%. Bei ca. 27% der Patienten kam es zu Nebenwirkungen Grad 3-4, die bei 13% zum Abbruch der Therapie führten [31]. Dabei birgt Ipilimumab wie alle ICI das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen wie Thyreoiditis, Kolitis, Hepatitis oder seltener Hypophysitis und Pneumonitis. Die Gabe erfolgt intravenös in gewichtsadaptierter Dosis alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen. Seit der Einführung der PD-1-Antikörper wird Ipilimumab nur noch als Zweitlinien-Therapie oder in Kombination mit Nivolumab verwendet.

Die Monotherapie mit den PD-1-Inhibitoren Pembrolizumab oder Nivolumab erbrachte im Vergleich zu Ipilimumab bzw. Dacarbazin eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens mit Ansprechraten von 30-40% [32, 33]. Kürzlich veröffentlichte Langzeitdaten zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44% nach Therapie mit Nivolumab [34] bzw. 39% nach Therapie mit

Pembrolizumab [35]. Schwere, meist immunvermittelte Nebenwirkungen traten bei ungefähr 15% der Patienten auf und führten bei ca. 5% zum Therapieabbruch [31, 32]. Damit besitzen die beiden PD1-Inhibitoren ein besseres Sicherheitsprofil als Ipilimumab. Nivolumab und Pembrolizumab werden intravenös verabreicht, Pembrolizumab alle 3 oder alle 6 Wochen [36] und Nivolumab alle 2 oder alle 4 Wochen [37]. 4- bzw. 6-wöchentliche Dosierungsintervalle waren zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht zugelassen.

Die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bietet im Vergleich zur Monotherapie mit Nivolumab oder Ipilimumab eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien Überlebens [31] und ein tendenziell besseres Gesamtüberleben [34]. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt hiermit 52% [34]. Kaplan-Meier-Kurven für das Progressions-freie Überleben und das Gesamtüberleben deuten das Erreichen einer Plateauphase an, was über eine mögliche Heilung spekulieren lässt. Einen besonderen Vorteil bietet die Immunkombinationstherapie für Patienten mit Hirnmetastasen. Sie geht allerdings mit einer deutlich höheren Rate an schweren Nebenwirkungen einher als die Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren (55% vs. 16%). Nebenwirkungs-bedingte Therapieabbrüche sind mit fast 30% sehr häufig [31]. Patienten, die für die Immunkombinationstherapie in Frage kommen, müssen sorgfältig selektiert werden, „fit for toxicity“ und bereit sein, schwere Nebenwirkungen zugunsten einer leicht verbesserten Prognose in Kauf zu nehmen. Derzeit laufen Studien mit einer modifizierten Dosierung der beiden Wirkstoffe, die auf eine um die Hälfte reduzierte Toxizität bei annähernd gleicher Effektivität hinweisen [38]. Die Immunkombinationstherapie wird in 4 Zyklen alle 3 Wochen verabreicht, gefolgt von einer Monotherapie mit Nivolumab.

Für Patienten mit BRAF V600-mutiertem Melanom stellen BRAF- und MEK-Inhibitoren eine weitere Therapieoption dar. Derzeit sind 3 verschiedene Kombinationen verfügbar, mit denen sich eine signifikante Verbesserung des Progressions-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei hohen Gesamtansprechraten von 64-68% erreichen lässt, Vemurafenib plus Cobimetinib [39], Dabrafenib plus Trametinib [40, 41] und Encorafenib plus Binimetinib [42]. Die 5-Jahres-Überlebensraten unter Therapie mit Vemurafenib und Cobimetinib bzw. Dabrafenib und Trametinib betragen 31% bzw. 34% [43]. Typisch für BRAF/MEK-Inhibitoren ist ihr schnelles Ansprechen. Daher werden sie bevorzugt bei Patienten mit schnellem Krankheitsprogress und/oder symptomatischen Metastasen angewendet. Sie bergen jedoch das Risiko eines sekundären Therapieversagens durch

Resistenzentwicklung. BRAF- und MEK-Inhibitoren werden fast immer in Kombination miteinander verordnet, da hiermit die Effektivität höher und das Risiko einer Resistenzentwicklung geringer ist als bei Monotherapie. Typische Nebenwirkungen umfassen Hauttoxizitäten (Photosensitivität, warzenartige Hyperkeratosen, Plattenepithelkarzinome), gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit), Pyrexie, Arthralgien und Fatigue. Die Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen variiert je nach BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination. Pyrexie ist beispielsweise unter Dabrafenib/Trametinib häufiger als unter Vemurafenib/Cobimetinib, während das Risiko für Hauttoxizitäten unter Vemurafenib/Cobimetinib höher ist. Nebenwirkungen Grad 3-4 treten bei 46-69% der Patienten auf und führen bei 10-15% zu einem Abbruch der Therapie [39-42]. Die meisten Nebenwirkungen sind jedoch gut behandelbar und schnell reversibel. Die Therapie wird oral in Form von Tabletten oder Kapseln verabreicht, deren tägliche Anzahl maximal 5 bei Dabrafenib/Trametinib, 11 bei Vemurafenib/Cobimetinib und 12 bei Encorafenib/Binimetinib beträgt, jeweils verteilt auf 2 Tagesdosen.

Zusammenfassend stehen zur palliativen Erstlinien-Therapie des fortgeschrittenen inoperablen Melanoms eine Vielzahl an Optionen zur Verfügung: bei Vorliegen einer BRAF V600-Mutation 3 verschiedene BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen sowie unabhängig vom Mutationsstatus die PD1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab als Monotherapie, die Immunkombinationstherapie und in bestimmten Situationen T-VEC. Für manche Patienten sind aus medizinischer Sicht mehrere Optionen gleichermaßen geeignet. Für die Wahl der Therapie entscheidend sind dann die Präferenzen der Patientin oder des Patienten, die im Rahmen der gemeinsamen therapeutischen Entscheidungsfindung eruiert werden müssen.

1. 3. Patientenpräferenzen

1. 3. 1. Präferenzmessung

Präferenz wird definiert als eindimensionaler Indikator, der aus Sicht des Individuums die Vorziehungswürdigkeit einer Option gegenüber anderen Wahloptionen beschreibt [44]. Bei der Erhebung von Präferenzen kann zwischen Stated Preferences („geäußerten Präferenzen“) und Revealed Preferences („offenbarten Präferenzen“) unterschieden werden. Bei Stated-Preferences-Analysen werden Präferenzen aus hypothetischen Wahlszenarien abgeleitet, bei Revealed-Preferences-Analysen aus dem tatsächlichen

Verhalten und den beobachteten Handlungen des Individuums [45]. Zu den Methoden der Stated-Preference-Analyse gehören u. a. Time-Trade-off, Person-Trade-off, Standard Gamble, kontingente Bewertungsmethode und das Discrete-Choice Experiment (DCE) [46].

1. 3. 2. Discrete Choice Experiment

Das DCE, auch wahlbasierte Conjoint Analyse genannt, hat seinen Ursprung im Marketing, findet aber seit den 1990er Jahren zunehmend auch in der Gesundheitsökonomie Anwendung [47-50]. Es basiert auf der Annahme, dass jedes Produkt und jede Dienstleistung anhand ihrer Eigenschaften („Attribute“) und deren Ausprägungsgraden („Attributlevel“) beschrieben werden können [51]. Theoretische Grundlage bilden weiterhin die Random Utility Theory nach McFadden, der zufolge ein Individuum in Entscheidungssituationen stets die Option auswählt, die ihm den größten Nutzen verschafft [52], und die Konsumtheorie nach Lancaster, die besagt, dass der Nutzen eines Produkts oder einer Dienstleistung von deren Eigenschaften und Eigenschaftsausprägungen bestimmt wird [53]. Somit kann jeder Eigenschaft und jeder Eigenschaftsausprägung ein spezifischer Teilnutzenwert zugeordnet werden, die in der Summe den Gesamtnutzen eines Produktes oder einer Dienstleistung angeben.

Ein DCE besteht aus einer Reihe von Wahlszenarien. Jedes Wahlszenario enthält 2 oder mehr hypothetische Auswahlmöglichkeiten. Die zur Wahl stehenden Optionen werden durch eine Reihe von Attributen beschrieben und unterscheiden sich in den Attributleveln. Die Teilnehmer des Experiments haben die Aufgabe, aus den gezeigten Auswahlmöglichkeiten wiederholt ihre bevorzugte Option zu wählen. Basierend auf den getroffenen Entscheidungen können mithilfe von Regressionstechniken die Präferenzen der Teilnehmer in Form von Nutzenwerten ermittelt werden. So können Aussagen zur relativen Wichtigkeit der einzelnen Attribute und Attributlevel sowie zu Abwägungsprozessen zwischen den Attributen getroffen werden [51]. Indem es eine simultane Beurteilung mehrerer Attribute ermöglicht, können Entscheidungssituationen, z. B. im klinischen Alltag, realitätsnah wiedergespiegelt werden.

1. 3. 3. Therapiepräferenzen von Melanompatienten: Stand der Forschung

Wenn mehrere aus medizinischer Sicht gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung stehen, sind die Präferenzen der Patienten für die Wahl der Therapie entscheidend. Therapiepräferenzen von Patienten mit malignem Melanom wurden in mehreren Studien unterschiedlichster Methodik erhoben (Tabelle 5). Vor der Ära der ICI und der zielgerichteten Therapie widmeten sich diese hauptsächlich der adjuvanten Therapie mit Interferon-alpha (Tabelle 5). Hier zeigte sich, dass Patienten für eine Verringerung der Rezidivrate des Melanoms bereit waren, selbst starke Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Neuere Arbeiten waren zunehmend auf Präferenzen für die Therapie des metastasierten Melanoms fokussiert (Tabelle 5). Zeitgleich mit der vorliegenden Studie führten Arbeitsgruppen in Deutschland, USA und Kanada Studien zu Präferenzen für die adjuvante und palliative Therapie des Melanoms durch. Auf die Studien, die Präferenzen mit Hilfe von DCE untersuchten, wird in der Diskussion genauer eingegangen.

Tabelle 5: Studien zu Präferenzen von Patienten mit malignem Melanom für adjuvante und palliative Therapien

Autor, Jahr	Land	Studienteilnehmer	Therapieindikation	Therapieoptionen	Studiendesign	Ergebnis
Kilbridge et al., 2001 [54]	USA	107 Patienten mit Melanom im Stadium IA	adjuvant	IFN α -2b Keine Therapie	Standard Gamble	Hohe Bereitschaft, für eine Verlängerung des RFS Nebenwirkungen zu ertragen
Kaehler et al., 2016 [55]	Deutschland	130 Patienten mit Melanom im Stadium IA	adjuvant	IFN α -2b Keine Therapie	Standard Gamble	Hohe Bereitschaft, für eine Verlängerung des RFS Nebenwirkungen zu ertragen
Beusterien et al., 2017 [56]	USA	142 Patienten mit Melanom im Stadium II-III	adjuvant	Pegyliertes IFN α -2b Hochdosis-IFN α -2b Ipilimumab Keine Therapie	DCE	Wichtigste Therapieattribute: 1. 10-Jahres-Überlebensrate 2. Risiko für Fatigue 3. RFS nach 3 Jahren
Stellato et al., 2019 [57]	Kanada	39 Patienten mit Melanom im Stadium I-III	adjuvant	Hochdosis-Interferon α 2b Dabrafenib + Trametinib Nivolumab Pembrolizumab Keine Therapie	DCE	Wichtigste Therapieattribute: 1. RFS nach 21 Monaten, 2. 3-Jahres-Überlebensrate 3. Dosierungsschema
Krammer, Heinzerling, 2014 [58]	Deutschland	30 Patienten mit Melanom, Stadium unbekannt	palliativ	Ipilimumab Dacarbazin Palliativversorgung	Fokusgruppe Fragebogen Likert-Skala	Hohe Bereitschaft, für eine Verlängerung des Überlebens Nebenwirkungen zu ertragen
Liu et al., 2017 [59]	USA	200 Patienten mit inoperablem oder fernmetastasiertem Melanom	palliativ	ICI BRAF/MEK-Inhibitoren	DCE	Wichtigste Therapieattribute: 1. OS 2. Risiko schwerer Nebenwirkungen 3. ORR
Mansfield et al., 2019 [60]	unbekannt	200 Patienten mit Melanom im Stadium I-IV	palliativ	ICI BRAF/MEK-Inhibitoren	DCE Best-Worst-Scaling	Höchste Präferenzen für Vermeidung von Fieber, Vermeidung immunvermittelter Nebenwirkungen und PFS

Stenejem et al., 2019 [61]	USA	233 Patienten mit Melanom im Stadium I-IV	palliativ	ICI BRAF/MEK-Inhibitoren Keine Therapie	DCE	Wichtigste Therapieattribute: 1. OS 2. Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen 3. Risiko von Hauttoxizitäten
Weiss et al., 2020 [62]	Deutschland	30 Patienten mit Melanom, Stadium unbekannt	palliativ	PD1-Monotherapie Nivolumab + Ipilimumab Palliative Care	Fragebogen Fokusgruppe Likert-Skala	30% entschieden sich in allen Fällen für eine lebensverlängernde Therapie, auch wenn die Lebensverlängerung nur marginal war.

1. 4. Ziele der Arbeit

Die adjuvante und palliative Therapie des malignen Melanoms wurde in den letzten Jahren durch die Einführung von ICI und BRAF/MEK-Inhibitoren revolutioniert. Heute stehen insbesondere für Patienten mit BRAF V600-mutiertem Melanom mehrere vielversprechende Erstlinien-Therapien zur Verfügung, die erhebliche Unterschiede in der Effektivität, im Sicherheitsprofil und in der Art der Anwendung aufweisen.

BRAF/MEK-Inhibitoren sind z. B. durch ihr schnelles Ansprechen gekennzeichnet, bergen jedoch das Risiko eines sekundären Wirkverlustes durch Resistenzentwicklung, während ICI bei einem Teil der Patienten zu einem langfristigen Ansprechen über mehrere Jahre führen. Unter der Therapie mit ICI treten typischerweise immunvermittelte Nebenwirkungen auf, die mitunter irreversibel sein können, während BRAF/MEK-Inhibitoren zu Pyrexie und Hauttoxizitäten führen, die sich nach Absetzen oft schnell zurückbilden. Die Immunkombinationstherapie ist zwar etwas wirksamer als die Monotherapie mit PD-1-Inhibitoren, jedoch auch erheblich toxischer. ICI werden alle 2, 3, 4 oder 6 Wochen intravenös verabreicht, während BRAF/MEK-Inhibitoren 2-mal täglich oral eingenommen werden, wobei die Anzahl der Tabletten je nach Präparat bei Standarddosierung zwischen 5 und 12 pro Tag liegt.

Eine Leitlinie für die Auswahl der adjuvanten oder palliativen Erstlinien-Therapie bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom existiert bisher nicht, und die optimale Therapiesequenz ist Gegenstand zahlreicher Studien (z. B. [63]). Die Therapieentscheidung wird für jeden Patienten individuell und gemeinsam mit diesem unter Berücksichtigung verschiedenster Faktoren getroffen. Dazu gehören Melanom-bezogene Merkmale wie die Progressionsgeschwindigkeit und die Anzahl und Symptomatik der Metastasen ebenso wie Patienten-spezifische Faktoren wie Alter, allgemeiner Gesundheitszustand und Begleiterkrankungen. Eine große Rolle spielen zudem individuelle Bedürfnisse, Wünsche, Ängste, Sorgen und Präferenzen der Patienten. Diese sind letztlich oft ausschlaggebend für die Wahl, insbesondere wenn mehrere gleichwertige Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war es somit, Präferenzen von Patienten mit malignem Melanom für Ergebnis- und Prozessattribute moderner Systemtherapien des fortgeschrittenen Melanoms mithilfe eines DCE zu bestimmen.

Als sekundäre Studienziele sollte mithilfe von explorativen Subgruppenanalysen und multivariaten Regressionsanalysen der Einfluss von soziodemographischen Merkmalen, Melanom-spezifischen Charakteristika, Therapieerfahrung und Komorbiditäten auf die Präferenzen von Melanompatienten bestimmt werden.

2. Patienten und Methoden

2. 1. Studienkohorte

Primäres Studienziel war die Ermittlung von Präferenzen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms. Daher sollten ausschließlich Patienten mit Hochrisiko-Melanom oder fortgeschrittenem Melanom, die potentiell für eine adjuvante oder palliative Therapie in Frage kommen, in die Studie eingeschlossen werden. Dementsprechend wurden die Einschlusskriterien wie folgt definiert: 1) ärztlich bestätigte Diagnose eines malignen Melanoms im Stadium IIC-IV nach AJCC 2017, 2) Mindestalter von 18 Jahren und 3) Einwilligungsfähigkeit. Allen Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurde unabhängig von ihrer Therapieerfahrung und ihrer aktuellen Therapie eine Studienteilnahme angeboten. Sowohl Patienten, die sich ambulant z. B. für Nachsorgeuntersuchungen, Verlaufskontrollen unter zielgerichteter Therapie oder intravenöse Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren in den Kliniken vorstellten, als auch Patienten, die z. B. aufgrund von operativen Eingriffen oder aufgrund von Therapiekomplicationen stationär behandelt wurden, konnten teilnehmen. Für die Studienteilnahme geeignete Kandidaten wurden ausführlich mündlich und schriftlich mit Hilfe einer Patienteninformation aufgeklärt (Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung), und es wurde eine schriftliche Einwilligung eingeholt (Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung).

Die Rekrutierung erfolgte vom 01.08.2017 bis 28.02.2019 unter Beteiligung 5 dermatologischer Kliniken in Deutschland (Hauttumorzentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Vivantes Klinikum Neukölln und Vivantes Klinikum Spandau in Berlin; Hauttumorzentrum des Universitätsklinikums Mannheim). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer EA4/110/17) und gemäß den Bestimmungen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Arbeit wurde unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis erstellt.

2. 2. Datenerhebung

Nach schriftlicher Einwilligung erhielten die Teilnehmer individuelle Zugangsdaten zu einem webbasierten Fragebogen (Anhang 2: Patientenfragebogen), der vor Ort an einem

zur Verfügung gestellten Computer bearbeitet werden konnte. Technische Unterstützung bei der Bedienung des Computers und Hilfestellung bei Fragen zur Studie wurden bei Bedarf angeboten.

Zur Ermittlung der Patientenpräferenzen enthielt der Fragebogen ein Discrete Choice Experiment, das in 2 Teilerperimente untergliedert war (siehe Kapitel 2.3.). Zudem wurden die Teilnehmer zu soziodemographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulabschluss, Ausbildungsabschluss, Berufstätigkeit, monatliches Nettohaushaltseinkommen, Anzahl der Personen im Haushalt), krankheitsspezifischen Charakteristika (Zeitraum seit der Erstdiagnose, bisherige Therapien, aktuelle Therapie) und Komorbiditäten befragt. Zur Erfassung der Komorbiditäten wurden die Patienten gebeten, aus einer Liste von vordefinierten Erkrankungsgruppen zu wählen, die die Kategorien arterielle Hypertonie, andere kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Apoplex, periphere arterielle Verschlusskrankheit), chronische Lungenerkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Hepatopathien (z. B. Hepatitis, Leberzirrhose), Diabetes mellitus, Arthropathien (z. B. chronische Arthralgien, Arthrose, rheumatoide Arthritis), Immundefekte und autoimmune Erkrankungen, Allergien, Depressionen, nicht-melanozytären Hautkrebs (z. B. Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) und andere Krebserkrankung außer Hautkrebs sowie die Antwortmöglichkeit „keine Komorbiditäten“ umfasste. Bei Bedarf konnten weitere Erkrankungen als Freitext hinzugefügt werden. Weiterhin waren das „European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level“ (EQ-5D-5L) Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der „Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication“ (TSQM) zur Erfassung der Therapiezufriedenheit Bestandteil des Fragebogens. Auf die Ergebnisse des EQ-5D-5L und des TSQM wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da sie nicht Teil der dieser Arbeit zugrundeliegenden Publikationen waren. Der Fragebogen inklusive des DCE wurden mit Sawtooth Software (Lighthouse Studio Version 9.3.1, Provo, UT, USA) erstellt. Ausschließlich vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden in die Datenauswertung einbezogen.

Angaben der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Melanoms, zur aktuellen und voran gegangenen Melanomtherapie und zu Komorbiditäten wurden mithilfe der Patientenakten verifiziert, ggf. ergänzt und zusammen mit weiteren Krankheitsmerkmalen

(AJCC 2017-Stadium, aktuelle und bisherige Tumormanifestationen) in einem ärztlichen Dokumentationsbogen festgehalten (Anhang 3: Ärztlicher Dokumentationsbogen).

2. 3. Discrete-Choice-Experiment

Patientenpräferenzen für moderne Systemtherapien des fortgeschrittenen Melanoms wurden mithilfe eines DCE untersucht. Für die Generierung des DCE wurde zunächst eine umfangreiche Literaturrecherche zu adjuvanten und palliativen Therapieoptionen des Melanoms durchgeführt. Dabei wurden sämtliche Therapien, die 2017, zum Zeitpunkt der Studienkonzeption, in Deutschland für die Behandlung des metastasierten oder fortgeschrittenen inoperablen Melanoms zugelassen waren, berücksichtigt. Auf Basis der Recherche wurden alle verfügbaren Therapien in ihre wesentlichen Eigenschaften („Attribute“) zerlegt und jedem Attribut wurden 4 realistische Ausprägungsgrade („Attributlevel“) zugeordnet. Es wurden 9 Attribute definiert, darunter 6 Ergebnisattribute, d. h. Attribute, die die Effektivität und Sicherheit der Therapie darstellen (Gesamtansprechrates, 2-Jahres-Überlebensrate, medianes progressionsfreies Überleben, Dauer bis zum Ansprechen, Art der Nebenwirkungen, Wahrscheinlichkeit für einen Nebenwirkungs-bedingten Therapieabbruch), und 3 Prozessattribute, d. h. Attribute, die den Behandlungsvorgang beschreiben (Applikationsweise, Häufigkeit der Medikamentengabe, Häufigkeit von Arztbesuchen) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Therapieattribute und -attributlevel [69]

Behandlungseigenschaft	Eigenschaftsausprägungen
Ergebnisattribute	
Gesamtansprechrates Gruppe 1	10-25%
	25-40%
	40-55%
	55-70%
2-Jahres-Überlebensrate Gruppe 2	20-40%
	40-50%
	50-60%
	60-70%

Dauer bis zum Ansprechen Gruppe 2	<4 Wochen
	4-8 Wochen
	8-12 Wochen
	12-16 Wochen
Medianes progressionsfreies Überleben Gruppe 1	2-4 Monate
	5-7 Monate
	8-10 Monate
	11-13 Monate
Art der Nebenwirkungen Gruppe 1	Autoimmunerkrankungen, die z. B. die Schilddrüse, den Darm und/oder die Leber betreffen können
	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen
	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome
	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit
Therapieabbruch aufgrund schwerer Nebenwirkungen Gruppe 2	3-10%
	10-20%
	20-30%
	30-40%
Prozessattribute	
Anwendungshäufigkeit Gruppe 1	einmal täglich
	2-mal täglich
	alle 2 Wochen
	alle 3 Wochen
Applikationsweise Gruppe 2	4-6 Tabletten pro Tag
	6-12 Tabletten pro Tag
	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden
	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden
Häufigkeit von Arztbesuchen Gruppe 1 und 2	1x/Woche
	alle 2 Wochen
	alle 3 Wochen
	alle 4 Wochen

Ziel war es, dabei alle verfügbaren Therapieoptionen möglichst realitätsnah abzubilden. Für die Identifikation der Attribute und Attributlevel wurden insbesondere Phase-III-Studien, Reviews und Beipackzettel herangezogen [28, 31-33, 39-41, 64]. Als Überlebensrate wurde die 2-Jahres-Überlebensrate gewählt, da für diesen Parameter zum Zeitpunkt des Studiendesigns für alle Therapieoptionen Daten zur Verfügung standen. Ein Kostenattribut wurde nicht integriert, da die Kosten bei zulassungskonformer Verordnung in Deutschland von den Krankenkassen übernommen werden.

Mit steigender Anzahl der Attribute, die bei der Wahlentscheidung berücksichtigt werden müssen, nimmt die Komplexität der Aufgabenstellung zu und kann zu einem „information overload“ führen. Die Teilnehmer könnten mit vereinfachenden Entscheidungsheuristiken darauf reagieren, sodass sie z. B. nur eine Teilmenge von Attributen berücksichtigen [65]. Um die Anzahl der Attribute pro Szenario und somit die Komplexität zu reduzieren, wurde die Methode des „Bridgings“ angewandt [66]. Dabei werden die zu beurteilenden Attribute in mehrere Gruppen unterteilt, die mindestens ein sich überschneidendes Attribut aufweisen, um eine spätere Angleichung der Daten zu ermöglichen. Für das vorliegende DCE wurden die zuvor definierten Attribute in 2 Gruppen unterteilt, wobei Merkmale zur Charakterisierung der Effektivität, Sicherheit und Anwendungsweise gleichmäßig verteilt wurden. Das Attribut „Häufigkeit von Arztbesuchen“ wurde in beide Gruppen integriert, um später eine Angleichung zu ermöglichen. Gruppe 1 enthielt die Attribute Gesamtansprechrate, progressionsfreies Überleben, Art der Nebenwirkungen, Anwendungshäufigkeit und Häufigkeit von Arztbesuchen, Gruppe 2 die Attribute 2-Jahres-Überlebensrate, Dauer bis zum Ansprechen, Wahrscheinlichkeit für einen Nebenwirkungs-assoziierten Therapieabbruch, Applikationsweise und Häufigkeit von Arztbesuchen. Eines der beiden Teilerperimente im Fragebogen enthielt Szenarien mit Attributen der Gruppe 1, das zweite Szenarien mit Attributen der Gruppe 2.

Bei Verwendung von 5 Attributen mit jeweils 4 Ausprägungsgraden ergeben sich 1024 ($4 \times 4 \times 4 \times 4 \times 4$) mögliche Kombinationen. Jedes Szenario sollte 2 Wahloptionen beinhalten, woraus mehr als eine Million (1024×1023) verschiedener Wahlszenarien resultierten. Für das DCE wurde ein fraktionalisiertes faktorielles Design anstelle eines vollen faktoriellen Designs gewählt, d. h. dass jedem Probanden nur eine Teilmenge der theoretisch möglichen Szenarien gezeigt wurden. Die Zusammenstellung der Szenarien erfolgte durch Sawtooth Software in einem orthogonalen Design. Orthogonalität bedeutet, dass jedes Attributlevel in gleicher Häufigkeit in Kombination mit allen anderen Attributleveln

vorkommt und setzt voraus, dass die Attributlevel sämtlicher Attribute unabhängig voneinander bewertet werden können und einander nicht beeinflussen [67]. Zudem handelte es sich um ein balanciertes Design („level balance“), d. h. dass die Attributlevel jedes Attributes in gleicher Häufigkeit vorkamen [67].

Jedem Teilnehmer wurde ein Set aus 12 hypothetischen Wahlszenarien pro Attributsgruppe zufällig zugewiesen. Aufgabe des Teilnehmers war es, aus den jeweils dargestellten Wahloptionen ihre bevorzugte Therapie auszuwählen. Dabei sollten die Teilnehmer sich in die Situation versetzen, dass bei ihnen ein fernmetastasiertes Melanom vorliege und sie sich für die Therapie für eine der beiden Wahlmöglichkeiten entscheiden müssten. Beispiele für Szenarien mit Attributen der Gruppe 1 und 2 sind im Anhang 2 gezeigt.

Zusätzlich zu den 12 zufällig zugewiesenen Szenarien enthielt jedes Telexperiment 2 einheitliche Kontrollfragen, in denen eine der beiden Wahloptionen der anderen eindeutig überlegen war, um das Verständnis der Aufgabenstellung und die Aufmerksamkeit der Teilnehmer zu überprüfen. Diejenigen, die mehr als eine der 4 Kontrollfragen falsch beantworteten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Auf die Verwendung einer „opt-out“-Alternative („keine Therapie“) wurde verzichtet, um die Designeffizienz zu erhöhen, die Anzahl erforderlicher Szenarien pro Teilnehmer zu reduzieren und damit die kognitive Belastung und das Einsetzen von Vereinfachungsmechanismen bei der Entscheidungsfindung zu minimieren. Vor Beginn der Datenerhebung wurde eine Pilotstudie mit 10 Teilnehmern durchgeführt, um die Relevanz der ausgewählten Attribute und die Verständlichkeit der Aufgabenstellung zu überprüfen.

Anhand der in den Szenarien getroffenen Entscheidungen wurden mittels Hierarchical Bayes Schätzung [68] für jeden Probanden Teilnutzenwerte („part-worth utilities“ (PWU)) für alle Attributlevel ermittelt. Dabei gaben positive Werte einen Nutzen für die Teilnehmer und negative Werte eine Nachteiligkeit (negativen Nutzen, „disutility“) an. Die PWU wurden so skaliert, dass die Summe der Level eines Attributes Null ergab. Je größer die Spannweite der PWU eines Attributes war, desto größer ist der Einfluss, den das betreffende Attribut auf die Entscheidungen in den Wahlszenarien hatte.

Aus der Spannweite der PWU eines Attributes dividiert durch die Summe der Spannweiten aller Attribute multipliziert mit 100 wurde der Relative Importance Score (RIS) für jedes Attribut berechnet, der die relative Wichtigkeit eines Attributes im Verhältnis

zu den übrigen Attributen darstellt. Die Summe der RIS aller Attribute ergibt 100. Anhand der RIS des Attributs „Häufigkeit von Arztbesuchen“, das in beiden Attributgruppen enthalten war, wurde ein Skalierungsfaktor ermittelt, mit dem die Attribute beider Gruppen in eine Liste konvertiert wurden, sodass sich nun die RIS aller 9 Attribute zu 100 aufsummierten. RIS und PWU wurden für jeden Teilnehmer und jedes Attribut separat berechnet.

2. 4. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Katharina Diehl aus dem Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin unter Verwendung von IBM SPSS Statistics Version 25 durchgeführt. Die Graphiken wurden mit Graph Pad Prism Version 8 erstellt. In der deskriptiven Statistik wurden quantitative Merkmale durch Mittelwert, Standardabweichung, Median und Spannweite (Minimum und Maximum) und kategoriale Merkmale durch relative und absolute Häufigkeiten beschrieben.

Zur Untersuchung des Einflusses interindividueller Merkmale auf RIS und PWU wurden explorative Subgruppenanalysen durchgeführt. Falls erforderlich, wurden Variablen zuvor transformiert, um eine annähernde Normalverteilung zu erreichen. Univariate Analysen für kategoriale Variablen wurden mit einfaktorieller Varianzanalyse („one-way analysis of variance“ (ANOVA)) vorgenommen. Bei ANOVAs mit mehr als 2 Subgruppen wurde anschließend ein Post-hoc-Test mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Wenn keine Homogenität der Varianzen gegeben war, wurde der Brown-Forsythe-Test angewendet. Für kontinuierliche Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Anschließend wurden multivariate lineare Regressionsmodelle erstellt, um Einflussfaktoren auf die RIS weiter zu untersuchen und die in den univariaten Analysen festgestellten signifikanten Assoziationen auf Unabhängigkeit zu prüfen. Für jedes Attribut wurden separate Modelle erstellt. Die RIS für jedes Attribut wurden als abhängige Variable definiert. Die unabhängigen Variablen wurden a priori und/oder aufgrund statistischer Signifikanz in den univariaten Analysen ausgewählt. Das Grundgerüst an unabhängigen Variablen bestand für alle Regressionsmodelle aus den Variablen Alter (metrisch, in Jahren), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Familienstand (mit Partner vs.

ohne Partner lebend), Schulbildung (Haupt-/Realschulabschluss vs. Fachabitur/Abitur), AJCC 2017-Stadium (IIC vs. III vs. IV) und aktuelle Tumormanifestation (ja vs. nein). Variablen zur Untersuchung des Einflusses von Therapieerfahrung und Komorbiditäten wurden entsprechend ihrer Signifikanzen in den univariaten Analysen in die Modelle eingeschlossen (siehe Kapitel 2. 4. 1. und 2. 4. 2.). Für jede unabhängige Variable wurde ein Korrelationskoeffizient β ermittelt, wobei positive Werte eine positive Korrelation und negative Werte eine negative Korrelation mit der abhängigen Variable angaben. Statistische Signifikanz wurde bei p-Werten $<0,05$ angenommen.

2. 4. 1. Publikation 1

Ziel der Arbeit war es, Patienten-Präferenzen für moderne adjuvante und palliative Melanomtherapien zu ermitteln und den Einfluss von soziodemographischen Merkmalen, Tumorcharakteristika und der Therapieerfahrung auf die Präferenzen zu untersuchen. Die Präferenzen der gesamten Studienkohorte wurden als Mittelwert der RIS und PWU aller Studienteilnehmer für jedes Attribut berechnet. PWU innerhalb eines Attributs wurden mit dem t-Test für abhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede untersucht. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $p < 0,001$ festgelegt. Um den Einfluss soziodemographischer und sozioökonomischer Charakteristika auf die Präferenzen zu ermitteln, wurden die Teilnehmer nach Geschlecht (weiblich vs. männlich), Familienstand (mit Partner vs. ohne Partner lebend), Erwerbstätigkeit (erwerbstätig vs. nicht erwerbstätig), Schulabschluss (Haupt- oder Realschulabschluss vs. Fachabitur/Abitur), Ausbildungsabschluss (Lehre vs. Fachschul-, Fachhochschul- oder Hochschulabschluss), Anzahl der Personen im Haushalt (1 vs. >1) und Nettohaushaltseinkommen (<1500 € vs. 1500 bis <3000 € vs. ≥ 3000 €) stratifiziert. Das Alter der Patienten wurde als metrische Variable verwendet. Hinsichtlich Tumormerkmalen erfolgte die Gruppeneinteilung nach AJCC 2017-Stadium (IIC vs. III vs. IV), aktueller Tumormanifestation (ja vs. nein) und aktueller Melanomtherapie (ja vs. nein). Der Zeitraum seit Erstdiagnose des Melanoms in Monaten wurde als metrische Variable herangezogen. Zur Bestimmung des Effekts der Therapieerfahrung wurden die Teilnehmer entsprechend ihren jemals erhaltenen und aktuellen Therapien in folgende Gruppen eingeteilt: jemals Radiatio (ja vs. nein), jemals Interferon-alpha (ja vs. nein), jemals ICI (ja vs. nein), jemals zielgerichtete Therapie (ja vs. nein), aktuell Radiatio (ja vs. nein), aktuell Interferon-alpha (ja vs. nein), aktuell ICI (ja vs. nein) und aktuell

zielgerichtete Therapie (ja vs. nein). Jemals erhaltene Therapie schloss dabei sowohl vergangene Therapien als auch die aktuelle Therapie ein. Anschließend wurden wie oben beschrieben univariate Analysen durchgeführt. Zudem wurden multivariate Regressionsmodelle mit den RIS für jedes Attribut als abhängige Variable erstellt. Alter (metrisch, in Jahren), Geschlecht (weiblich vs. männlich), Familienstand (mit Partner vs. ohne Partner lebend), Schulbildung (Haupt-/Realabschluss vs. Fachabitur/Abitur), AJCC 2017-Stadium (IIC vs. III vs. IV), aktuelle Tumormanifestation (ja vs. nein), Therapieerfahrung mit ICI (ja vs. nein) und Therapieerfahrung mit BRAF/MEK-Inhibitoren (ja vs. nein) wurden als unabhängige Variablen in die Modelle integriert.

2. 4. 2. Publikation 2

Um den Einfluss der Komorbiditäten auf die Präferenzen zu bestimmen, wurden die Teilnehmer entsprechend der im Fragebogen zur Auswahl gestellten Erkrankungen nach dem Vorliegen von arterieller Hypertonie (ja vs. nein), anderen kardiovaskulären Erkrankungen (ja vs. nein), pulmonalen Erkrankungen (ja vs. nein), Hepatopathien (ja vs. nein), Diabetes (ja vs. nein), Arthropathien (ja vs. nein), immunologischen Erkrankungen (ja vs. nein), allergischen Erkrankungen (ja vs. nein), Depressionen (ja vs. nein), nicht-melanozytärem Hautkrebs (ja vs. nein), anderen malignen Erkrankungen (ja vs. nein) und der Abwesenheit jeglicher Komorbiditäten (ja vs. nein) in Gruppen eingeteilt. Da eine Reihe von Patienten Freitext-Angaben und Informationen aus der Patientenakte zufolge unter Thyreopathien litt, wurde diese Variable nachträglich definiert, und die Patienten wurden entsprechend stratifiziert (ja vs. nein). Zur Untersuchung des Effekts von Multimorbidität auf die Präferenzen wurden die Teilnehmer zusätzlich anhand der Anzahl der Komorbiditäten (<3 vs. ≥3) klassifiziert. Univariate Analysen wurden wie oben dargelegt durchgeführt. In den multivariaten Regressionsanalysen wurde wiederum der RIS jedes Attributs als abhängige Variable gewählt. Um Effekte der Kolinearität von Komorbiditäten zu umgehen, wurden zunächst Modelle erstellt, die neben den Basisfaktoren Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulbildung, AJCC 2017-Stadium, aktueller Tumormanifestation, Therapieerfahrung mit ICI und Therapieerfahrung mit BRAF/MEK-Inhibitoren jeweils nur eine Komorbidität (arterielle Hypertonie (ja vs. nein) oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen (ja vs. nein) oder pulmonale Erkrankungen (ja vs. nein) oder Thyreopathie (ja vs. nein) oder Diabetes (ja vs. nein) oder Arthropathien (ja vs. nein) oder Depressionen (ja vs. nein) oder andere maligne Erkrankungen (ja vs.

nein)) als unabhängige Variable enthielten. Somit wurden für jede Komorbidität separate Modelle erzeugt. Im Anschluss wurden Berechnungen durchgeführt, die statt den Variablen Therapieerfahrung mit ICI (ja vs. nein) und Therapieerfahrung mit BRAF/MEK-Inhibitoren (ja vs. nein) die Variablen Erfahrung mit adjuvanter Therapie (ja vs. nein) und Erfahrung mit palliativer Therapie (ja vs. nein) enthielten. Für jede Komorbidität wurden wiederum separate Modelle erstellt. Um den Effekt verschiedener Komorbiditäten parallel zu betrachten, wurden abschließend Regressionsanalysen unter Einschluss mehrerer Komorbiditäten pro Modell durchgeführt. Diese enthielten die Variablen Alter, Geschlecht, Familienstand, Schulbildung, AJCC 2017-Stadium, aktuelle Tumormanifestation, Erfahrung mit adjuvanter Therapie, Erfahrung mit palliativer Therapie, arterielle Hypertonie, andere kardiovaskuläre Komorbiditäten, Diabetes, Arthropathie und Krebserkrankung außer Hautkrebs simultan. P-Werte $<0,05$ wurden als signifikant definiert.

3. Ergebnisse

3. 1. Studienkohorte

Die Studienteilnahme wurde 193 Patienten angeboten. 15 lehnten die Teilnahme ab und 4 weitere erfüllten die Einschlusskriterien nicht. 174 Patienten willigten mündlich und schriftlich in die Teilnahme ein. 12 Teilnehmer füllten den Fragebogen unvollständig aus und weitere 12 beantworteten die Kontrollfragen falsch. Für die Datenanalyse standen somit Antworten von 150 Patienten zur Verfügung.

Teilnehmer, die die Kontrollfragen falsch beantworteten, wiesen ein signifikant niedrigeres Tumorstadium auf ($p=0,001$), unterschieden sich jedoch ansonsten nicht signifikant von den übrigen Teilnehmern.

3. 2. Patientenpräferenzen

3. 2. 1. Publikation 1: Präferenzen der gesamten Studienpopulation

Gemittelt über die gesamte Studienpopulation beurteilten die Teilnehmer die Gesamtansprechrate (RIS=26,8) und die 2-Jahres-Überlebensrate (RIS=21,6) d. h. Attribute, die die Effektivität der Therapie determinieren, als wichtigste Eigenschaften. Dem folgten die Art der Nebenwirkungen (RIS=11,7) und die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch aufgrund von schweren Nebenwirkungen (RIS=9,2), entsprechend Merkmale, die die Sicherheit der Behandlung charakterisieren. Die Patienten erachteten die Effektivität der Therapie als doppelt so wichtig wie die Sicherheit der Behandlung (RIS=26,8 bzw. 21,6 vs. 11,7 bzw. 9,2). Eine geringere Bedeutung wurde dem medianen progressions-freien Überleben (RIS=8,7) und der Dauer bis zum Ansprechen der Therapie (RIS=4,6) beigemessen (Abbildung 1). Insgesamt wurden Attribute, die das Therapieergebnis beschrieben, im Vergleich mit Prozessattributen als wichtiger erachtet. Als wichtigstes Prozessattribut wurde die Applikationsweise identifiziert (RIS=8,0), gefolgt von der Anwendungshäufigkeit (RIS=5,0) und der Häufigkeit von Arztbesuchen (RIS=4,3).

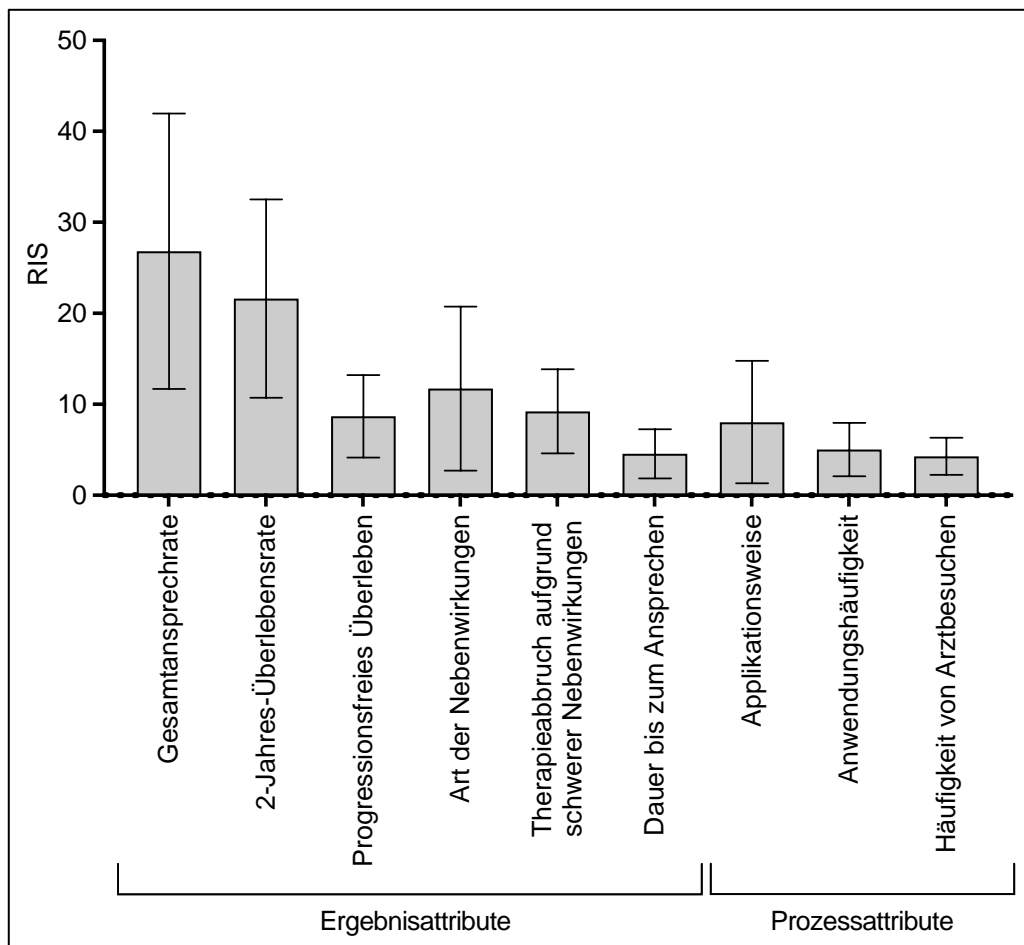


Abbildung 1: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute gemittelt über die Studienkohorte. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen, angelehnt an Abbildung 1A in [69].

Hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zeigte sich eine deutliche Abneigung gegenüber immunvermittelten Nebenwirkungen (PWU= -54,4), während Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Hauttumoren (PWU=16,8), Fieber, Schüttelfrost und grippeartige Symptome (PWU=15,9) sowie Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit (PWU=21,7) lieber in Kauf genommen wurden ($p < 0,001$) (Abbildung 2a).

In Bezug auf die Applikationsweise wurden Infusionen (PWU=16,1) und die Einnahme von 4-6 Tabletten pro Tag (PWU=12,5) gegenüber der Einnahme von 6-12 Tabletten pro Tag (PWU= -9,7) und intraläsionalen Injektionen (PWU= -18,9) deutlich bevorzugt ($p < 0,001$) (Abbildung 2b). Die Teilnutzenwerte der übrigen Attribute waren wie erwartet verteilt, d. h. Teilnehmer bevorzugten eine höhere Gesamtsprechrate und 2-Jahres-Überlebensrate, eine geringere Wahrscheinlichkeit für Therapieabbrüche, ein längeres

progressionsfreies Überleben, eine geringere Anwendungshäufigkeit, ein schnelleres Therapieansprechen und weniger Arztbesuche.

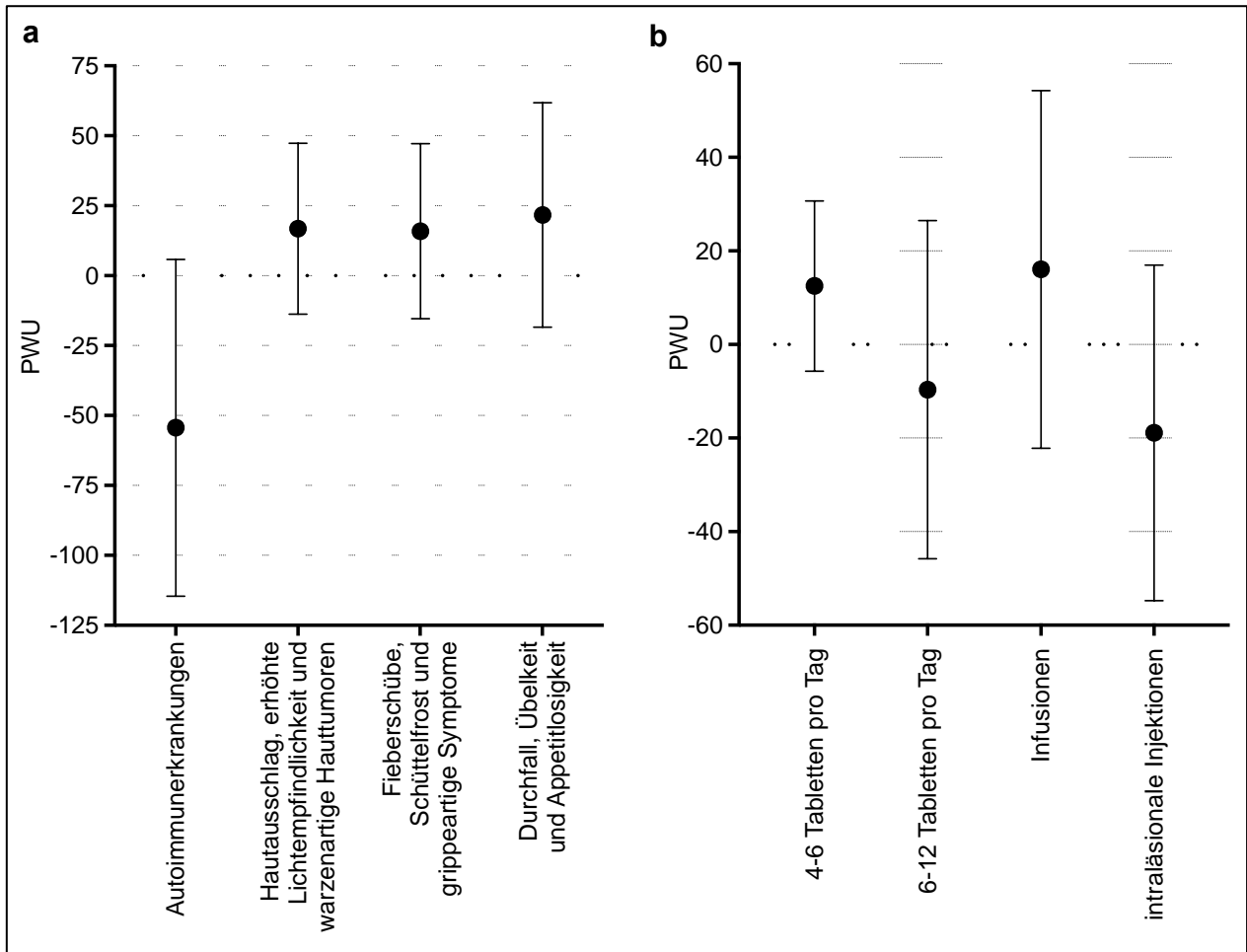


Abbildung 2: Part-worth utilities (PWU) für die Level der Attribute „Art der Nebenwirkungen“ (a) und „Applikationsweise“ (b). Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. Angelehnt an [69].

3. 2. 2. Publikation 1: Einfluss soziodemographischer Merkmale auf die Präferenzen

Die Studienkohorte (n=150) setzte sich zu 40% aus Frauen und 60% aus Männern zusammen. Der Altersmittelwert lag bei 59 Jahren mit einer Spannweite von 23-85 Jahren. 70,7% der Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der Befragung verheiratet oder befanden sich in fester Partnerschaft. Die Hälfte (n=75) gaben als höchsten Schulabschluss einen Haupt- oder Realschulabschluss an. 48,7% hatten Abitur oder Fachabitur, 1,3% keine abgeschlossene Schulausbildung. Einer selbstständigen oder angestellten Tätigkeit gingen 46% nach.

Mit steigendem Alter maßen die Teilnehmer der Art der Nebenwirkungen eine zunehmend stärkere Bedeutung bei (PC=0,209, p=0,01). Zudem legten sie mehr Wert auf die Prozessattribute. So waren ältere Befragte zunehmend an der Applikationsweise (PC=0,311, p=0,0001), der Anwendungshäufigkeit (PC=0,268, p=0,001) und der Zahl der Arztbesuche (PC=0,179, p=0,028) interessiert. Je jünger die Teilnehmer waren, desto höher wichteten sie die Effektivität der Therapie, sowohl gemessen an der Gesamtansprechrate (PC= -0,167, p=0,041) als auch gemessen an der 2-Jahres-Überlebensrate (PC= -0,240, p=0,003). Auch die Häufigkeit von Nebenwirkungs-assoziierten Therapieabbrüchen (PC= -0,225, p=0,006) empfanden jüngere Patienten als relevanter. Entsprechend weniger Wert legten sie auf Prozessattribute und auf die Art der Nebenwirkungen (Abbildung 3).

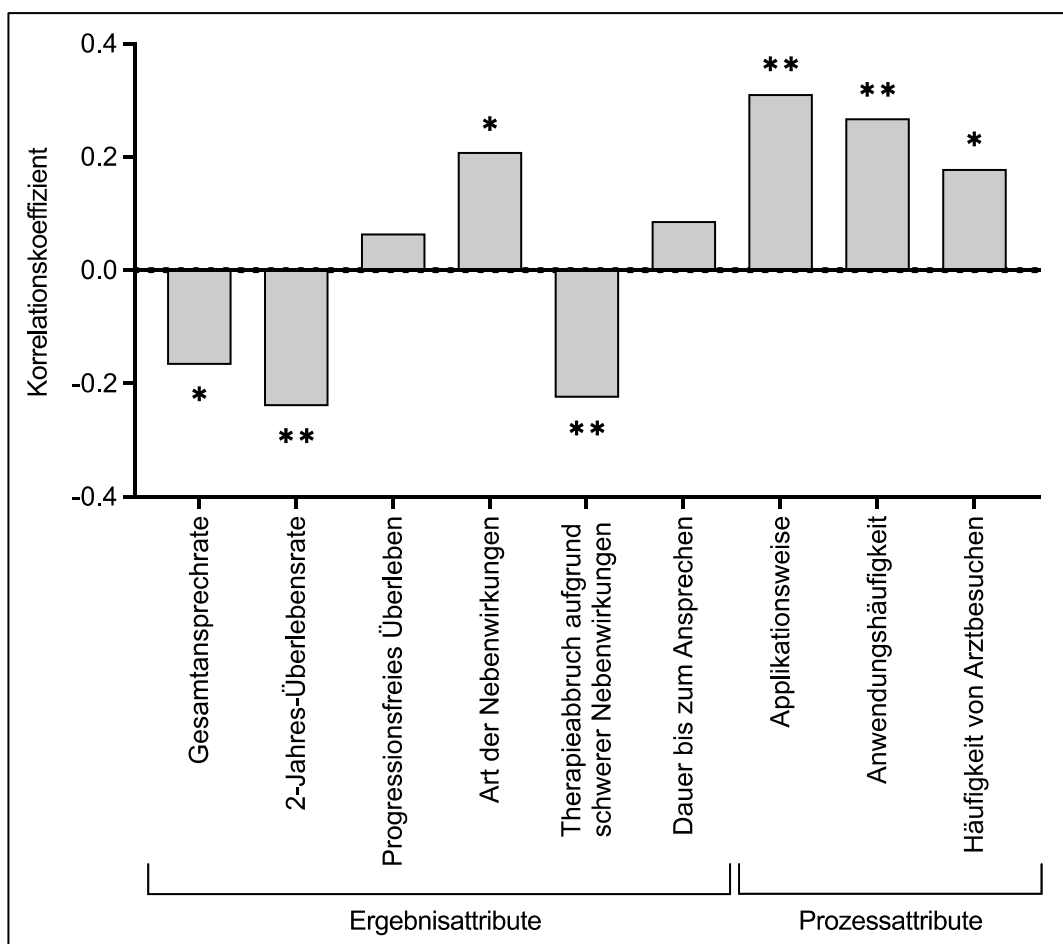


Abbildung 3: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Alter. Gezeigt sind Korrelationskoeffizienten nach Pearson. * p<0,05, ** p<0,01. Abbildung angelehnt an Abbildung 1B in [69].

In multivariaten Regressionsanalysen konnte das Alter als unabhängiger Einflussfaktor auf die RIS der genannten Attribute bestätigt werden (Art der Nebenwirkungen: $\beta=0,216$, $p=0,009$, Applikationsweise: $\beta=0,315$, $p<0,001$, Anwendungshäufigkeit: $\beta=0,286$, $p=0,001$, Häufigkeit von Arztbesuchen: $\beta=0,191$, $p=0,022$, Gesamtansprechrate: $\beta= -0,172$, $p=0,037$, 2-Jahres-Überlebensrate: $\beta= -0,280$, $p=0,001$, Therapieabbruch aufgrund von schweren Nebenwirkungen: $\beta= -0,224$, $p=0,007$).

Präferenzen der weiblichen Teilnehmer unterschieden sich nicht signifikant von denen der männlichen Befragten. Für diejenigen in Partnerschaft spielte das mittlere progressionsfreie Überleben eine größere Rolle als für Alleinstehende (RIS=9,1 vs. 7,7, $p=0,025$) (Abbildung 4). Diese Assoziation war auch in multivariaten Regressionsanalysen signifikant ($\beta=0,210$, $p=0,014$). Die Anzahl der Personen im Haushalt besaß dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die Präferenzen.

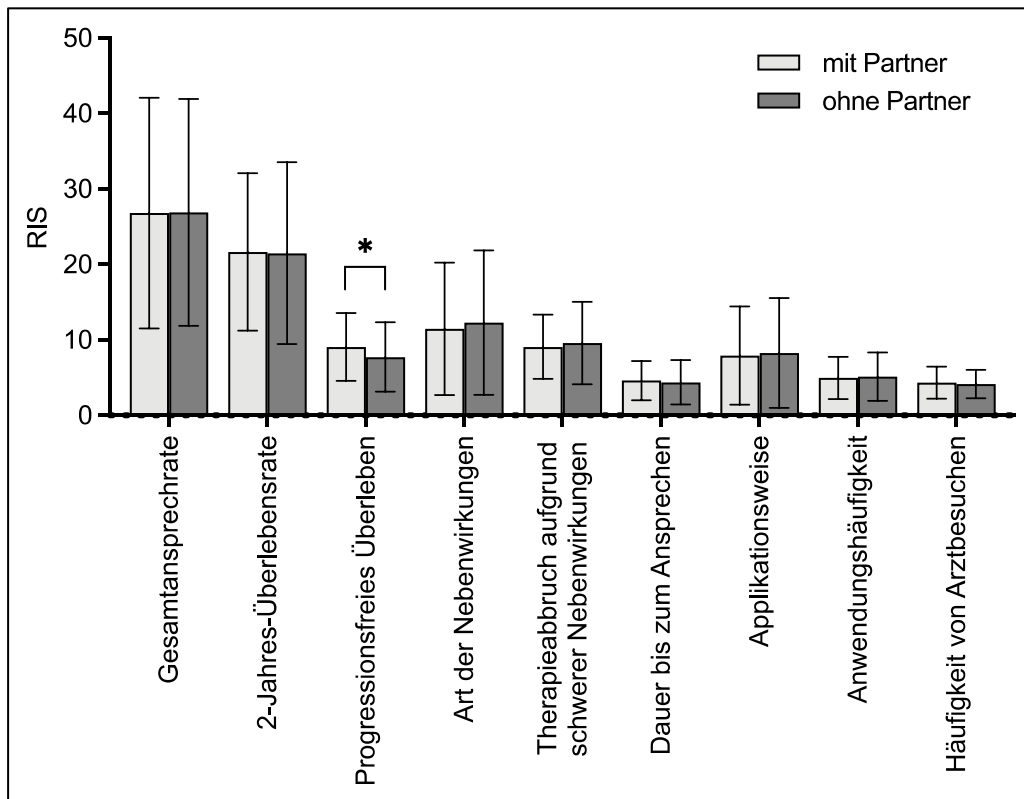


Abbildung 4: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Familienstand. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p<0,05$. Angelehnt an Abbildung S1A in [69].

Erwerbstätige waren stärker auf die Gesamtansprechrate fokussiert als Nicht-Erwerbstätige (RIS=29,5 vs. 24,6, $p=0,037$). Dafür maßen sie der Art der

Nebenwirkungen (RIS=10,4 vs. 12,9, $p=0,023$), der Applikationsweise (RIS=6,4 vs. 9,5, $p=0,004$) und der Anwendungshäufigkeit (RIS=4,2 vs. 5,7, $p=0,001$) eine geringere Bedeutung bei (Abbildung 5). Im Vergleich mit Nicht-Erwerbstätigen hatten erwerbstätige Studienteilnehmer ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter (48,4 vs. 67,3 Jahre, $p<0,001$), und 93% der Nicht-Erwerbstätigen befanden sich im Ruhestand. Erwerbstätigkeit konnte in multivariaten Regressionsanalysen nicht als unabhängiger Einflussfaktor bestätigt werden, was nahelegt, dass die Unterschiede in den Präferenzen Erwerbstätiger und Nicht-Erwerbstätiger zumindest teilweise auf Altersunterschiede zurückzuführen sind.

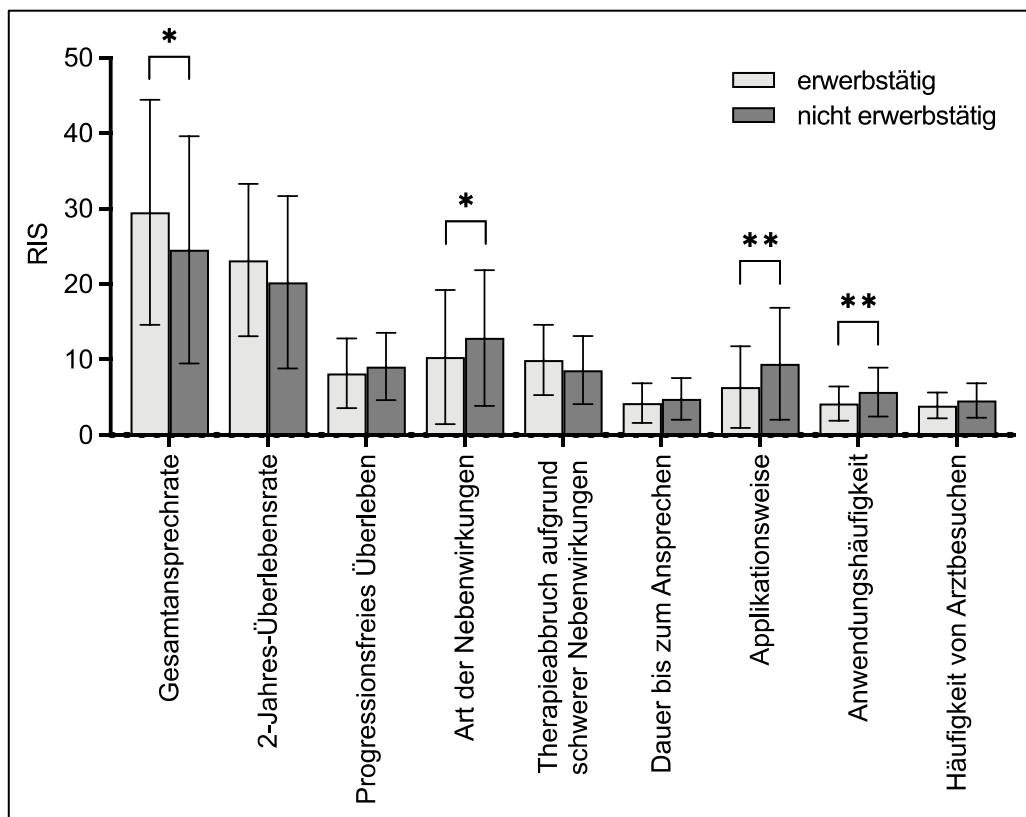


Abbildung 5: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Erwerbsstatus. Gezeigt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p<0,05$, ** $p<0,01$ in Varianzanalysen. Angelehnt an Abbildung S1C in [69].

Teilnehmer mit einem monatlichen Nettohaushaltseinkommen unter 1.500 € richteten ihre Aufmerksamkeit stärker auf die Anzahl der Arztbesuche als diejenigen mit höherem Einkommen (RIS=5,2 vs. 4,2 vs. 3,7, $p=0,019$).

Eine Analyse der Präferenzen in Abhängigkeit vom Bildungsstatus ergab, dass Patienten mit Abitur oder Fachabitur die Effektivität, gemessen anhand der 2-Jahres-

Überlebensrate, als signifikant bedeutsamer erachteten als diejenigen mit Haupt- oder Realschulabschluss (RIS=23,6 vs. 20,0, $p=0,035$). Dafür beurteilten Teilnehmer mit niedrigerem Schulabschluss die Art der Nebenwirkungen (RIS=10,1 vs. 13,2, $p=0,031$), die Dauer bis zum Ansprechen (RIS=3,9 vs. 5,2, $p=0,015$) sowie die beiden Prozessattribute Applikationsweise (RIS=6,2 vs. 9,7, $p=0,003$) und Häufigkeit von Arztbesuchen (RIS=3,8 vs. 4,8, $p=0,007$) als relevanter (Abbildung 6). Multivariate Regressionsanalysen bestätigten, dass dieser Effekt unabhängig von anderen in das Modell eingeschlossenen Variablen war (2-Jahres-Überlebensrate: $\beta = -0,170$, $p=0,037$, Art der Nebenwirkungen: $\beta=0,167$, $p=0,041$, Dauer bis zum Ansprechen: $\beta=0,205$, $p=0,012$, Applikationsweise: $\beta=0,250$, $p=0,002$, Häufigkeit von Arztbesuchen: $\beta=0,217$, $p=0,009$). Im Gegensatz dazu nahm der berufliche Ausbildungsabschluss keinen signifikanten Einfluss auf die Präferenzen.

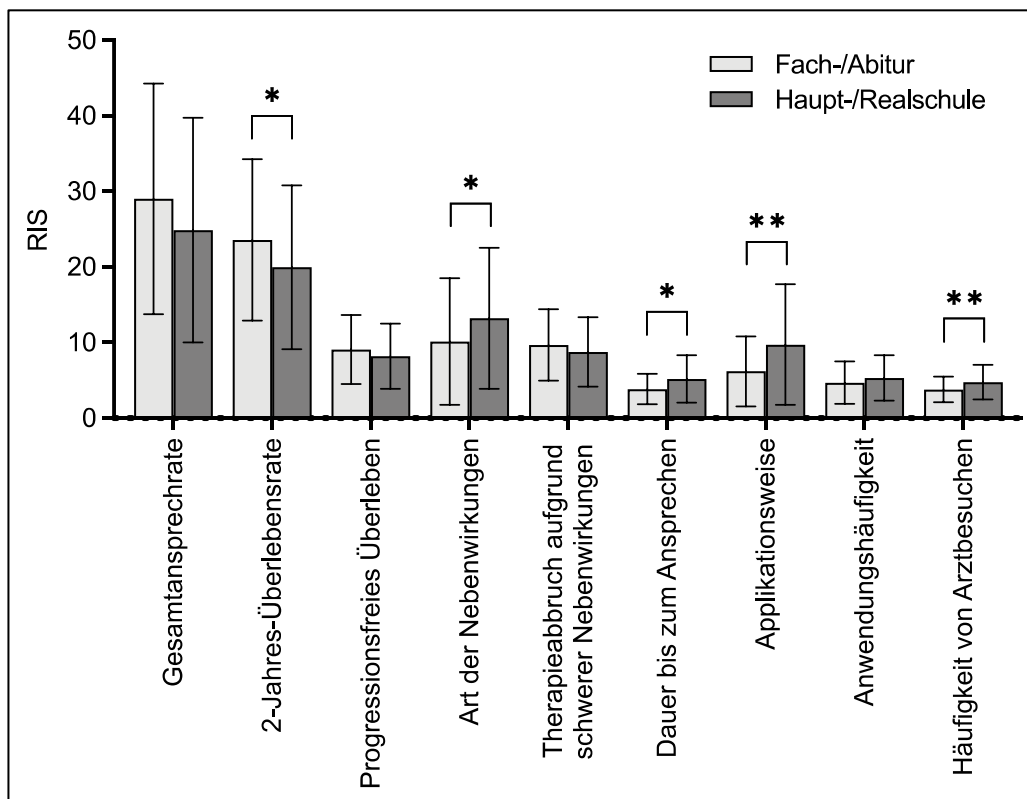


Abbildung 6: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Schulabschluss. Gezeigt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p<0,05$, ** $p<0,01$. Angelehnt an Abbildung S1B in [69]

3. 2. 3. Publikation 1: Einfluss von Tumorcharakteristika und Therapieerfahrung auf die Präferenzen

Zum Zeitpunkt der Befragung wiesen 4,7% der Teilnehmer ein Melanom im AJCC 2017-Stadium IIC und 58% ein Melanom im Stadium III auf. 37,3% befanden sich im Stadium IV. Die Erstdiagnose lag im Durchschnitt 49,8 Monate zurück (Spannweite: 1 bis 406 Monate). Alle Teilnehmer hatten Erfahrung mit operativen Therapien des Melanoms (Resektion des Primärtumors und/oder von regionalen Metastasen und/oder von Fernmetastasen) und fast ein Viertel (24,7%) mit Radiatio. 43,3% der Befragten waren jemals (aktuell oder in der Vergangenheit) mit ICI behandelt worden, 41,3% mit einer Nivolumab- oder Pembrolizumab-Monotherapie, 12,7% mit der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab und 2% mit einer Ipilimumab-Monotherapie. 40% hatten jemals Interferon-alpha erhalten, 8,7% eine zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren, 6,7% eine Chemotherapie und 12,7% (n=19) andere Therapien, u. a. Prüfpräparate im Rahmen klinischer Studien (n=15), hypertherme Extremitätenperfusion (n=4), intraläsionales Interleukin-2 (n=2) und Elektrochemotherapie (n=1). Hinsichtlich der Behandlungsindikation wiesen 55,3% Erfahrung mit systemischen Therapien im adjuvanten Setting und 33,3% Erfahrung mit einer palliativen medikamentösen Therapie auf.

Die Mehrheit der Teilnehmer (61,3%, n=92) war zum Zeitpunkt der Befragung tumorfrei. Aktuelle Tumormanifestationen lagen bei keinem der Patienten im Stadium IIC, 16 Patienten im Stadium III (regionale Lymphknoten-, Satelliten- oder In-transit-Metastasen) und 42 Patienten im Stadium IV (Fernmetastasen) vor. 61,3% befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in Behandlung, davon erhielten 20,7% eine adjuvante systemische Therapie, 29,3% eine palliative systemische Therapie und 11,3% eine nicht-medikamentöse Therapie (Operation und/oder Bestrahlung). 47,8% der Patienten mit aktueller Therapie befanden sich im AJCC 2017-Stadium III und 52,2% im Stadium IV.

Die Präferenzen der Studienteilnehmer wurden weder durch das AJCC 2017-Stadium noch durch aktuelle Tumormanifestationen signifikant beeinflusst. Auch die Erkrankungsdauer zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die RIS. Jedoch zeigte sich bei Vorhandensein aktueller Tumormanifestationen die Tendenz, dass die Teilnehmer insbesondere an einem schnellen Ansprechen interessiert waren (RIS=5,1 vs. 4,2, p=0,075).

Hinsichtlich der Therapieerfahrung waren Patienten, die jemals BRAF/MEK-Inhibitoren erhalten haben, stärker an der Dauer bis zum Ansprechen interessiert (RIS=6,5 vs. 4,4, $p=0,017$) (Abbildung 7). Dieses Ergebnis konnte in multivariaten Analysen nicht bestätigt werden, jedoch ergaben multivariate Regressionsmodelle eine stärkere Sorge um einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen bei Erfahrung mit einer BRAF/MEK-inhibitorischen Therapie ($\beta=0,182$, $p=0,043$). Auch in der univariaten Analyse zeigte sich ein entsprechender Trend (RIS=11,8 vs. 9,0, $p=0,051$).

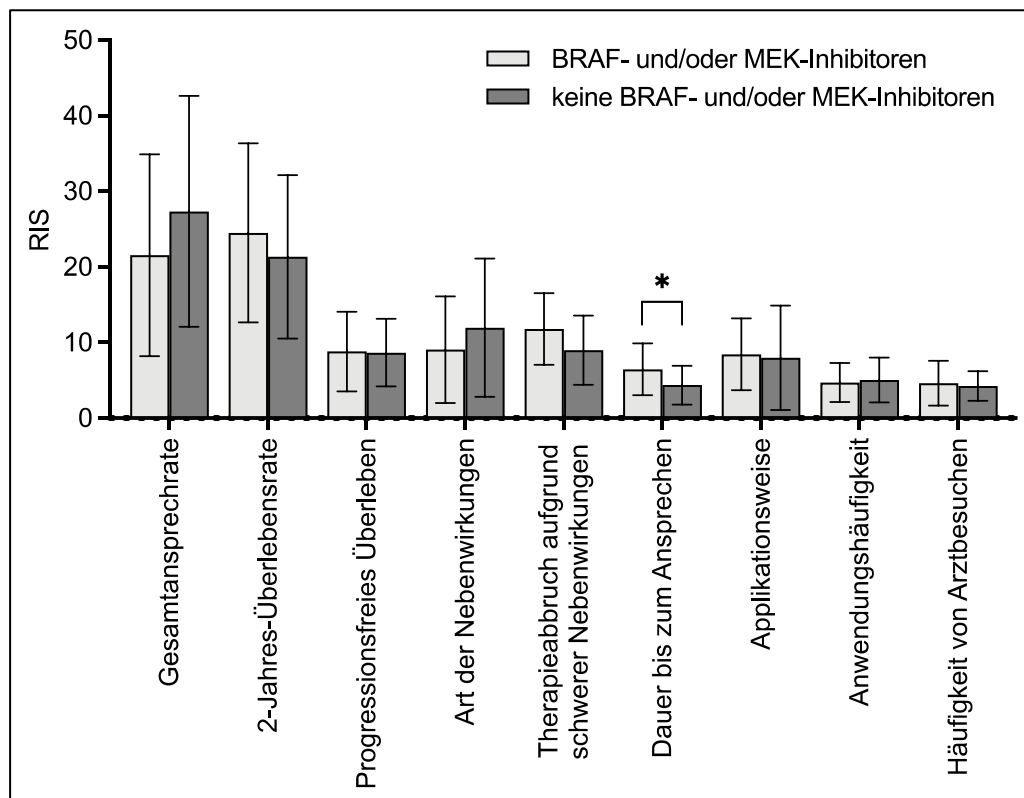


Abbildung 7: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit von Therapieerfahrung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p<0,05$ in Varianzanalysen. Angelehnt an Abbildung 1D in [69].

Teilnehmer, die jemals mit ICI behandelt worden waren, richteten ihre Aufmerksamkeit stärker auf die Gesamtansprechrage als andere Befragte (RIS=29,8 vs. 24,6, $p=0,023$), was sich in multivariaten Regressionsanalysen bestätigte ($\beta=0,199$, $p=0,028$). Zudem maßen sie der Art der Nebenwirkungen eine geringere Bedeutung bei (RIS=10,2 vs. 12,9, $p=0,044$) (Abbildung 8). Im Vergleich mit anderen Befragten hatten sie eine geringere Abneigung gegenüber immunvermittelten Nebenwirkungen (PWU= -40,0 vs. -65,4,

p=0,01) sowie geringere Nutzenwerte für Nebenwirkungen in Form von Fieber, Schüttelfrost und grippeartigen Symptomen (PWU=8,4 vs. 21,7, p=0,009).

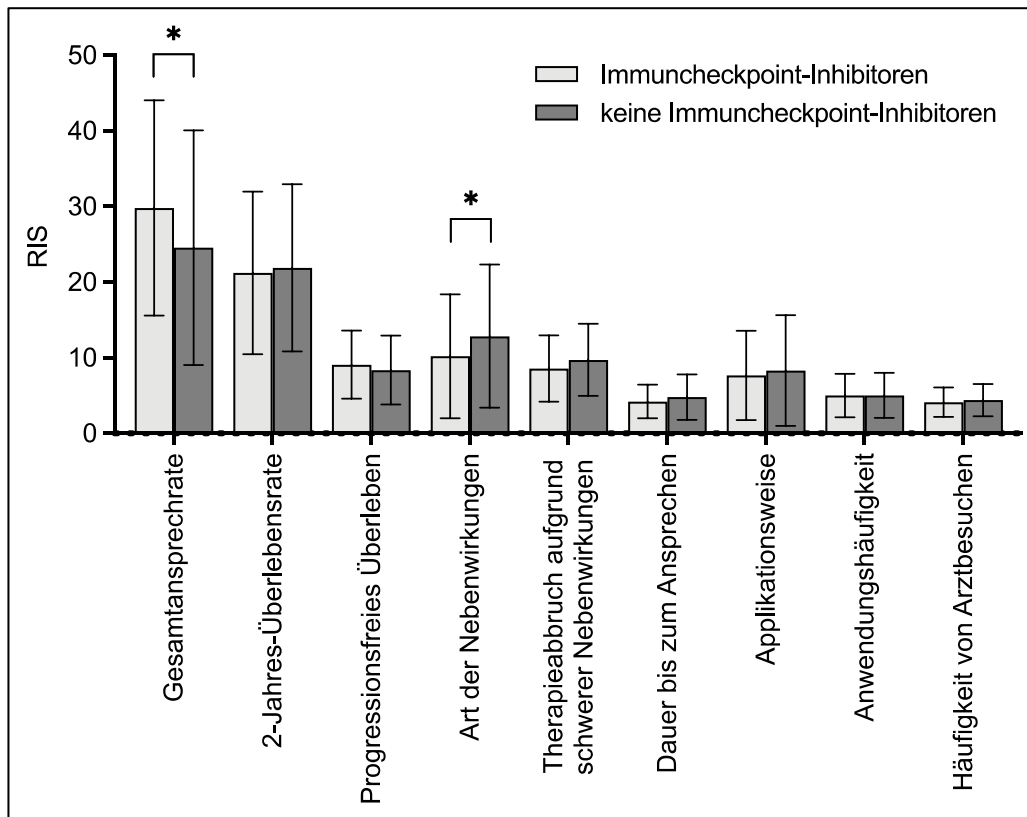


Abbildung 8: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit von Therapieerfahrung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * p<0,05 in Varianzanalysen. Angelehnt an Abbildung 1C in [69].

Vortheraipien mit Interferon-alpha oder mit Radiatio hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Behandlungspräferenzen, wenngleich sich Teilnehmer, die jemals eine Radiatio erhalten hatten, tendenziell weniger Gedanken um die Art der Nebenwirkungen machten (RIS=9,9 vs. 12,3, p=0,079) und diejenigen mit Erfahrung mit Interferon-alpha tendenziell weniger an der Anwendungshäufigkeit interessiert waren als andere (RIS=4,6 vs. 5,3, p=0,064). Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung eine Melanomtherapie erhielten, neigten dazu, weniger Wert auf einen Nebenwirkungs-assoziierten Therapieabbruch zu legen (RIS=8,7 vs. 10,1, p=0,062, Trend).

3. 2. 4. Publikation 2: Einfluss von Komorbiditäten auf die Präferenzen

Neben dem Melanom litten 44% der Befragten an arterieller Hypertonie und 18,7% an anderen kardiovaskulären Komorbiditäten. 36,7% gaben Gelenkbeschwerden und 7,3% Depressionen an. 12,7% waren diagnostiziert mit Diabetes mellitus und 16% mit Schilddrüsenerkrankungen. 6,7% hatten nicht-melanozytären Hautkrebs und 8% weitere maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs) in der Vorgeschichte. 18% wiesen andere Komorbiditäten wie Nephropathien, gastrointestinale Erkrankungen, chronisch entzündliche Hauterkrankungen und Hepatopathien auf. Fast ein Viertel der Teilnehmer (22,7%) gab an, keine Begleiterkrankungen aufzuweisen. Erwartungsgemäß waren Patienten mit Hypertonie, anderen kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und Arthropathie signifikant älter als Patienten ohne diese Komorbiditäten (Hypertonie: $p < 0,001$, andere kardiovaskuläre Erkrankungen: $p < 0,001$, Diabetes: $p < 0,001$, Arthropathie: $p = 0,001$). Patienten ohne Komorbiditäten waren jünger als andere ($p = 0,001$). Assoziationen zwischen Komorbiditäten und Erfahrung mit adjuvanter oder palliativer Melanomtherapie wurden nicht gefunden.

Teilnehmer mit Arthropathie legten signifikant größeren Wert auf die Applikationsweise (RIS=10,3 vs. 6,8, $p = 0,005$) und die Dauer bis zum Ansprechen (RIS=5,2 vs. 4,2, $p = 0,011$) als diejenigen ohne Gelenkbeschwerden, maßen jedoch der Gesamtansprechrage (RIS=29,1 vs. 22,9, $p = 0,008$) eine geringere Bedeutung bei (Abbildung 9). Multivariate Regressionsanalysen bestätigten die Assoziation zwischen Arthropathie und dem Interesse an einem schnellen Therapieansprechen ($\beta = 0,188$, $p = 0,035$) sowie dem geringeren Fokus auf die Gesamtansprechrage ($\beta = -0,213$, $p = 0,017$). Den Regressionsmodellen zufolge legten Teilnehmer mit Arthropathie außerdem geringeren Wert auf die Dauer des progressionsfreien Überlebens ($\beta = -0,181$, $p = 0,046$). Hinsichtlich der Applikationsweise wiesen sie eine signifikant stärkere Vorliebe für Infusionen (PWU=25,9 vs. 10,4, $p = 0,016$) sowie eine stärkere Abneigung gegenüber intratumoralen Injektionen auf (PWU= -29,1 vs. -13,0, $p = 0,007$).

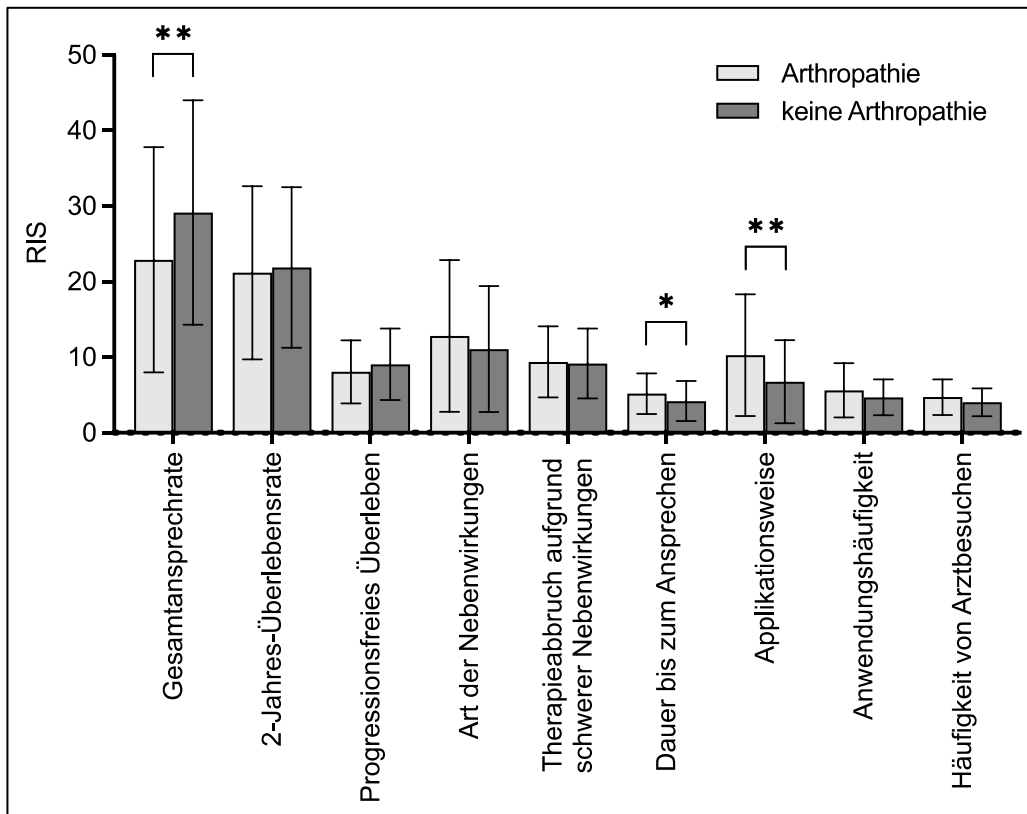


Abbildung 9: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Arthropathie. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ in Varianzanalysen. In Anlehnung an Abbildung 2a in [70].

Auch Teilnehmer mit arterieller Hypertonie empfanden die Applikationsweise (RIS=9,6 vs. 6,8, $p=0,027$) und die Dauer bis zum Ansprechen (RIS=5,1 vs. 4,1, $p=0,035$) als signifikant bedeutsamer (Abbildung 10). Hinsichtlich der Applikationsweise waren sie gegenüber intraläsionalen Injektionen besonders abgeneigt (PWU= -26,9 vs. -12,6, $p=0,015$) und Infusionen tendenziell stärker zugetan (PWU=22,3 vs. 11,2, $p=0,078$).

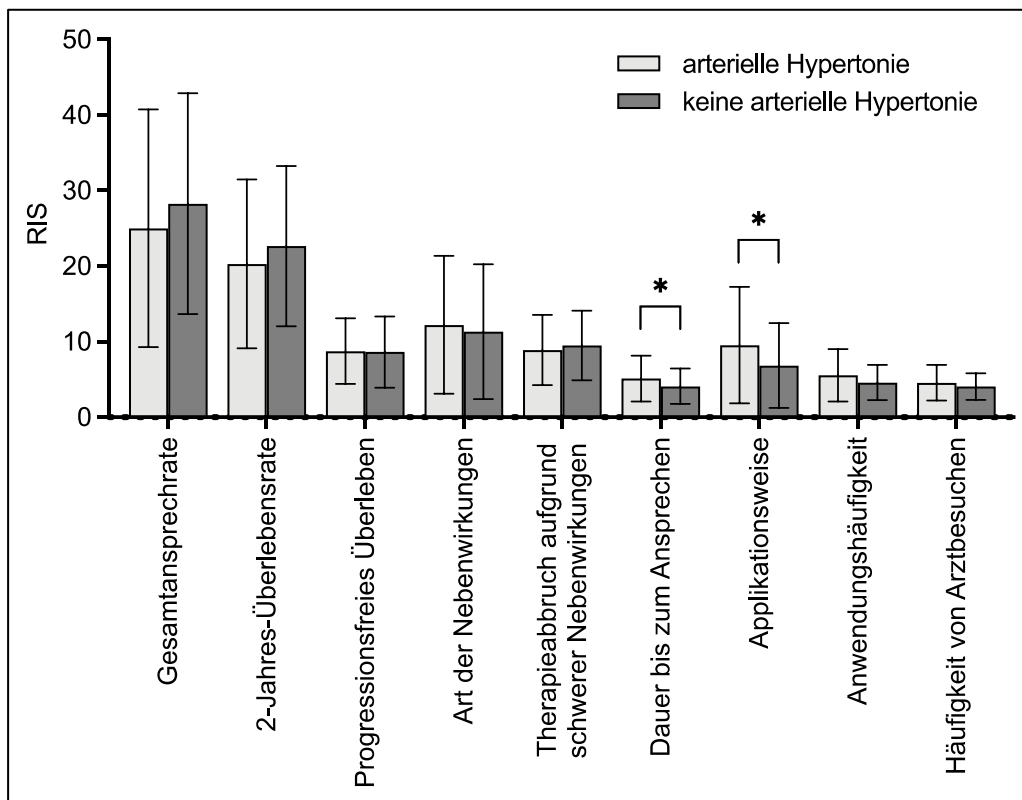


Abbildung 10: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Abgebildet sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$ in Varianzanalysen. In Anlehnung an Abbildung 1a in [70].

Patienten mit anderen kardiovaskulären Vorerkrankungen hatten ähnliche Präferenzen mit stärkerem Fokus auf die Attribute Applikationsweise (RIS=11,3 vs. 7,3, $p=0,017$) und Dauer bis zum Ansprechen (RIS=5,6 vs. 4,3, $p=0,045$) (Abbildung 11). Multivariate Regressionsanalysen wiesen zusätzlich darauf hin, dass sich diese Patienten vermehrt um einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen sorgten ($\beta=0,193$, $p=0,027$). In Bezug auf die Applikationsweise empfanden sie eine stärkere Aversion gegenüber der Einnahme von 6-12 Tabletten pro Tag als andere (PWU= -22,0 vs. -6,8, $p=0,044$).

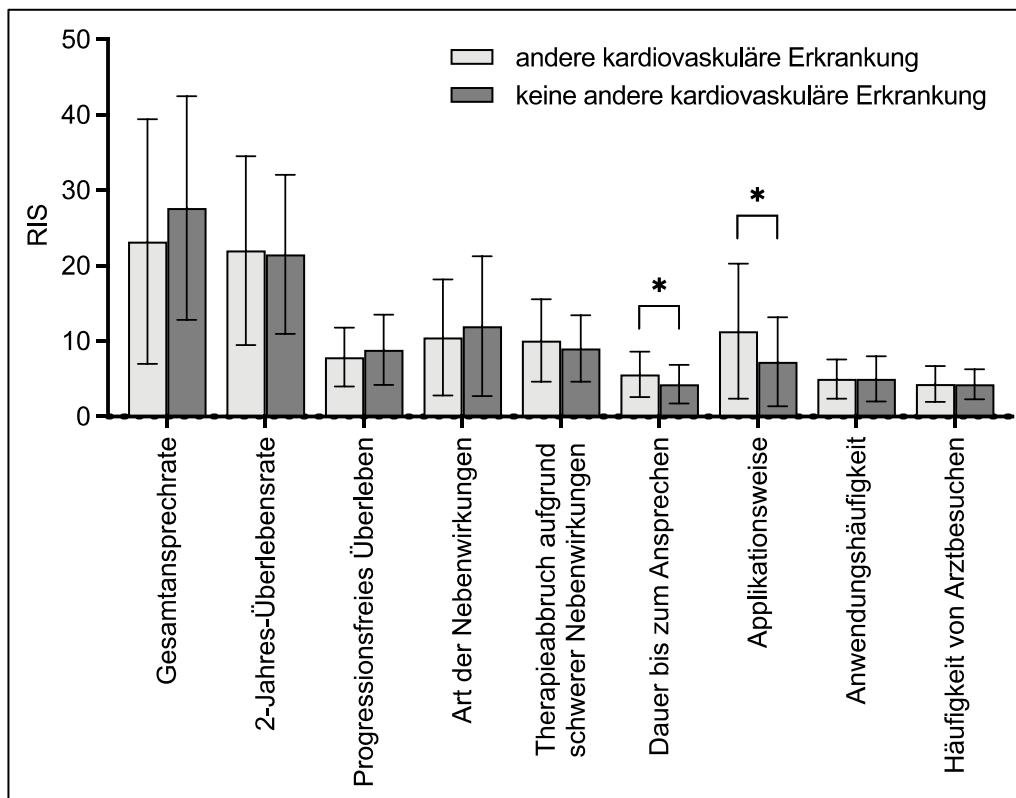


Abbildung 11: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Vorliegen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen. Gezeigt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$ in Varianzanalysen. In Anlehnung an Abbildung 1b in [70].

Auch aus der Sicht von Teilnehmern mit pulmonalen Komorbiditäten spielte die Applikationsweise eine besondere Rolle (RIS=11,7 vs. 7,7, $p=0,033$). Sie hatten stärkere Präferenzen für die Applikation via Infusion (PWU=40,6 vs. 13,7, $p=0,015$) und stärkeren Widerwillen gegenüber intratumoralen Injektionen als andere (PWU= -46,3 vs. -16,3, $p=0,004$).

Das Vorliegen einer Thyreopathie war multivariaten Regressionsanalysen zufolge mit einem geringeren Interesse an der Applikationsweise assoziiert ($\beta = -0.164$, $p=0.048$).

Teilnehmer mit Diabetes mellitus Typ I oder II richteten ihre Aufmerksamkeit stärker auf die Art der Nebenwirkungen (RIS=17,2 vs. 10,9, $p=0,012$) und die Häufigkeit von Arztbesuchen (RIS=5,3 vs. 4,1, $p=0,047$) als Befragte ohne Diabetes, wohingegen ihnen die Gesamtansprechrate weniger wichtig war (RIS=20,4 vs. 27,8, $p=0,019$) (Abbildung 12).

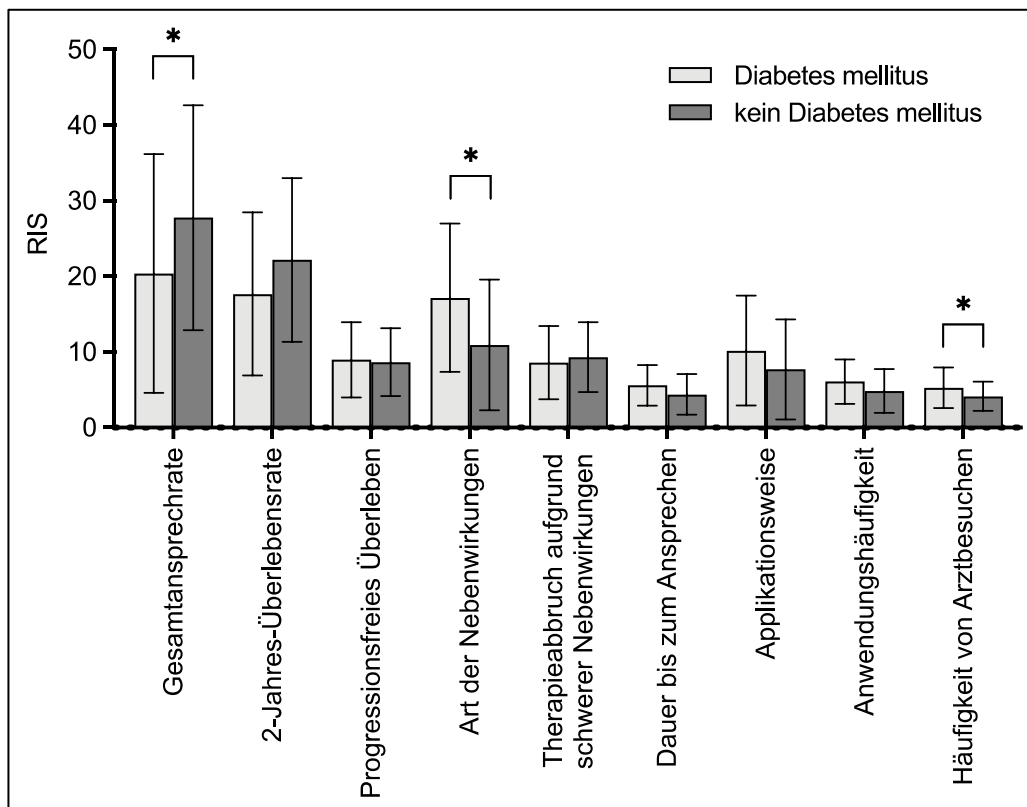


Abbildung 12: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus. Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$ in Varianzanalysen. In Anlehnung an Abbildung 1c in [70].

Patienten mit anderen Krebserkrankungen außer Hautkrebs in der Vorgeschichte maßen der Wahrscheinlichkeit für einen Nebenwirkungs-bedingten Therapieabbruch eine größere Bedeutung bei als andere (RIS=12,9 vs. 8,9, $p=0,01$), erachteten jedoch die Gesamtansprechrates als weniger relevant (RIS=18,6 vs. 27,6, $p=0,013$) (Abbildung 13). Diese Ergebnisse bestätigten sich in multivariaten Regressionsanalysen (Nebenwirkungs-assoziiertes Therapieabbruch: $\beta=0,219$, $p=0,008$; Gesamtansprechrates: $\beta= -0,202$, $p=0,015$). Das Vorliegen von nicht-melanozytärem Hautkrebs oder von Allergien hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Präferenzen.

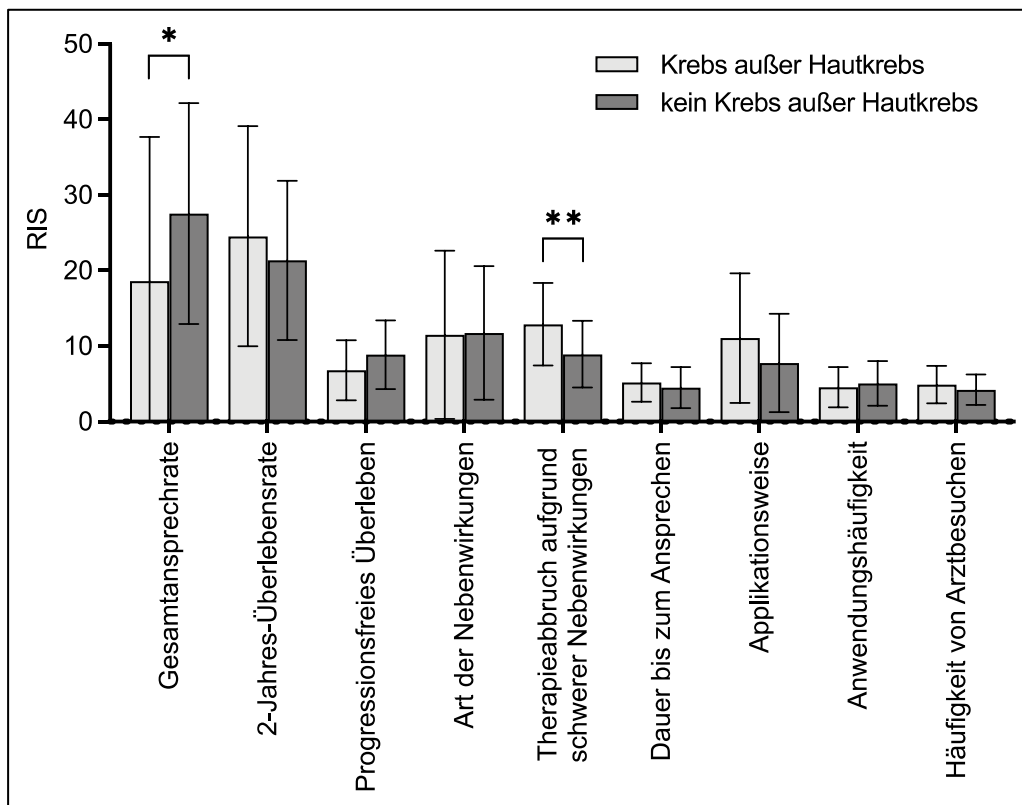


Abbildung 13: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit vom Vorliegen anderer Krebserkrankungen (außer Hautkrebs). Gezeigt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ in Varianzanalysen. Angelehnt an Abbildung 2c in [70].

Multivariate Regressionsanalysen ergaben, dass das Vorliegen von Depressionen mit einem stärkeren Fokus auf das progressionsfreie Überleben assoziiert war ($\beta = 0,201$, $p = 0,025$). Diese Tendenz zeigte sich auch in der univariaten Analyse, wenngleich Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant waren (RIS=11,1 vs. 8,5, $p = 0,082$). Teilnehmer mit Depressionen waren außerdem weniger an der Dauer bis zum Ansprechen ($\beta = -0,201$, $p = 0,023$) und der Applikationsweise ($\beta = -0,167$, $p = 0,050$) interessiert.

Multimorbide Teilnehmer mit 3 oder mehr Komorbiditäten legten mehr Wert auf die Applikationsweise (RIS=10,1 vs. 7,0, $p = 0,016$) und die Dauer bis zum Ansprechen (RIS=5,5 vs. 4,1, $p = 0,003$; $\beta = 0,222$, $p = 0,018$) als Patienten mit bis zu 2 Komorbiditäten (Abbildung 14). Die Gesamtansprechrage beurteilten sie dafür als weniger bedeutsam (RIS=28,7 vs. 23,3, $p = 0,014$).

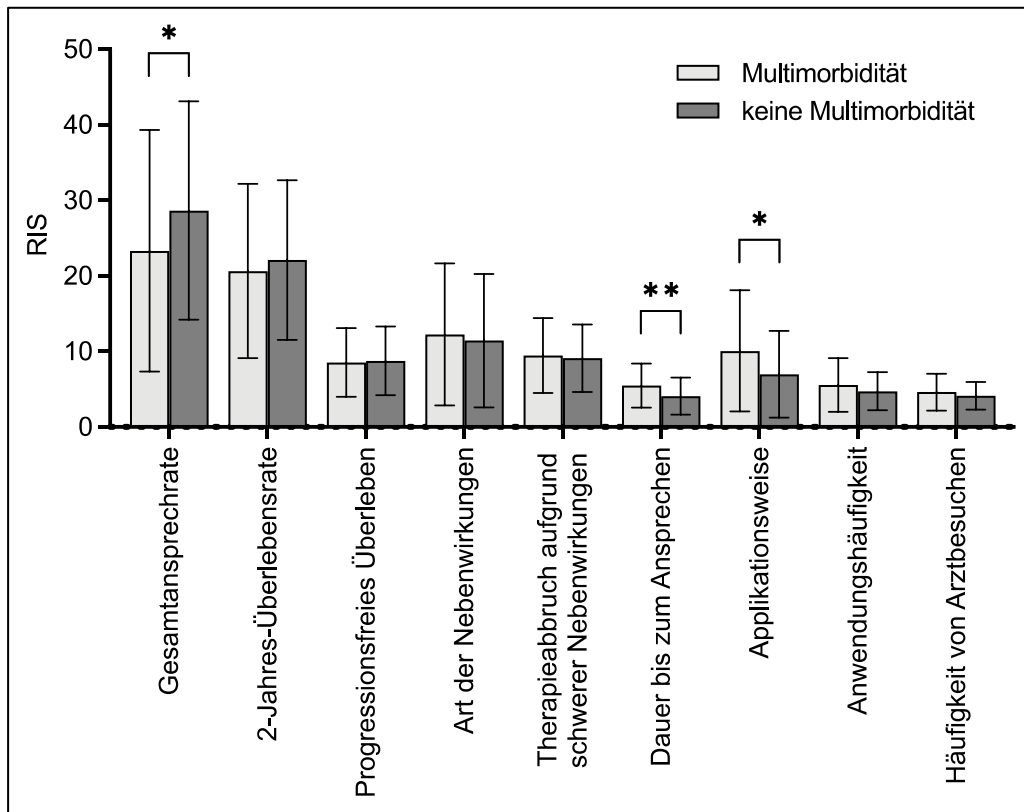


Abbildung 14: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute in Abhängigkeit von Multimorbidität (≥ 3 Komorbiditäten). Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ in Varianzanalysen. Angelehnt an [70].

Teilnehmer ohne Begleiterkrankungen waren stärker an der Effektivität, gemessen anhand der 2-Jahres-Überlebensrate (RIS=24,7 vs. 20,7, $p=0,045$), interessiert als diejenigen mit Komorbiditäten. Die beiden Prozessattribute Applikationsweise (RIS=5,5 vs. 8,8, $p=0,026$) und Häufigkeit von Arztbesuchen (RIS=3,4 vs. 4,5, $p=0,005$; $\beta = -0,198$, $p=0,021$) erachteten sie dagegen als weniger relevant (Abbildung 15). Diejenigen ohne Komorbiditäten waren jedoch signifikant jünger als andere ($p=0,001$).

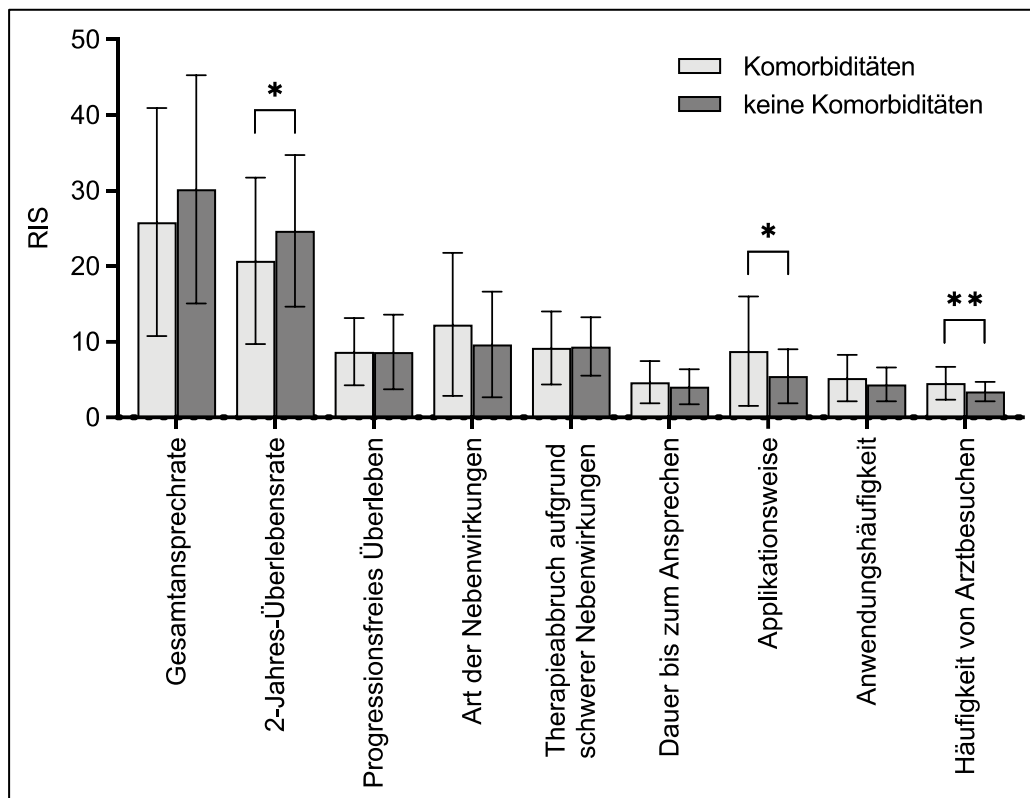


Abbildung 15: Relative Importance Scores (RIS) für Therapieattribute mit und ohne Komorbiditäten. Abgebildet sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ in Varianzanalysen. Angelehnt an [70].

Multivariate Regressionsanalysen mit jeweils einer Komorbidität pro Modell, die statt den Variablen Erfahrung mit ICI und Erfahrung mit BRAF/MEK-Inhibitoren die Variablen Erfahrung mit adjuvanter Therapie und Erfahrung mit palliativer Therapie enthielten, wiesen ähnliche Resultate auf (siehe [70]). Auch Modelle, die mehrere Komorbiditäten gleichzeitig beinhalteten, zeigten ähnliche Ergebnisse (siehe [70]).

4. Diskussion

4. 1. Klinisch-praktische Relevanz der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

4. 1. 1. Effektivität und Sicherheit sind die wichtigsten Therapiemerkmale

Unsere Teilnehmer mit fortgeschrittenem Melanom legten bei ihren Wahlentscheidungen am meisten Wert auf die Effektivitätsparameter Gesamtansprechrates und 2-Jahres-Überlebensrate, gefolgt von den Sicherheitsmerkmalen Art der Nebenwirkungen und Therapieabbruch aufgrund schwerer Nebenwirkungen. Dabei erachteten die Befragten die Effektivität als doppelt so wichtig wie die Sicherheit der Therapie. Den Prozessattributen maßen die Patienten deutlich geringere Bedeutung bei. Von diesen besaß die Applikationsweise den größten Stellenwert. Die Teilnehmer präferierten die intravenöse Gabe und die Einnahme von 4-6 Tabletten pro Tag gegenüber der Einnahme von 6-12 Tabletten pro Tag und intraläsionalen Injektionen.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass der Großteil der Patienten bereit ist, für ein verbessertes Ansprechen und eine höhere Überlebenschance erhebliche Nebenwirkungen und einen aufwendigen Behandlungsprozess in Kauf zu nehmen. Studien anderer Arbeitsgruppen, die Patientenpräferenzen für die Therapie des malignen Melanoms sowie anderer onkologischer Erkrankungen wie Mammakarzinom mit DCE untersuchten, kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen [71]. Patientenpräferenzen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms wurden etwa zeitgleich mit der vorliegenden Studie von 3 Arbeitsgruppen untersucht, auf deren Ergebnisse im Folgenden näher eingegangen wird.

Liu et al. führten ein DCE durch, um die Präferenzen von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit denen von Onkologen und onkologischem Pflegepersonal zu vergleichen [59, 72]. Die Patienten legten am meisten Wert auf das Gesamtüberleben nach einem Jahr, gefolgt von der Wahrscheinlichkeit für schwere Nebenwirkungen und der Gesamtansprechrates. Prozessattribute wie die Applikationsweise und das Dosierungsschema erachteten sie dagegen als weniger bedeutsam. Im Gegensatz zu unseren Subgruppenanalysen besaßen Alter und Bildungsgrad keinen signifikanten Einfluss auf die Präferenzen. Die Teilnehmer waren jedoch im Durchschnitt deutlich jünger als die in unserer Kohorte (46,5 vs. 58,6 Jahre), deren Altersdurchschnitt näher am mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren in Deutschland liegt [1].

Die Arbeitsgruppe von Stenehjem et al. verglich mithilfe eines DCE die Präferenzen von Melanompatienten mit denen einer kleinen Gruppe von „cancer care provider“ (Ärzte, Pharmazeuten, Pflegepersonal) [61]. Als aus der Perspektive der Patienten wichtigste Therapieattribute wurden das Gesamtüberleben sowie die Wahrscheinlichkeit für immunvermittelte Nebenwirkungen und Hauttoxizitäten identifiziert. Die Applikationsweise war für die Teilnehmer von geringerer Bedeutung. In die Studie eingeschlossen wurden Melanompatienten unabhängig vom Tumorstadium. Der Großteil der Teilnehmer (75%) befand sich im Stadium I oder II, und nur 2% hatten zum Zeitpunkt der Befragung aktuelle Tumormanifestationen. Die Ergebnisse legen nahe, dass auch Patienten mit einem Melanom im Frühstadium ohne aktuelle Tumormanifestationen am meisten Wert auf die Effektivität der Behandlung, gefolgt von der Sicherheit, legen. Unsere Kohorte umfasste ausschließlich Patienten mit Hochrisiko-Melanomen ab dem Stadium IIC, für die adjuvante und/oder palliative Therapien tatsächlich in Frage kommen. Unsere Subgruppenanalysen hinsichtlich des Tumorstadiums und der aktuellen Tumorlast erbrachten keinen signifikanten Einfluss dieser Parameter auf die Präferenzen. Sowohl die Studie von Liu et al. als auch von Stenehjem et al. wurde in den USA durchgeführt. Die in den beiden Studien gezeigte Priorisierung der Therapieattribute stimmt im Wesentlichen mit der in unserer Studienkohorte überein. Daraus lässt sich schließen, dass Patienten mit malignem Melanom in den USA und in Deutschland trotz unterschiedlicher Herkunft, kulturellen Differenzen sowie Unterschieden im Gesundheitssystem ähnliche Therapiepräferenzen aufweisen. Ob dies auch für Patienten außerhalb der westlichen Welt zutrifft, bleibt zu prüfen.

Mansfield et al. nutzen ein DCE und eine Best-Worst-Scaling-Aufgabe, um Präferenzen von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom im Stadium III und IV zu ermitteln. Die beiden Experimente waren hauptsächlich auf Nebenwirkungen und Applikationsweise fokussiert und enthielten nur ein Attribut zur Effektivität, das Progressions-freie Überleben. Die Teilnehmer erachteten Attribute, die das Risiko für Nebenwirkungen wie hormonelle Dysregulation, Fieber und Kolitis beschrieben, als am bedeutsamsten, gefolgt vom Progressions-freien Überleben. Das Dosierungsschema war für sie von geringerer Bedeutung, wobei sie die Einnahme von Tabletten 2-mal täglich und die intravenöse Gabe alle 3 Wochen in gleichem Maße bevorzugten. Im Gegensatz zu unseren Analysen hingen die Präferenzen der Kohorte von Mansfield et al. vom Tumorstadium ab. So legten Patienten im Stadium IV mehr Wert auf das Progressions-freie Überleben und das Risiko

für Kolitis und hormonelle Dysregulationen als Patienten in einem niedrigeren Tumorstadium.

Hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zeigten die Teilnehmer unserer Studie eine starke Abneigung gegenüber immunvermittelten Nebenwirkungen, während Hauttoxizitäten, gastrointestinale Nebenwirkungen und Fieber, Schüttelfrost und grippeartige Symptome lieber in Kauf genommen wurden. In der Kohorte von Stenehjem et al. fanden sich die gleichen Präferenzen: Die Teilnehmer waren deutlich mehr darauf bedacht, immunvermittelte Nebenwirkungen zu vermeiden als Hauttoxizitäten. Auch bei Mansfield et al. bevorzugten die Befragten eine erhöhte Lichtempfindlichkeit gegenüber Fieber, Kolitis und hormonellen Störungen.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit den 3 genannten Studien muss berücksichtigt werden, dass die 3 anderen Studien von Pharmafirmen, die ICI oder BRAF- und MEK-Inhibitoren herstellen, unterstützt wurden. Unsere Studie ist die erste, die Patientenpräferenzen für die moderne Systemtherapie fortgeschrittener Melanome unabhängig von der Pharmaindustrie untersucht hat. Sie zeichnet sich zudem durch detaillierte Subgruppenanalysen aus.

4. 1. 2. Soziodemographische Merkmale beeinflussen die Präferenzen

Je älter die Teilnehmer waren, desto weniger Bedeutung maßen sie Effektivitätsparametern wie der Gesamtansprechrate und der 2-Jahres-Überlebensrate zu und desto mehr Aufmerksamkeit widmeten sie der Art der Nebenwirkungen und sämtlichen Prozessattributen. Sie legten demnach mehr Wert auf Faktoren, die ihren Alltag und ihre aktuelle Lebensqualität unmittelbar beeinflussen, und waren bereit, dafür eine geringere Wirksamkeit in Kauf zu nehmen. Dies ist nachvollziehbar, da mit zunehmendem Alter die allgemeine Leistungsfähigkeit sinkt, die Prävalenz von Multimorbidität und damit einhergehender Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steigt und gleichzeitig das Risiko für Therapie-assoziierte Nebenwirkungen zunimmt [73]. Weiterhin steigt mit zunehmendem Alter die Prävalenz von Polypharmazie [74]. Eine aufwändige und nebenwirkungsträchtige Behandlung stellt für ältere Patienten z. T. eine erhebliche Belastung dar. Jüngere Teilnehmer verfügen dagegen oft über eine höhere Widerstandskraft und legen dementsprechend mehr Wert auf die Effektivität.

In der Kohorte von Liu et al. zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Präferenzen. Bei Mansfield et al. maßen ältere Teilnehmer dem Progressions-freien Überleben einen höheren Stellenwert zu als jüngere, während jüngere Teilnehmer hauptsächlich auf das Nebenwirkungsprofil achteten. Unsere Beobachtung, dass ältere Befragte weniger an Effektivitätsparametern interessiert waren und jüngere weniger Wert auf die Art der Nebenwirkungen legten, erscheint in Anbetracht der Tatsache, dass jüngere Patienten Nebenwirkungen oft besser tolerieren als ältere, plausibel. Unterschiede im Vergleich mit den Ergebnissen von Mansfield et al. könnten z. T. durch das geringere Durchschnittsalter in der Kohorte von Mansfield et al. (46,5 Jahre vs. 58,6 Jahre in unserer Kohorte) und z. T. durch Unterschiede in der Auswahl der Attribute und Attributlevel und in der Konzeption des DCE erklärbar sein. In der Studie von Mansfield et al., die durch eine Herstellerfirma von BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib und Trametinib) unterstützt wurde, wurde beispielsweise das Risiko für eine Darmperforation als Nebenwirkung einer ICI-Therapie mit bis zu 30% sehr hoch angegeben. Insgesamt sollte der Einfluss des Alters auf Präferenzen jedoch in einer größeren Kohorte verifiziert werden.

Hinsichtlich des Bildungsgrades ergab unser DCE, dass Patienten mit höherem Schulabschluss mehr Wert auf die Wirksamkeit der Therapie gemessen an der 2-Jahres-Überlebensrate legten und weniger auf die Art der Nebenwirkungen, die Ansprechdauer, die Applikationsweise und Häufigkeit von Arztbesuchen achteten. Sie waren demnach eher bereit, für eine Steigerung der Wirksamkeit Nebenwirkungen und einen aufwendigen Behandlungsplan zu akzeptieren als Teilnehmer mit niedrigerem Schulabschluss. Es ist bekannt, dass ein höherer Bildungsgrad mit einer höheren Melanominzidenz assoziiert ist, während ein niedrigerer Bildungsgrad mit einer größeren Tumordicke bei Erstdiagnose und einer erhöhten Melanom-bedingten Mortalität einhergeht [75]. Erklärungsansätze hierfür sind, dass ein niedrigerer Bildungsgrad mit geringeren Kenntnissen über den Schweregrad der Diagnose, das individuelle Erkrankungsrisiko und Präventionsmaßnahmen korreliert [76]. Dies könnte auch erklären, warum unsere Teilnehmer mit einem niedrigeren Schulabschluss die Effektivität der Behandlung als weniger bedeutsam erachteten und dafür größeres Interesse an Faktoren hatten, die ihren Alltag unmittelbar beeinflussen, wie Nebenwirkungen, Applikationsweise und Arztbesuche.

Teilnehmer, die sich zum Zeitpunkt der Befragung in fester Partnerschaft befanden, legten mehr Wert auf die Dauer des Progressions-freien Überlebens, möglicherweise da sie eine stärkere Verpflichtung zur Fürsorge für ihre Partner und Familien verspürten als Teilnehmer ohne feste Partnerschaft.

4. 1. 3. Therapieerfahrung beeinflusst die Präferenzen

Patienten, die Erfahrung mit einer BRAF/MEK-inhibitorischen Therapie hatten, zeigten in univariaten Analysen vermehrtes Interesse an der Dauer bis zum Ansprechen und eine tendenziell größere Sorge um einen Nebenwirkungs-bedingten Therapieabbruch. Letztere wurde in der multivariaten Analyse als signifikant bestätigt. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie und ICI-Monotherapie etwa auf ähnlichem Niveau, während eine Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab deutlich häufiger zu einem Therapieabbruch führt. Bei Patienten, die die Wahl zwischen einer BRAF/MEK-inhibitorischen Therapie und einer kombinierten Immuncheckpoint-Inhibition hatten, mag die Besorgnis über einen Nebenwirkungs-bedingten Therapieabbruch zur Entscheidung zugunsten der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination beigetragen haben. BRAF- und MEK-Inhibitoren zeichnen sich zudem durch ihr schnelles Ansprechen aus. Sie werden daher bevorzugt bei Patienten mit BRAF V600-mutiertem Melanom, die unter symptomatischen Metastasen und/oder einer raschen Krankheitsprogression leiden, eingesetzt. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die entsprechend behandelte Patientengruppe das schnelle Ansprechen zu schätzen weiß. Inwieweit sich Erfahrungen mit den verschiedenen BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen auf die Präferenzen auswirken, konnte aufgrund der geringen Gruppengröße nicht analysiert werden. Unterschiede in den Präferenzen wären gut vorstellbar, da sich die 3 Kombinationen hinsichtlich der täglich einzunehmenden Tablettenzahl und der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen wie Pyrexie und Phototoxizität deutlich unterscheiden.

Teilnehmer, die jemals mit ICI behandelt wurden, waren stärker auf die Gesamtansprechrate fokussiert und ließen sich weniger von der Art der Nebenwirkungen beeinflussen als Teilnehmer, die niemals ICI erhalten hatten. Bei Erfahrung mit ICI bestand eine deutlich geringere Abneigung gegenüber immunvermittelten Nebenwirkungen, die in der gesamten Kohorte am stärksten gefürchtet waren. Dies könnte einerseits darin begründet liegen, dass die Patienten gute Erfahrungen mit ICI

gemacht hatten und ihre Nebenwirkungen mild und/oder gut behandelbar gewesen waren. Andererseits könnte eine geringere Sorge um immunvermittelte Nebenwirkungen und der Fokus auf Effektivität ein Grund dafür sein, warum sich die Patienten für die Behandlung mit ICI entschieden hatten. Inwieweit sich Erfahrung mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Unterschied zur ICI-Monotherapie auf die Präferenzen auswirkt, ließ sich aufgrund der limitierten Größe der Subgruppen nicht analysieren. Im klinischen Alltag zeichnen sich die mit Immuncheckpoint-Kombination behandelten Patienten oft durch eine besonders hohe Bereitschaft aus, Nebenwirkungen zu erdulden, um ein Maximum an therapeutischer Wirksamkeit zu erreichen.

Eine jemals erfolgte adjuvante Behandlung mit Interferon-alpha hatte keinen Einfluss auf die Präferenzen, obwohl diese Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen wie grippeartigen Symptomen, Fatigue und Depressionen einhergehen kann und gleichzeitig nur einen geringen Überlebensvorteil bietet [18]. Interferon-alpha war bis 2018 die einzige im Stadium II und III zugelassene adjuvante Therapie, wurde jedoch seit 2017 nach Publikation bahnbrechender adjuvanter Studien zu Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib plus Trametinib zunehmend durch diese moderneren Optionen verdrängt [23, 26, 27]. Dass Erfahrung mit Interferon-alpha keine signifikante Bedeutung für die Präferenzen besaß, könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Therapie oft schon länger zurück lag und ein Teil der Patienten in der Folge moderne Systemtherapien erhalten hatte.

Tumormerkmale wie das AJCC 2017-Stadium und die Erkrankungsdauer beeinflussten die Präferenzen nicht signifikant. Bei Vorhandsein aktueller Tumormanifestationen zeigte sich jedoch der Trend, dass die Teilnehmer mehr Wert auf ein schnelles Ansprechen legten, was bei symptomatischen Metastasen gut nachvollziehbar ist. Dieses Ergebnis sollte an einer größeren Kohorte überprüft werden.

4. 1. 4. Einfluss von Komorbiditäten auf Therapiepräferenzen

Teilnehmer mit Komorbiditäten legten signifikant mehr Wert auf die Applikationsweise als andere. Dies galt insbesondere für Patienten mit arterieller Hypertonie, anderen kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Erkrankungen und Arthropathie. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen waren der Einnahme von 6-12 Tabletten pro Tag

besonders abgeneigt. Dies ist in Anbetracht der Tatsache, dass der Großteil von ihnen vermutlich bereits dauerhaft Medikamente einnimmt, gut nachvollziehbar. Der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) zufolge nehmen 75% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren regelmäßig Arzneimittel und/oder Nahrungsergänzungsmittel ein, am häufigsten Präparate zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen [74]. Insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist Polypharmazie häufig [77]. Zusätzliche Medikamente bedeuten eine zusätzliche Belastung und erhöhen zudem das Risiko für Medikamenteninteraktionen und Nebenwirkungen [78]. Fast alle Melanomtherapien können kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen und bereits bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen verschlechtern [79].

Teilnehmer mit Arthropathie und pulmonalen Erkrankungen zeigten eine größere Vorliebe für die intravenöse Administration als andere, möglicherweise aufgrund positiver Erfahrungen mit Infusionen in der Vergangenheit. Intratumorale Injektionen waren in der gesamten Kohorte die am wenigsten bevorzugte Applikationsart und insbesondere bei Patienten mit Arthropathie, Lungenerkrankung und arterielle Hypertonie unbeliebt. Diese Assoziationen zwischen Komorbiditäten und Applikationsweise waren in univariaten, aber nicht in multivariaten Analysen signifikant, möglicherweise aufgrund der limitierten Kohortengröße oder aufgrund einer Kollinearität von Komorbiditäten und Alter. Die Prävalenz der genannten Komorbiditäten nimmt mit steigendem Alter zu. Gleichzeitig wurde auch die Applikationsweise mit steigendem Alter als zunehmend wichtiger erachtet.

Für Teilnehmer mit Hypertonie, anderen kardiovaskulären Komorbiditäten und Arthropathie war ein schnelles Therapieansprechen von größerer Bedeutung. Kardiovaskuläre Erkrankungen und arthropathische Beschwerden können sowohl starke physische Einschränkungen als auch psychischen Stress verursachen [80-82], sodass eine schnelle Linderung zusätzlicher Melanom-assoziiierter Symptome für die Patienten besonders erstrebenswert erscheint. Teilnehmer mit Arthropathie waren bereit, für ein schnelleres Ansprechen eine Reduktion der Gesamtansprechrates und des progressionsfreien Überlebens zu akzeptieren, was nahelegt, dass sie zugunsten einer schnellen Verbesserung der Lebensqualität Einbußen bei der Effektivität der Therapie in Kauf nehmen.

Diabetiker legten größeren Wert auf die Art der Nebenwirkungen und die Häufigkeit von Arztbesuchen und maßen dafür der Ansprechrate eine geringere Bedeutung bei. Für sie standen demnach Sicherheit und ein geringer Aufwand der Behandlung stärker und die Ansprechrate weniger stark im Fokus. Diabetes kann durch Einschränkungen der Lebensgewohnheiten, eine zeitaufwändige Behandlung und sekundäre Komplikationen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [83, 84]. Nebenwirkungen der Melanomtherapie und eine aufwändige Behandlung können diese weiter reduzieren. Zudem kann das Management Therapie-bedingter Nebenwirkungen bei Diabetes erschwert sein, z. B. wenn immunvermittelte Nebenwirkungen eine Steroidtherapie erforderlich machen, die sich negativ auf den Glucosestoffwechsel auswirkt.

Für Teilnehmer mit Depressionen war das progressionsfreie Überleben von größerer, ein schnelles Ansprechen und die Applikationsweise dagegen von geringerer Bedeutung. Passend hierzu wurde in einer Studie zu Behandlungszielen von Patienten mit fortgeschrittenen unheilbaren Krebserkrankungen gezeigt, dass Heilung und Krankheitsbekämpfung für die Patienten höchste Priorität hatten und dass Patienten mit depressiven Symptomen gesteigerten Wert auf Heilung legten [85]. Depressionen und Angststörungen sind bei diversen Krebserkrankungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [86], auch wenn eine kürzlich veröffentlichte Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Melanom-spezifische Überleben ergab [87].

Erfahrungen mit anderen Krebserkrankungen außer Hautkrebs waren mit einer größeren Sorge um einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen und mit einem geringeren Interesse an der Ansprechrate assoziiert, möglicherweise aufgrund von Erfahrungen mit nebenwirkungsreichen Krebstherapien in der Vergangenheit.

Für multimorbide Teilnehmer waren ein schnelles Therapieansprechen und die Applikationsweise von größerem Interesse, die Ansprechrate dagegen von geringerer Bedeutung als für andere. Sie legten somit besonders Wert auf Faktoren, die ihren Alltag und ihre Lebensqualität unmittelbar beeinflussen.

Teilnehmer, die außer dem Melanom keine weiteren Erkrankungen aufwiesen, waren stärker an Effektivität und weniger an Prozessattributen wie Applikationsweise und Häufigkeit von Arztbesuchen interessiert. Dies ist gut nachvollziehbar, da diese ansonsten gesunde Patientengruppe abgesehen von einer Melanomtherapie meist keine

regelmäßige ärztliche Behandlung benötigt und Nebenwirkungen voraussichtlich besser toleriert als Patienten mit Vorerkrankungen.

4. 2. Limitationen der Studie

Bei der verwendeten Methodik des DCE werden den Teilnehmern hypothetische Szenarien gezeigt. Die während des Experiments getroffenen Entscheidungen haben keine Auswirkungen auf die Realität. Daher stellt sich die Frage der externen Validität, d.h. ob die Befragten im wirklichen Leben tatsächlich die gleichen Entscheidungen treffen würden und ob das Experiment ihre Entscheidungen somit realistisch widerspiegelt. Eine Studie zur externen Validität von DCE zeigte, dass durch diese Methode zuverlässige Vorhersagen gesundheitsbezogener Verhaltensweisen getroffen werden können [88].

Bei der Erstellung der Szenarien können nur eine begrenzte Zahl an Attributen integriert werden, um eine kognitive Überlastung der Teilnehmer zu vermeiden. Dadurch können mitunter für die Entscheidung relevante Attribute fehlen, wie zum Beispiel der Zeitaufwand der Behandlung oder weitere Eigenschaften, die die Sicherheit der Therapie charakterisieren. Außerdem enthielten die Wahlszenarien nicht die Möglichkeit eines „opt-out“ („keine Therapie“), obwohl dieses in der Realität eine zu berücksichtigende Entscheidungsoption darstellt.

Die Patientenrekrutierung erfolgte in deutschen Großstädten, in denen Hauttumorzentren vergleichsweise schnell erreichbar sind. In ländlichen Regionen, in denen für das Aufsuchen einer Klinik oder Praxis mit dermatoonkologischer Expertise deutlich weitere Wege zurückgelegt werden müssen, könnte sich die relative Bedeutung der einzelnen Attribute unterscheiden. Zum Beispiel könnten Patienten Tabletten stärker bevorzugen, da sie diese selbstständig zu Hause einnehmen können. Auch die Häufigkeit von Arztbesuchen könnte für sie einen größeren Stellenwert haben, da diese mit langen Anfahrtswegen verbunden sind. Präferenzen von Patienten aus anderen Ländern könnten aufgrund von kulturellen Unterschieden und Unterschieden im Gesundheitssystem erheblich von denen von Patienten in Deutschland und in den USA abweichen. Ob und inwieweit sich Ergebnisse der vorliegenden Studie auch auf andere Länder, Kulturkreise und Gesundheitssysteme übertragen lassen, muss in größeren internationalen Studien geprüft werden.

An der vorliegenden Studie nahmen 150 Patienten teil. Diese Kohortengröße war gut geeignet, um die allgemeinen Präferenzen sowie Einflussfaktoren mit hoher Prävalenz zu untersuchen. Bei Subgruppenanalysen hinsichtlich Faktoren mit geringerer Prävalenz waren die Fallzahlen pro Gruppe mitunter recht klein. Der Einfluss von Merkmalen geringerer Häufigkeit, wie zum Beispiel von selteneren Komorbiditäten, könnte dadurch unterschätzt oder übersehen worden sein. Unterschiede zwischen Patienten mit Erfahrung mit ICI-Monotherapie versus ICI-Kombinationstherapie konnten aufgrund der zu geringen Gruppengrößen nicht analysiert werden. Zudem waren Patienten mit Erfahrung mit BRAF/MEK-Inhibitoren in der Kohorte unterrepräsentiert. Patienten, die aktuell mit ICI behandelt wurden, konnten überdurchschnittlich häufig für die Studienteilnahme gewonnen werden, da sie während der Infusionstherapie in der Klinik angetroffen wurden und Zeit hatten, den Fragebogen auszufüllen. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Signifikanz aktueller Trends sollte mithilfe einer größeren, stärker heterogenen Studienkohorte überprüft und der Einfluss von Komorbiditäten und Therapieerfahrung an einem größeren Patientenkollektiv noch detaillierter untersucht werden.

Die Komorbiditäten wurden in Erkrankungsgruppen klassifiziert nach Organsystemen (Gelenkerkrankungen, Lungenerkrankungen etc.) erfasst. Dadurch könnte der Einfluss einzelner Erkrankungen auf die Präferenzen verschleiert oder überbewertet worden sein. Patienten mit Z. n. Apoplex oder Z. n. Myokardinfarkt, die beide in die Gruppe „kardiovaskuläre Erkrankungen“ fielen, könnten z. B. unterschiedliche Präferenzen für Attribute mit direktem Einfluss auf die Lebensqualität wie Nebenwirkungen oder Anwendungsweise haben, wenn man bedenkt, dass die Lebensqualität nach einem cerebralen Infarkt oft stärker beeinträchtigt ist als nach einem Myokardinfarkt [89].

Eine weitere Limitation ist, dass der Schweregrad der Erkrankungen nicht erfasst wurde. Die Präferenzen von Patienten mit mildem Diabetes, der allein durch Ernährung kontrolliert wird, könnten sich z. B. von denen von Patienten mit schwerem Diabetes, der regelmäßige Insulinsubstitution erfordert und mit Folgeschäden wie Polyneuropathie einhergeht, unterscheiden.

4. 3. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

4. 3. 1. Patientenpräferenzen für die adjuvante Therapie

Im Jahr 2017, als die vorliegende Studie initiiert wurde, waren BRAF/MEK- und PD-1-Inhibitoren nur für die palliative Therapie des nicht-resezierbaren oder fernmetastasierten Melanoms zugelassen. Bahnbrechende Studien im adjuvanten Setting, die im Jahr 2018 zur Zulassungserweiterung von Nivolumab, Pembrolizumab und Dabrafenib/Trametinib für die adjuvante Therapie des malignen Melanoms im Stadium III bzw. III und IV führten, wurden erst nach Studienbeginn publiziert [23, 26, 27]. Dementsprechend wurde das DCE so designt, dass die hypothetische Ausgangssituation, in die sich die Teilnehmer hineinversetzen sollten, die eines fernmetastasierten Melanoms war. Die Mehrzahl der Vorlieben und Abneigungen, die in dieser Studie gezeigt wurden, sind sicherlich auch auf die adjuvante Situation übertragbar. So fürchten Patienten vermutlich unabhängig von der Behandlungsindikation immunvermittelte Nebenwirkungen und nehmen dafür eher Hauttoxizitäten, Pyrexie, Schüttelfrost und grippeähnliche Symptome sowie gastrointestinale Nebenwirkungen in Kauf. Auch hinsichtlich der Applikationsweise bevorzugten Patienten bei der adjuvanten Behandlung wahrscheinlich die intravenöse Gabe im Abstand von mehreren Wochen und die Einnahme von 4-6 Tabletten pro Tag gegenüber der Einnahme von 6-12 Tabletten pro Tag oder intraläsionalen Injektionen. Um die Therapiepräferenzen im adjuvanten Setting zu ermitteln, wäre es jedoch sinnvoll, eine „opt-out“-Option („keine Therapie“) in die Szenarien zu integrieren, da der Verzicht auf eine Therapie in der adjuvanten Situation in Abhängigkeit von der Rezidivwahrscheinlichkeit eine stärker zu berücksichtigende, in manchen Fällen sogar empfehlenswerte Option darstellt. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf die Tatsache, dass auch ohne adjuvante Therapie nur ein Teil der Patienten jemals ein Rezidiv entwickelt und der Überlebensvorteil durch diese z. B. im Stadium IIIA eher gering ist, die adjuvante ICI-Therapie jedoch ein Risiko für schwere und/oder irreversible Nebenwirkungen mit sich bringt. So können unter der Therapie mit ICI selten lebensbedrohliche immunvermittelte Nebenwirkungen wie eine Enzephalitis oder Myokarditis und/oder irreversible Nebenwirkungen wie eine dauerhaft therapiebedürftige Hypothyreose oder ein permanent insulinpflichtiger Diabetes mellitus auftreten.

Unsere Teilnehmer mit fortgeschrittenem Melanom legten bei der Wahl ihrer Therapie am meisten Wert auf die Effektivität, gefolgt von der Sicherheit der Behandlung. Dass Patienten auch im adjuvanten Setting größten Wert auf die Effektivität legen und dafür

bereit sind, Nebenwirkungen in Kauf nehmen, wurde in der Vergangenheit von mehreren Arbeitsgruppen gezeigt [54-58, 90]. Lange Zeit stand dabei die adjuvante Therapie mit Interferon-alpha im Fokus [54, 55, 90]. Beusterien et al. führten ein DCE mit Onkologen und Melanompatienten im Stadium II und III in den USA durch, um Präferenzen für die adjuvante Therapie des Melanoms mit pegyliertem Interferon-alpha, Hochdosis-Interferon und Ipilimumab zu ermitteln [56]. Sie konnten zeigen, dass sich trotz einer in den Szenarien enthaltenen „opt-out“-Möglichkeit fast 80% der Patienten für die Durchführung einer Therapie entschieden. Dabei erachteten die Teilnehmer die 10-Jahres-Überlebensrate für das metastasierte Melanom, das Risiko für Fatigue, das rezidivfreie Überleben nach 3 Jahren und das Risiko für Depressionen am bedeutsamsten. In der Studie wurden PD-1- und BRAF/MEK-Inhibitoren, die sich zum Zeitpunkt der Durchführung in klinischer Prüfung befanden, noch nicht als Therapieoptionen berücksichtigt, weswegen ihre Aussagekraft im Hinblick auf die aktuelle Therapielandschaft begrenzt ist.

Stellato et al. führten ein DCE zu Präferenzen für die adjuvante Therapie des Melanoms von Patienten und Ärzten in Kanada durch [57]. Für die Erstellung des DCE wurden Nivolumab, Pembrolizumab, Dabrafenib/Trametinib und Interferon-alpha als adjuvante Therapieoptionen berücksichtigt. Obwohl die Szenarien eine „opt-out“-Möglichkeit enthielten, entschieden sich 85% der Patienten für eine Therapie. Dabei legten sie am meisten Wert auf das rezidivfreie Überleben nach 21 Monaten, gefolgt von der Überlebensrate nach 36 Monaten und dem Dosierungsschema. Attribute, die die Nebenwirkungen der Therapie charakterisierten, wurden als weniger bedeutsam erachtet. Die Teilnehmerzahl der Studie war jedoch mit 39 Patienten und 18 Ärzten, die das DCE komplett ausfüllten, gering.

Sowohl die Studien von Beusterien et al. als auch von Stellato et al. wurden von Herstellerfirmen von Melanomtherapien gefördert. Unsere Studie wurde zwar primär für die Untersuchung von Präferenzen in palliativer Situation konzipiert, kann jedoch auch wichtige Anhaltspunkte für die Präferenzen im adjuvanten Setting geben. Unseres Wissens stellt sie bisher das einzige DCE beim malignen Melanom mit entsprechender Fragestellung dar, das unabhängig von der Pharmaindustrie durchgeführt wurde.

4. 3. 2. Vergleich der Präferenzen von Ärzten und Patienten

Ein ähnliches DCE-Experiment wie in der vorliegenden Studie könnte mit dermatoonkologisch tätigen Ärzt*innen durchgeführt werden, um deren Präferenzen mit denen von Patienten vergleichen zu können. In der Kohorte von Liu et al. maßen amerikanische Onkologen den Nebenwirkungen von Melanomtherapien die größte Bedeutung bei, gefolgt von der Effektivität, während die Reihenfolge der Prioritäten bei den Patienten umgekehrt war [59]. Interessanterweise stimmten die Präferenzen des Pflegepersonals mit denen der Patienten nahezu überein [72]. Die Studie von Beusterien et al. ergab, dass sowohl amerikanische Onkologen als auch Melanompatienten bei der adjuvanten Therapie am meisten Wert auf die 10-Jahres-Überlebensrate legten. Die Onkologen priorisierten die Überlebensrate jedoch stärker als ihre Patienten und erachteten das Risiko verschiedener Nebenwirkungen als weniger relevant [56]. In der Kohorte von Stellato et al. hielten die Ärzte die 3-Jahres-Überlebensrate nach adjuvanter Therapie für das wichtigste Attribut, gefolgt vom Dosierungsschema und vom rezidivfreien Überleben nach 21 Monaten, während Patienten das stärkste Interesse am rezidivfreien Überleben nach 21 Monaten zeigten, gefolgt von der 3-Jahres-Überlebensrate und vom Dosierungsschema [57]. Sowohl Ärzte als auch Patienten beurteilten das Sicherheitsprofil der Therapie als weniger relevant.

In der Zusammenschau der Ergebnisse scheinen sich die Präferenzen von Ärzten und Patienten zu ähneln, auch wenn Unterschiede hinsichtlich der exakten Priorisierung der Therapieattribute existieren. Studien, die die Präferenzen von Ärzten und ihren Patienten für die adjuvante und palliative Therapie des Melanoms in Deutschland vergleichen, stehen bisher noch aus. Sie können Ärzten bei der gemeinsamen therapeutischen Entscheidungsfindung helfen, sich die Präferenzen von Patienten bewusst zu machen, den Blick auf die spezifischen Bedürfnisse der Patienten zu richten und eigene Vorlieben zurückzustellen. Schließlich sollten auch die Präferenzen von gesunden Kontrollpersonen untersucht und mit denen von Melanompatienten verglichen werden, um den Einfluss der Erfahrung einer lebenslimitierenden Diagnose auf die Präferenzen beurteilen zu können.

4. 3. 3. Einfluss neuer Therapien auf die Präferenzen

Die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms entwickelt sich kontinuierlich weiter. Für die PD-1-Inhibitoren stehen mittlerweile verschiedene Dosierungsschemata mit

unterschiedlichen Applikationsintervallen zur Verfügung. Neue Substanzklassen wie z. B. LAG-3- oder pan-RAF-Inhibitoren befinden sich in klinischer Prüfung. Zudem werden neue Indikationen bereits bekannter Wirkstoffe untersucht, z. B. die neoadjuvante Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren und/oder ICI [91], die sequentielle Gabe dieser Medikamente [63] und die adjuvante Therapie im AJCC 2017-Stadium IIB und IIC [20]. Nach Veröffentlichung vielversprechender Phase-III-Ergebnisse wurde die Triple-Therapie aus Dabrafenib, Trametinib und Atezolizumab kürzlich in den USA als palliative Option für BRAF V600-mutierte Melanome zugelassen [92]. Die Einführung neuer Therapien kann die Präferenzen nachhaltig beeinflussen. Studien zu Patientenpräferenzen spiegeln das aktuelle Meinungsbild der Patienten wider und erfordern eine regelmäßige Reevaluation, insbesondere nach Erreichen neuer Meilensteine in der Behandlung des Melanoms.

4. 4. Fazit

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit malignem Melanom bei der Wahl ihrer Therapie am meisten Wert auf Effektivität legen und dafür bereit sind, Nebenwirkungen und einen aufwändigen Behandlungsprozess in Kauf zu nehmen. Die individuellen Präferenzen wurden erheblich von soziodemographischen und sozioökonomischen Merkmalen (Alter, Familienstand, Schulbildung, Erwerbstätigkeit), Therapieerfahrung mit ICI oder BRAF/MEK-Inhibitoren sowie von Begleiterkrankungen beeinflusst.

Der Stellenwert, den jede/r einzelne Patient/in der Effektivität, dem Sicherheitsprofil und der Anwendungsweise der Melanomtherapie beimisst, sollte bei der gemeinsamen therapeutischen Entscheidungsfindung diskutiert und berücksichtigt werden. Dabei sollten auch die genannten Einflussfaktoren adressiert werden. Die Integration von Patientenpräferenzen in die Therapieentscheidung ist wesentlich für Zufriedenheit, Adhärenz und damit letztlich auch für den Behandlungserfolg.

5. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut; 2019.
2. Garbe C, Keim U, Eigentler TK, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, Leiter U. Time trends in incidence and mortality of cutaneous melanoma in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1272-1280.
3. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, Chirlaque MD, Coza D, Galceran J, Gavin A, Hackl M, Katalinic A, Laronningen S, Louwman MWJ, Morgan E, Robsahm TE, Sanchez MJ, Tryggvadottir L, Tumino R, Van Eycken E, Vernon S, Zadnik V, Rosso S. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018; 92: 108-118.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms [Internet]. Langversion 3.3. 2020 [abgerufen am: 15.05.2021]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>
5. Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 459-463.
6. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF, for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472-492.
7. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist* 2011; 16: 5-24.
8. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Jr., Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, Sober A, Thompson JA, Thompson JF. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-3648.
9. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dreno B, Fargnoli MC, Grob JJ, Holler C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbe C, Malvehy J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM; European Dermatology Forum, European Association of Dermato-Oncology, European Organization for Research and Treatment of Cancer. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics - update 2019. *Eur J Cancer* 2020; 126: 141-158.

10. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, Kalloo A, Hassen ABH, Thomas L, Enk A, Uhlmann L, Reader study level I, level IIG, Alt C, Arenbergerova M, Bakos R, Baltzer A, Bertlich I, Blum A, Bokor-Billmann T, Bowling J, Braghiroli N, Braun R, Buder-Bakhaya K, Buhl T, Cabo H, Cabrijan L, Cevic N, Classen A, Deltgen D, Fink C, Georgieva I, Hakim-Meibodi LE, Hanner S, Hartmann F, Hartmann J, Haus G, Hoxha E, Karls R, Koga H, Kreusch J, Lallas A, Majenka P, Marghoob A, Massone C, Mekokishvili L, Mestel D, Meyer V, Neuberger A, Nielsen K, Oliviero M, Pampena R, Paoli J, Pawlik E, Rao B, Rendon A, Russo T, Sadek A, Samhaber K, Schneiderbauer R, Schweizer A, Toberer F, Trennheuser L, Vlahova L, Wald A, Winkler J, Wolbing P, Zalaudek I. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol* 2018; 29: 1836-1842.
11. Maron RC, Weichenthal M, Utikal JS, Hekler A, Berking C, Hauschild A, Enk AH, Haferkamp S, Klode J, Schadendorf D, Jansen P, Holland-Letz T, Schilling B, von Kalle C, Frohling S, Gaiser MR, Hartmann D, Gesierich A, Kahler KC, Wehkamp U, Karoglan A, Bar C, Brinker TJ, Collaborators. Systematic outperformance of 112 dermatologists in multiclass skin cancer image classification by convolutional neural networks. *Eur J Cancer* 2019; 119: 57-65.
12. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 500-522.
13. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, Delman KA, Spitler LE, Puzanov I, Agarwala SS, Milhem M, Cranmer L, Curti B, Lewis K, Ross M, Guthrie T, Linette GP, Daniels GA, Harrington K, Middleton MR, Miller WH, Jr., Zager JS, Ye Y, Yao B, Li A, Doleman S, VanderWalde A, Gansert J, Coffin RS. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2780-2788.
14. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.
15. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366: 2517-2519.
16. Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016; 44: 51-60.

17. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, Bataille V, Del Marmol V, Dreno B, Fargnoli MC, Grob JJ, Holler C, Kaufmann R, Lallas A, Lebbe C, Malvehy J, Middleton M, Moreno-Ramirez D, Pellacani G, Saiag P, Stratigos AJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, European Dermatology Forum, European Association of Dermato-Oncology, European Organization for Research and Treatment of Cancer. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: treatment - update 2019. *Eur J Cancer* 2020; 126: 159-177.
18. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, Garbe C, Wheatley K, International Melanoma Meta-Analysis Collaborative G. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82: 171-183.
19. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, Middleton MR, Testori A, Dreno B, Kirkwood JM. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112: 982-994.
20. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM. KEYNOTE-716: phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol* 2020; 16: 4429-4438.
21. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Guronath RK, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. 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: 522-530.
22. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Bastholt L, Mortier L, Thomas L, Tahir S, Hauschild A, Hassel JC, Hodi FS, Taitt C, de Pril V, de Schaetzen G, Suciú S, Testori A. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-1855.
23. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbe C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA, CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-1835.
24. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, Cowey CL, Schenker M, Grob J-J, Chiarion-Sileni V, Márquez-Rodas I, Butler MO, Maio M, Middleton MR, de la Cruz-Merino L, Arenberger P, Atkinson V, Hill A, Fecher LA, Millward M, Khushalani NI, Queirolo P, Lobo M, de Pril V, Loffredo J, Larkin J, Weber J. 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: 1465-1477.

25. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, Haferkamp S, Gutzmer R, Meier F, Mohr P, Hauschild A, Schilling B, Menzer C, Kieker F, Dippel E, Rösch A, Simon J-C, Conrad B, Körner S, Windemuth-Kieselbach C, Schwarz L, Garbe C, Becker JC, Schadendorf D, Berking C, Herbst RA, Martens UM, Sell S, Stadler R, Terheyden P, Utikal J. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2020; 395: 1558-1568.

26. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khatkhat A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789-1801.

27. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813-1823.

28. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.

29. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.

30. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1889-1894.

31. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak

C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34.

32. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A, KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532.

33. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbe C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330.

34. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Marquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schoffski P, Carlino MS, Lebbe C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 1535-1546.

35. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, Hamid O, Su S-C, Krepler C, Ibrahim N, Long GV. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1239-1251.

36. Lala M, Li M, Sinha V, de Alwis D, Chartash E, Jain L. A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 3062-3062.

37. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, Agrawal S, Grigoryeva E, Bello A, Roy A, Rollin L, Zhao X. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 2208-2213.

38. Lebbe C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P, Menzies AM, Eigentler T, Ascierto PA, Smylie M, Schadendorf D, Ajaz M, Svane IM, Gonzalez R, Rollin L, Lord-Bessen J, Saci A, Grigoryeva E, Pigozzo J. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase III/IV CheckMate 511 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 867-875.

39. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma

(coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17: 1248-1260.

40. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion Sileni V, Lebbe C, Mandala M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probst A, Schachner D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Casey M, Ouellet D, Martin AM, Le N, Patel K, Flaherty K. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1877-1888.

41. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30-39.

42. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with braf -mutant melanoma (columbus): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 603-615.

43. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandala M, Haanen J, Lebbe C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381: 626-636.

44. Böcker F. Präferenzforschung als Mittel marktorientierter Unternehmensführung. *Schmalenbachs Zeitschrift für betriebswirtschaftliche Forschung:ZfbF* 1986; 38: 543-574.

45. Louviere JJ, Hensher DA, Swait JD. Stated choice methods: analysis and applications. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.

46. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.

47. Ryan M, Gerard K. Using discrete choice experiments to value health care programmes: current practice and future research reflections. *Appl Health Econ Health Policy* 2003; 2: 55-64.

48. de Bekker-Grob EW, Ryan M, Gerard K. Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature. *Health Econ* 2012; 21: 145-172.

49. Clark MD, Determann D, Petrou S, Moro D, de Bekker-Grob EW. Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2014; 32: 883-902.

50. Soekhai V, de Bekker-Grob EW, Ellis AR, Vass CM. Discrete choice experiments in health economics: past, present and future. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 201-226.
51. Ryan M, Farrar S. Using conjoint analysis to elicit preferences for health care. *BMJ* 2000; 320: 1530-1533.
52. McFadden D. Conditional logit analysis of qualitative choice behavior. *Frontiers in econometrics* 1974: 105-142.
53. Lancaster KJ. A new approach to consumer theory. *Journal of Political Economy* 1966; 74: 132-157.
54. Kilbridge KL, Weeks JC, Sober AJ, Haluska FG, Slingluff CL, Atkins MB, Sock DE, Kirkwood JM, Nease RF. Patient preferences for adjuvant interferon alfa-2b treatment. *J Clin Oncol* 2001; 19: 812-823.
55. Kaehler KC, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Haalck T, Heinzerling L, Kornek T, Livingstone E, Loquai C, Maul LV, Lang BM, Schadendorf D, Stade B, Terheyden P, Utikal J, Wagner T, Hauschild A, Garbe C, Augustin M. Preferences of German melanoma patients for interferon (IFN) alpha-2b toxicities (the DeCOG "GERMELATOX survey") versus melanoma recurrence to quantify patients' relative values for adjuvant therapy. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5375.
56. Beusterien K, Middleton MR, Wang PF, Rao S, Kotapati S, Sabater J, Aurora B, Bridges JFP. Patient and physician preferences for treating adjuvant melanoma: a discrete choice experiment. *Journal of Cancer Therapy* 2017; 08: 37-50.
57. Stellato D, Thabane M, Eichten C, Delea TE. Preferences of canadian patients and physicians for adjuvant treatments for melanoma. *Curr Oncol* 2019; 26: e755-e765.
58. Krammer R, Heinzerling L. Therapy preferences in melanoma treatment--willingness to pay and preference of quality versus length of life of patients, physicians and healthy controls. *PLoS One* 2014; 9: e111237.
59. Liu FX, Witt EA, Ebbinghaus S, DiBonaventura Beyer G, Shinde R, Basurto E, Joseph RW. Patient and oncologist preferences for attributes of treatments in advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 1389-1399.
60. Mansfield C, Ndife B, Chen J, Gallaher K, Ghate S. Patient preferences for treatment of metastatic melanoma. *Future Oncol* 2019; 15: 1255-1268.
61. Stenehjem DD, Au TH, Ngorsuraches S, Ma J, Bauer H, Wanishayakorn T, Nelson RS, Pfeiffer CM, Schwartz J, Korytowsky B, Oderda G, Brixner DI. Immunotargeted therapy in melanoma: patient, provider preferences, and willingness to pay at an academic cancer center. *Melanoma Res* 2019; 29: 626-634.
62. Weiss J, Kirchberger MC, Heinzerling L. Therapy preferences in melanoma treatment--willingness to pay and preference of quality versus length of life of patients, physicians, healthy individuals and physicians with oncological disease. *Cancer Med* 2020; 9: 6132-6140.

63. Rozeman EA, Versluis JM, Sikorska K, Lacroix R, Grijpink-Ongering LG, Heeres B, Van De Wiel BA, Dimitriadis P, Sari A, Heijmink S, Kvistborg P, van den Broek D, Broeks A, de Groot JW, Wilgenhof S, Vollebergh MA, Van Thienen JV, Haanen JBAG, Blank CU. The IMPemBra trial, a phase II study comparing pembrolizumab with intermittent/short-term dual MAPK pathway inhibition plus pembrolizumab in melanoma patients harboring the BRAFV600 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 10021-10021.
64. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, Demidov L, Stryakovsky D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-1876.
65. DeShazo JR, Fermo G. Designing choice sets for stated preference methods: the effects of complexity on choice consistency. *Journal of Environmental Economics and Management* 2002; 44: 123-143.
66. Albaum G. Book review. *Journal of Marketing Research* 2018; 26: 486-488.
67. Reed Johnson F, Lancsar E, Marshall D, Kilambi V, Muhlbacher A, Regier DA, Bresnahan BW, Kanninen B, Bridges JF. Constructing experimental designs for discrete-choice experiments: report of the ISPOR Conjoint Analysis Experimental Design Good Research Practices Task Force. *Value Health* 2013; 16: 3-13.
68. Hauber AB, Gonzalez JM, Groothuis-Oudshoorn CG, Prior T, Marshall DA, Cunningham C, MJ IJ, Bridges JF. Statistical methods for the analysis of discrete choice experiments: a report of the ISPOR Conjoint Analysis Good Research Practices Task Force. *Value Health* 2016; 19: 300-315.
69. Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Muller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00083.
70. Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Muller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 58-70.
71. Bien DR, Danner M, Vennedey V, Civello D, Evers SM, Hiligsmann M. Patients' preferences for outcome, process and cost attributes in cancer treatment: a systematic review of discrete choice experiments. *Patient* 2017; 10: 553-565.
72. Liu FX, Witt EA, Ebbinghaus S, DiBonaventura Beyer G, Basurto E, Joseph RW. Patient and oncology nurse preferences for the treatment options in advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Cancer Nurs* 2019; 42: E52-E59.
73. Corbett T, Bridges J. Multimorbidity in older adults living with and beyond cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019; 13: 220-224.
74. Knopf H, Grams D. Arzneimittel Anwendung von Erwachsenen in Deutschland

- Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56: 868-877.
75. Jiang AJ, Rambhatla PV, Eide MJ. Socioeconomic and lifestyle factors and melanoma: a systematic review. *Br J Dermatol* 2015; 172: 885-915.
76. Pollitt RA, Swetter SM, Johnson TM, Patil P, Geller AC. Examining the pathways linking lower socioeconomic status and advanced melanoma. *Cancer* 2012; 118: 4004-4013.
77. Disdier Moulder MPA, Hendricks AK, Ou NN. Towards appropriate polypharmacy in older cardiovascular patients: how many medications do I have to take? *Clin Cardiol* 2020; 43: 137-144.
78. Muth C, Blom JW, Smith SM, Johnell K, Gonzalez-Gonzalez AI, Nguyen TS, Brueckle MS, Cesari M, Tinetti ME, Valderas JM. Evidence supporting the best clinical management of patients with multimorbidity and polypharmacy: a systematic guideline review and expert consensus. *J Intern Med* 2019; 285: 272-288.
79. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2019; 280: 163-175.
80. Le J, Dorstyn DS, Mpofo E, Prior E, Tully PJ. Health-related quality of life in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis mapped against the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Qual Life Res* 2018; 27: 2491-2503.
81. Angermann CE, Ertl G. Depression, anxiety, and cognitive impairment: comorbid mental health disorders in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 398-410.
82. Briggs AM, Cross MJ, Hoy DG, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Woolf AD, March L. Musculoskeletal health conditions represent a global threat to healthy aging: a report for the 2015 World Health Organization world report on ageing and health. *Gerontologist* 2016; 56 Suppl 2: S243-255.
83. Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, Kapoor B, Gulati M, Kumar R, Ramanunni AK, Awasthi A, Dua K. Treatment strategies against diabetes: success so far and challenges ahead. *Eur J Pharmacol* 2019; 862: 172625.
84. Cannon A, Handelsman Y, Heile M, Shannon M. Burden of illness in type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24: S5-S13.
85. Rand KL, Banno DA, Shea AM, Cripe LD. Life and treatment goals of patients with advanced, incurable cancer. *Support Care Cancer* 2016; 24: 2953-2962.
86. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, Leung J, Ravindran AV, Chen WQ, Qiao YL, Shi J, Lu L, Bao YP. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 1487-1499.

87. Gogas HJ, Karalexi MA, Dessypris N, Antoniadis AG, Papadopoulos F, Petridou ET. The role of depression and personality traits in patients with melanoma: a South-European study. *Melanoma Res* 2017; 27: 625-631.
88. Quaife M, Terris-Prestholt F, Di Tanna GL, Vickerman P. How well do discrete choice experiments predict health choices? A systematic review and meta-analysis of external validity. *Eur J Health Econ* 2018; 19: 1053-1066.
89. Zalihic A, Markotic V, Mabic M, Cerni-Obrdalj E, Zalihic D, Pivic G, Ostojic L. Differences in quality of life after stroke and myocardial infarction. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 241-248.
90. Kahler KC, Blome C, Forschner A, Gutzmer R, Hauschild A, Heinzerling L, Livingstone E, Loquai C, Muller-Brenne T, Schadendorf D, Utikal J, Wagner T, Augustin M. The outweigh of toxicity versus risk of recurrence for adjuvant interferon therapy: a survey in German melanoma patients and their treating physicians. *Oncotarget* 2018; 9: 26217-26225.
91. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA, Scolyer RA, Krijgsman O, Sikorska K, Eriksson H, Broeks A, van Thienen JV, Guminski AD, Acosta AT, ter Meulen S, Koenen AM, Bosch LJW, Shannon K, Pronk LM, Gonzalez M, Ch'ng S, Grijpink-Ongering LG, Stretch J, Heijmink S, van Tinteren H, Haanen JBAG, Nieweg OE, Klop WMC, Zuur CL, Saw RPM, van Houdt WJ, Peeper DS, Spillane AJ, Hansson J, Schumacher TN, Long GV, Blank CU. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 948-960.
92. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, Pereira RP, Eigentler T, Rutkowski P, Demidov L, Manikhas GM, Yan Y, Huang K-C, Uyei A, McNally V, McArthur GA, Ascierto PA. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2020; 395: 1835-1844.

6. Anhang

6. 1. Anhang 1: Patienteninformation und Einwilligungserklärung



Klinik für Dermatologie - Klinikum im Friedrichshain

Patienteninformation

Patienten-Präferenzen für die Therapie fortgeschrittener Melanome

Studienverantwortliche Ärztin:

Prof. Dr. W. Ludwig-Peitsch
Klinik für Dermatologie und Phlebologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin
Tel.: (030) 130 23 1308, Fax: (030) 130 23 2148
Email: wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

hiermit bieten wir Ihnen die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie an.

An der Klinik für Dermatologie und Phlebologie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain führen wir z. Z. eine Studie durch, in der wir die Vorlieben („Präferenzen“) von Patienten für die Behandlung des fortgeschrittenen schwarzen Hautkrebs (malignen Melanoms) untersuchen. Wir möchten wissen, was den Patienten bei den Behandlungs-Ergebnissen und beim Ablauf der Behandlung besonders wichtig ist. Es handelt sich um eine einmalige Befragung am Computer, die sich an Patienten ab 18 Jahren mit einem malignen Melanom richtet. Unabhängig davon, ob zur Zeit eine Behandlung für das Melanom erfolgt, kann an der Studie teilgenommen werden.

Sie brauchen sich diesbzgl. nicht sofort zu entscheiden. Wenn Sie nach der Lektüre dieser Patienteninformation Fragen haben, weitere Informationen wünschen oder wenn Ihnen Formulierungen oder Begriffe unklar sind, stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Zielsetzung der Studie:

Das maligne Melanom, auch schwarzer Hautkrebs genannt, ist ein bösartiger Hauttumor, der sich aus den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) entwickelt. In den letzten Jahrzehnten hat die Häufigkeit stark zugenommen. Wenn ein malignes Melanom erstmalig auftritt, wird es nach Möglichkeit zunächst operativ entfernt. Dadurch kann in vielen Fällen eine Heilung erreicht werden. Wenn eine Operation nicht möglich ist oder wenn das Melanom gestreut hat (Metastasen gesetzt hat), kann es oft mit zielgerichteten Medikamenten oder mit sogenannten Immuntherapien behandelt werden. Durch die Entwicklung neuer zielgerichteter Medikamente und Immuntherapien ist es in den letzten Jahren gelungen, das Behandlungsangebot für fortgeschrittene Melanome erheblich zu erweitern und die Erfolgsaussichten zu verbessern. Die einzelnen Medikamente, die zur Verfügung stehen, unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit, in ihrem Nebenwirkungsprofil, in der Art der Anwendung (Tabletten, Infusionen oder Spritzen) und in der Anwendungshäufigkeit. Ziel unserer Studie ist es, herauszufinden, welche Vorlieben Sie als Melanom-Patient für die Therapie haben. Außerdem möchten wir untersuchen, ob diese Vorlieben durch verschiedene personenbezogene Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht und Ausbildung) sowie krankheitsbezogene Merkmale (z.B. Tumorstadium, bisherige Therapieerfahrung und Zufriedenheit mit der Therapie) beeinflusst werden.

Ablauf der Studie

Wenn Sie sich für die Teilnahme an der Studie entscheiden, werden Sie gebeten, während Ihrer Wartezeit einen Fragebogen am Computer auszufüllen. Dies wird ca. 30-45 Minuten Zeit in Anspruch nehmen.

Das Ausfüllen des Fragebogens erfolgt in pseudonymisierter Form. Jeder Studienteilnehmer erhält eine individuelle Identifikationsnummer (ID), die zu Beginn der Umfrage in den Computer eingegeben wird. Zu keinem Zeitpunkt werden die Ergebnisse Ihrem Namen oder anderen persönlichen Angaben zugeordnet.

In dem Fragebogen werden Sie zu Ihrer Person, zu Ihrer Melanom-Erkrankung, zur bisherigen und aktuellen Behandlung und zu anderen bei Ihnen bekannten Erkrankungen befragt. Wenn Sie einzelne Fragen nicht gut verstehen, stehen wir Ihnen gerne für Erklärungen zur Verfügung. Außerdem werden Ihnen mehrfach hintereinander jeweils zwei Behandlungs-Szenen gezeigt, die die Eigenschaften moderner Melanom-Therapien abbilden. Sie wählen jeweils die Szene aus, die Ihnen besser gefällt, die Sie sich persönlich besser vorstellen könnten und die Sie sich eher wünschen würden. Die Szenen sind z. T. hypothetisch, d.h. sie entsprechen nicht unbedingt einem Medikament. Sie werden für jeden Studienteilnehmer zufällig durch ein Computerprogramm ausgewählt und richten sich nicht danach, welche Behandlung Sie zur Zeit erhalten oder welche Behandlung für Sie in Frage kommt.

Um Ihren Krankheitsverlauf und die bisherige Behandlung auch aus ärztlicher Sicht zu erfassen, füllt eine/n Ärztin/Arzt aus dem Studienteam anhand Ihrer Patientenakte einen kurzen ärztlichen Dokumentationsbogen aus. Die darauf erhobenen Daten werden für die weitere Verarbeitung pseudonymisiert, sodass sie den Ergebnissen aus der Umfrage, aber nicht Ihrem Namen und Ihren persönlichen Angaben zugeordnet werden können.

Der Arztbesuch im Anschluss an die Studienteilnahme sowie alle weiteren Arztbesuche finden vollkommen unabhängig von der Studie statt. Die/der behandelnde Ärztin/Arzt hat keinen Einblick in Ihre Antworten im Fragebogen und wird Sie wie gewohnt behandeln. Die Therapie, die Ihnen empfohlen wird, richtet sich nicht nach dem, was Sie im Fragebogen angegeben haben.

Nutzen der Studie

Die Teilnahme an der Studie bringt für Sie keinen unmittelbaren Nutzen. Indem wir die Daten auswerten, können wir jedoch neue Erkenntnisse zu den Wünschen von Patienten für die Therapie fortgeschrittener Melanome erhalten. Diese Ergebnisse können wir verwenden, um in Zukunft besser auf die Wünsche, Vorlieben, Fragen und Ängste von Patienten einzugehen und patientenorientiert die optimale Therapie zu finden.

Risiken und Nebenwirkungen

Das es sich um eine reine Fragebogen-Studie handelt, ist die Teilnahme mit keinerlei Risiken und Nebenwirkungen verbunden.

Freiwilligkeit und Abbruch der Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen von der Studie zurücktreten. Diese beeinflusst Ihre zukünftige Behandlung in unserer Klinik in keiner Weise.

Versicherungsschutz

Für diese Studie wurde keine spezielle Patienten-Versicherung abgeschlossen, da die Studienteilnahme mit keinerlei Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist. Die Befragung findet im Rahmen einer routinemäßig vorgesehenen Vorstellung in unserer Klinik statt. Die an der Studie beteiligten Mitarbeiter/innen sind durch die Betriebshaftpflichtversicherung des Vivantes Netzwerks für Gesundheit GmbH gegen Haftpflichtansprüche, welche aus ihrem schuldhaften Verhalten resultieren könnten, versichert.

Kosten

Durch Ihre Teilnahme an der Studie entstehen Ihnen keine Kosten.

Datenschutz

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten erfolgt auf der Grundlage der Datenschutzgrundverordnung der EU und des Landesdatenschutzgesetzes Berlin.

Durch Ihre Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklären Sie sich damit einverstanden, dass der/die Studienarzt/-ärztin und seine/ihre Mitarbeiter/innen Ihre personenbezogenen Daten zu den Zwecken der o.g. Studie erheben und verarbeiten dürfen. Personenbezogene Daten sind z.B. Ihr Name, Geburtsdatum und Daten zu Ihrer Gesundheit oder Erkrankung oder andere persönliche Daten, die während Ihrer Teilnahme an der Studie zweckgebunden erhoben wurden.

Der/die Studienarzt/-ärztin ist der/die für die Datenverarbeitung Verantwortliche im Sinne der EU-Datenschutzgrundverordnung. Er/sie wird Ihre personenbezogenen Daten für Zwecke der Verwaltung und Durchführung der Studie verwenden und diese, einem Pseudonym zugeordnet, für Zwecke der Forschung und statistischen Auswertung verwenden.

Erhobene studienbezogene Daten werden zur statistischen Auswertung an das Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH), Ludolf-Krehl-Straße 7-11, 68167 Mannheim weitergegeben. Die an den vorgenannten Empfänger weitergegebenen Daten enthalten nicht Ihren Namen. Stattdessen versieht der/die Studienarzt/-ärztin diese Daten mit einer Codenummer (Pseudonymisierung der Daten). Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die Daten mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur die Studienleiterin und die von ihr beauftragten Mitarbeiter des Studienteams Zugriff.

Die Originale der Studiendokumente in Papierform werden in der Klinik für Dermatologie und Phlebologie in Friedrichshain für die Zeit von 10 Jahren nach Abschluss der Studie in einem abgeschlossenen Raum aufbewahrt. Nach Ablauf dieser Aufbewahrungspflicht werden sie vernichtet. Im Rahmen dieser Studie gespeicherte personenbezogene Daten werden ebenfalls zu diesem Zeitpunkt gelöscht.

Die Daten aus dem Online-Fragebogen werden zunächst auf einem Server des Hardware Providers (Rackspace Hosting, Inc.) der Firma Sawtooth auf einem passwortgeschützten Account gespeichert. Der Sitz der Firmen und der Datenverarbeitung liegen in den USA, hier gilt das US-amerikanische Rechtssystem. Es wird ein individueller Account für die Studie erstellt, dieser Bereich ist passwortgeschützt. Das Passwort ist nur der Studienleiterin und den von ihr beauftragten Mitgliedern des Studienteams aus der Klinik für Dermatologie und Phlebologie im Friedrichshain bekannt. Die Datensicherung der online erhobenen Daten erfolgt bis 90 Tage nach Beendigung der Datenerhebung auf dem Server, danach werden alle Daten automatisch vom Server gelöscht. Die Daten werden danach für 10 Jahre in pseudonymisierter Form auf einem passwortgeschützten Server im Vivantes-Klinikum im Friedrichshain aufbewahrt, zu dem nur die Studienleiterin Zugang hat, und danach gelöscht.

Sie haben das Recht auf Auskunft (einschließlich einer unentgeltlichen Kopie) über alle beim Studienarzt oder der Auftraggeberin der Studie vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. Sie können jederzeit der Weiterverarbeitung Ihrer im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Daten widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an Ihre/n Studienarzt/-ärztin. Die Adresse und Telefonnummer der Studienverantwortlichen Ärztin finden Sie auf der ersten Seite dieser Patienteninformation.

Sie haben auch ein Beschwerderecht bei der Berliner Beauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit (Friedrichstraße 219, 10969 Berlin) als der für den Datenschutz im Bundesland Berlin zuständigen Aufsichtsbehörde.

Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

Einverständniserklärung

Falls Sie sich für die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Sie gebeten, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Weitere Informationen

Sollten Sie weitere Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an Ihren an die studienverantwortliche Ärztin Frau Prof. Ludwig-Peitsch (Tel. 030 130231308) oder an eine/n andere/n Ärztin/Arzt aus unserem Studienteam.

Lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an der Studie und stellen Sie alle Fragen, die Sie haben.

Wir bedanken uns herzlich für Ihr Interesse an der Studie.

Einwilligungserklärung

für die Teilnahme an der Studie

Patienten-Präferenzen für die Therapie fortgeschrittener Melanome

Studienverantwortliche Ärztin:

Prof. Dr. W. Ludwig-Peitsch
Klinik für Dermatologie und Phlebologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin
Tel.: (030) 130 23 1308, Fax: (030) 130 23 2148
Email: wiebke.ludwig-peitsch@vivantes.de

Hiermit erkläre ich

Vorname Name Geburtsdatum

Teilnehmercode (Pseudonym, wird von der Studienleitung eingetragen): _____

dass ich durch Herrn/Frau _____
(Name des Studienarztes / der Studienärztin)

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung und die Risiken der wissenschaftlichen Untersuchungen im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen mit dem Studienarzt/der Studienärztin zu klären.

Mir ist bekannt, dass ich das Recht habe, meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückzuziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten widersprechen und ihre Vernichtung verlangen kann.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Patienteninformation und der Einwilligungserklärung mit Versions-Datum 24.05.2018 erhalten.

Ich erkläre, dass ich freiwillig bereit bin, an der Studie teilzunehmen.

Ich erkläre mich damit einverstanden,

- 1. dass meine für die Zwecke der o.g. Studie nötigen personenbezogenen Daten wie in der Studieninformation vom 24.05.2018 beschrieben durch den Studienarzt erhoben und pseudonymisiert aufgezeichnet und verarbeitet werden, auch auf elektronischen Datenträgern;**
- 2. dass die Studienergebnisse in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden;**
- 3. dass für den Zweck der statistischen Untersuchung meine pseudonymisierten Studiendaten an das Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin (MIPH), Ludolf-Krehl-Straße 7-11, 68167 Mannheim übermittelt werden.**

6. 2. Anhang 2: Patientenfragebogen

Patientenfragebogen

Für die Studie:

Patienten-Präferenzen bei der Therapie fortgeschrittener Melanome

„Patienten-Präferenzen für die Therapie fortgeschrittener Melanome“

Bitte tragen Sie Ihre Identifikationsnummer und Ihr Passwort ein.

Identifikationsnummer:

Passwort:



Liebe Patientin, lieber Patient,

wir danken Ihnen herzlich für Ihre Bereitschaft, an unserer Studie zu Vorlieben ("Präferenzen") von Patienten für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (schwarzer Hautkrebs) teilzunehmen.

Als erstes würden wir Ihnen gerne einige Fragen zu Ihrer Person stellen. Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an.



0%  100%

Ihr Geschlecht?

- Männlich
- Weiblich

Wie alt sind Sie?

Jahre

Sind Sie in Deutschland - die neuen Bundesländer inbegriffen - geboren?

- Ja
- Nein. **Wo sind sie geboren?**

Welche Staatsangehörigkeit besitzen Sie?

Wenn Sie mehr als eine Staatsangehörigkeit besitzen, listen Sie bitte alle auf.

- Deutsch
- Andere, nämlich



0%  100%

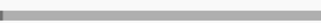
Welchen Familienstand haben Sie?

- Ledig
- Feste Partnerschaft (unverheiratet)
- Verheiratet
- Geschieden oder dauerhaft getrennt lebend
- Verwitwet

Welcher der folgenden Kategorien würden Sie sich am ehesten zuordnen?

- Vollzeit erwerbstätig (35 Stunden und mehr)
- Teilzeit oder stundenweise erwerbstätig
- Beurlaubung (Erziehungsurlaub o. ä.)
- Rentner/in, Pensionär/in, im Vorruhestand
- Hausfrau/Hausmann
- Schüler/in, Student/in
- arbeitslos
- aus anderen Gründen nicht erwerbstätig



0%  100%

Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss haben Sie?

Bitte kreuzen Sie nur Ihren höchsten Abschluss an.

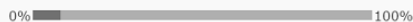
- Ohne Schulabschluss
- Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)
- Realschulabschluss (Mittlere Reife) oder Abschluss einer Polytechnischen Oberschule
- Fachhochschulreife
- Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife / Abitur
- Anderer Schulabschluss, nämlich

Welchen beruflichen Ausbildungsabschluss haben Sie?

Mehrfachantworten sind möglich.

- Noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende/r, Student/in)
- Abgeschlossene Lehre oder Ausbildung
- Meister-, Techniker- oder gleichwertigen Fachschulabschluss
- Fachhochschulabschluss
- Hochschulabschluss
- keine abgeschlossene Berufsausbildung
- Anderen beruflichen Abschluss, nämlich



0%  100%

Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt, Sie selbst und Ihre Kinder eingeschlossen?

Personen

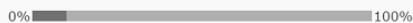
Wie hoch ist das monatliche Nettoeinkommen Ihres gesamten Haushalts?

Gemeint ist damit die Summe, die sich aus Lohn, Gehalt, Einkommen aus selbständiger Tätigkeit, Rente oder Pension ergibt. Rechnen Sie bitte auch die Einkünfte aus öffentlichen Beihilfen, Einkommen aus Vermietung, Verpachtung, Wohngeld, Kindergeld und sonstige Einkünfte hinzu, jeweils nach Abzug der Steuern und Sozialversicherungsbeiträge.

Welcher Kategorie würden Sie sich am ehesten zuordnen?

- Unter 1.000 €
- 1.000 bis weniger als 1.500 €
- 1.500 bis weniger als 2.000 €
- 2.000 bis weniger als 3.000 €
- 3.000 bis weniger als 5.000 €
- 5.000 bis weniger als 6.000 €
- 6.000 € und mehr
- Möchte ich nicht beantworten

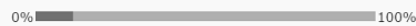


0%  100%

Wann wurde das Melanom bei Ihnen erstmals diagnostiziert?

- Vor weniger als 3 Monaten
- Vor 3-12 Monaten
- Vor >1-2 Jahren
- Vor >2-5 Jahren
- Vor >5-10 Jahren
- Vor >10 Jahren



0%  100%

Als nächstes würden wir Ihnen gerne ein paar Fragen über die Behandlung Ihres Melanoms (schwarzen Hautkrebses) stellen.

Welche Therapieform/en haben Sie in der Vergangenheit jemals zur Behandlung Ihres Melanoms erhalten?

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an. Mehrfachantworten sind bei einigen Fragen möglich.

Operative Entfernung des Melanoms

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten)

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Radikale operative Ausräumung der gesamten Lymphknotenstation

- Nein
- Ja
- Weiß nicht



0%  100%

Welche Therapieform/en haben Sie in der Vergangenheit jemals zur Behandlung Ihres Melanoms erhalten?

Operative Entfernung von anderen Metastasen

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

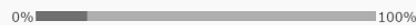
Bestrahlung

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Immuntherapie mit Interferon-alpha (Roferon-A®, Intron A®)

- Nein
- Ja
- Weiß nicht



0%  100%

Welche Therapieform/en haben Sie in der Vergangenheit jemals zur Behandlung Ihres Melanoms erhalten?

Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Hemmern

- Nein
- Ja, Vemurafenib (Zelboraf®) alleine
- Ja, Dabrafenib (Tafinlar®) alleine
- Ja, Trametinib (Mekinist®) alleine
- Ja, Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
- Ja, Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
- Weiß nicht

Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper

- Nein
- Ja, Ipilimumab (Yervoy®) alleine
- Ja, Pembrolizumab (Keytruda®) alleine
- Ja, Nivolumab (Opdivo®) alleine
- Ja, Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
- Weiß nicht



0%  100%

Version 02 vom 13.07.2017

5

Welche Therapieform/en haben Sie in der Vergangenheit jemals zur Behandlung Ihres Melanoms erhalten?

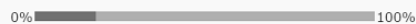
Chemotherapie

- Nein
- Ja, Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
- Ja, andere, nämlich
- Ja, unbekannt welche
- Weiß nicht

Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen

- Nein
- Ja, Interleukin-2 (Proleukin®)
- Ja, T-VEC (Imlygic®)
- Weiß nicht



0%  100%

Welche Therapieform/en haben Sie in der Vergangenheit jemals zur Behandlung Ihres Melanoms erhalten?

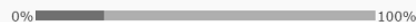
Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Andere Behandlung

- Nein
- Ja, Hypertherme Extremitätenperfusion
- Ja, Elektrochemotherapie
- Ja, zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
- Ja, andere, nämlich
- Weiß nicht



0%  100%

Werden Sie zur Zeit aufgrund Ihres Melanoms behandelt?

- Nein
- Ja



0%  100%

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre derzeitige Therapie.

Welche Therapieform/en erhalten Sie aktuell zur Behandlung ihres Melanoms?

Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an. Mehrfachantworten sind bei einigen Fragen möglich.

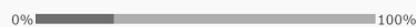
Operative Entfernung des Melanoms

- Nein
- Ja, operative Entfernung des Melanoms
- Ja, operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten)
- Ja, operative Entfernung aller Lymphknoten einer Lymphknotenstation (radikale Lymphadenektomie)
- Ja, operative Entfernung von anderen Metastasen
- Weiß nicht

Bestrahlung

- Nein
- Ja
- Weiß nicht



0%  100%

Welche Therapieform/en erhalten Sie aktuell zur Behandlung ihres Melanoms?


Immuntherapie mit Interferon-alpha (Roferon-A®, Intron A®)

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Chemotherapie

- Nein
- Ja, Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
- Ja, andere, nämlich
- Ja, unbekannt welche
- Weiß nicht



0%  100%

Welche Therapieform/en erhalten Sie aktuell zur Behandlung ihres Melanoms?

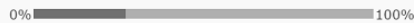
Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Hemmern

- Nein
- Ja, Vemurafenib (Zelboraf®) alleine
- Ja, Dabrafenib (Tafinlar®) alleine
- Ja, Trametinib (Mekinist®) alleine
- Ja, Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
- Ja, Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
- Weiß nicht

Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper

- Nein
- Ja, Ipilimumab (Yervoy®) alleine
- Ja, Pembrolizumab (Keytruda®) alleine
- Ja, Nivolumab (Opdivo®) alleine
- Ja, Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
- Weiß nicht



0%  100%

Welche Therapieform/en erhalten Sie aktuell zur Behandlung ihres Melanoms?

Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen

- Nein
- Ja, Interleukin-2 (Proleukin®)
- Ja, T-VEC (Imlygic®)
- Weiß nicht

Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie

- Nein
- Ja
- Weiß nicht

Andere Behandlung

- Nein
- Ja, Hypertherme Extremitätenperfusion
- Ja, Elektrochemotherapie
- Ja, zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
- Ja, andere, nämlich
- Weiß nicht



0%  100%

Erhebung der Therapiepräferenzen anhand der wahlbasierten Conjoint-Analyse

Teil 1 von 2

Der folgende Teil des Fragebogens ist hypothetisch, d.h. er bezieht sich nicht auf Ihre individuelle Melanom-Erkrankung und nicht zwangsläufig auf eine Therapie, die Sie früher, jetzt oder in Zukunft erhalten (haben).

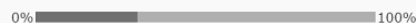
Bitte gehen Sie für die nachfolgenden Fragen davon aus, dass Ihr Melanom gestreut (metastasiert) hätte und dass Sie hierfür in den nächsten Monaten eine Behandlung bräuchten.

Wir werden Ihnen jeweils zwei verschiedene Szenarien (Therapie A und Therapie B) zeigen, die beide für die Behandlung gleichermaßen geeignet wären. Bitte wählen Sie dasjenige aus, das Sie sich für eine Behandlung am ehesten vorstellen können.

Die Merkmale, die zur Beschreibung der Therapie genutzt werden, bleiben gleich, nur die Ausprägungsgrade variieren.

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.



0%  100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(1 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	8-10 Monate	5-7 Monate
Typische Nebenwirkungen	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen
Anwendungshäufigkeit	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	25-40%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 4 Wochen	1x/Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(2 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	8-10 Monate	11-13 Monate
Typische Nebenwirkungen	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können
Anwendungshäufigkeit	einmal täglich	zweimal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	40-55%	40-55%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 2 Wochen	alle 4 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(3 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	2-4 Monate	5-7 Monate
Typische Nebenwirkungen	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome
Anwendungshäufigkeit	einmal täglich	zweimal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	10-25%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(4 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	11-13 Monate	8-10 Monate
Typische Nebenwirkungen	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können
Anwendungshäufigkeit	alle 2 Wochen	einmal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	10-25%	25-40%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	1x/Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(5 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	2-4 Monate	8-10 Monate
Typische Nebenwirkungen	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen
Anwendungshäufigkeit	einmal täglich	alle 3 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	10-25%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	alle 3 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(6 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	11-13 Monate	2-4 Monate
Typische Nebenwirkungen	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen
Anwendungshäufigkeit	alle 3 Wochen	zweimal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	10-25%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 2 Wochen	alle 3 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(7 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	2-4 Monate	5-7 Monate
Typische Nebenwirkungen	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome
Anwendungshäufigkeit	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	25-40%	10-25%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	alle 4 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(8 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	5-7 Monate	2-4 Monate
Typische Nebenwirkungen	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit
Anwendungshäufigkeit	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	40-55%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 4 Wochen	alle 2 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(9 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	5-7 Monate	11-13 Monate
Typische Nebenwirkungen	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können
Anwendungshäufigkeit	einmal täglich	zweimal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	40-55%	10-25%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(10 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	5-7 Monate	11-13 Monate
Typische Nebenwirkungen	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen
Anwendungshäufigkeit	zweimal täglich	alle 2 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	10-25%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	alle 4 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(11 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	8-10 Monate	11-13 Monate
Typische Nebenwirkungen	Hautausschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit und warzenartige Verhornungen	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit
Anwendungshäufigkeit	zweimal täglich	einmal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	40-55%	25-40%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	1x/Woche



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(12 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	8-10 Monate	2-4 Monate
Typische Nebenwirkungen	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome
Anwendungshäufigkeit	alle 2 Wochen	alle 3 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	25-40%	55-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	alle 4 Wochen



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(13 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	11-13 Monate	8-10 Monate
Typische Nebenwirkungen	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können	Durchfall, Übelkeit und Appetitlosigkeit
Anwendungshäufigkeit	einmal täglich	zweimal täglich
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	55-70%	10-25%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 4 Wochen	alle 3 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(14 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Zeit, in der die Erkrankung nicht fortschreitet	5-7 Monate	5-7 Monate
Typische Nebenwirkungen	Fieberschübe, Schüttelfrost und grippeartige Symptome	Autoimmunerkrankungen, die zum Beispiel die Schilddrüse, den Darm und die Leber betreffen können
Anwendungshäufigkeit	alle 2 Wochen	alle 3 Wochen
Wahrscheinlichkeit für eine teilweise oder vollständige Rückbildung von Melanommetastasen	25-40%	40-55%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 2 Wochen	alle 3 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Zurück zu Ihrer Person:

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen.

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift die Antwort an, die Ihre Gesundheit heute am besten beschreibt.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen.
- Ich habe leichte Probleme herumzugehen.
- Ich habe mäßige Probleme herumzugehen.
- Ich habe große Probleme herumzugehen.
- Ich bin nicht in der Lage herumzugehen.

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.



0%  100%

Bitte kreuzen Sie unter jeder Überschrift die Antwort an,
die Ihre Gesundheit heute am besten beschreibt.

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.

Schmerzen/körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden.
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert.
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.



0%  100%


Wir wollen herausfinden, wie gut oder schlecht Ihre Gesundheit heute ist.

Diese Skala ist mit Zahlen von 0 bis 100 versehen.
100 ist die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.
0 (Null) ist die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können.

Bitte führen Sie den Regler zu dem Punkt auf der Skala, der Ihre Gesundheit heute am besten beschreibt.

0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100

Schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können



Beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können

Jetzt tragen Sie bitte die Zahl, die Sie auf der Skala angekreuzt haben, in das Kästchen unten ein.

Ihre Gesundheit heute =



0%  100%

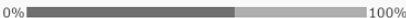
Unter welchen Erkrankungen leiden Sie, neben dem Melanom, zusätzlich?

Bitte kreuzen Sie alle Erkrankungen und Gesundheitsprobleme an, die bei Ihnen diagnostiziert wurden.

- Keine chronischen Erkrankungen / Gesundheitsprobleme
- Erhöhter Blutdruck (arterielle Hypertonie)
- Herz-Kreislaufkrankungen, Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit
- Chronische Lungenkrankheiten, Bronchitis, Asthma
- Leberentzündung (Hepatitis), Leberzirrhose, andere Lebererkrankung
- Diabetes (Zuckerkrankheit)
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Arthrose, Rheuma
- Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen
- Allergien, Heuschnupfen
- Depressionen
- Anderer Hautkrebs (außer Melanom)
- Andere Krebserkrankung (außer Hautkrebs)

Andere, nämlich



0%  100%

Erhebung der Therapiepräferenzen anhand der wahlbasierten Conjoint-Analyse

Teil 2 von 2

Der folgende Teil des Fragebogens ist hypothetisch, d.h. er bezieht sich nicht auf Ihre individuelle Melanom-Erkrankung und nicht zwangsläufig auf eine Therapie, die Sie früher, jetzt oder in Zukunft erhalten (haben).

Bitte gehen Sie für die nachfolgenden Fragen davon aus, dass Ihr Melanom gestreut (metastasiert) hätte und dass Sie hierfür in den nächsten Monaten eine Behandlung bräuchten.

Wir werden Ihnen jeweils zwei verschiedene Szenarien (Therapie A und Therapie B) zeigen, die beide für die Behandlung gleichermaßen geeignet wären. Bitte wählen Sie dasjenige aus, das Sie sich für eine Behandlung am ehesten vorstellen können.

Die Merkmale, die zur Beschreibung der Therapie genutzt werden, bleiben gleich, nur die Ausprägungsgrade variieren.

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.



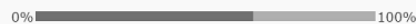
0%  100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(1 of 14)

	<u>Therapie A</u>	<u>Therapie B</u>
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	8-12 Wochen	4-8 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	30-40%	10-20%
Verabreichungsform	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	40-50%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 4 Wochen	1x/Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0%  100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(2 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	8-12 Wochen	12-16 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	20-30%	3-10%
Verbreichungsform	4-6 Tabletten pro Tag	6-12 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	50-60%	50-60%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 2 Wochen	alle 4 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(3 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	<4 Wochen	4-8 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	10-20%	20-30%
Verbreichungsform	4-6 Tabletten pro Tag	6-12 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	20-40%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(4 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	12-16 Wochen	8-12 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	20-30%	3-10%
Verbreichungsform	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden	4-6 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	20-40%	40-50%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	1x/Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(5 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	8-12 Wochen	<4 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	30-40%	10-20%
Verbreichungsform	6-12 Tabletten pro Tag	4-6 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	20-40%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	alle 3 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(6 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	12-16 Wochen	<4 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	30-40%	10-20%
Verbreichungsform	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden	6-12 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	20-40%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 2 Wochen	alle 3 Wochen



0%  100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(7 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	<4 Wochen	4-8 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	3-10%	20-30%
Verbreichungsform	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	40-50%	20-40%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	alle 4 Wochen



0%  100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(8 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	4-8 Wochen	<4 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	30-40%	30-40%
Verabreichungsform	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	50-60%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 4 Wochen	alle 2 Wochen



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(9 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	4-8 Wochen	12-16 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	10-20%	3-10%
Verabreichungsform	4-6 Tabletten pro Tag	6-12 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	50-60%	20-40%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	alle 2 Wochen



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(10 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	12-16 Wochen	4-8 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	30-40%	3-10%
Verbreichungsform	6-12 Tabletten pro Tag	4-6 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	20-40%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	alle 4 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(11 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	8-12 Wochen	12-16 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	10-20%	30-40%
Verbreichungsform	6-12 Tabletten pro Tag	4-6 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	50-60%	40-50%
Häufigkeit von Arztbesuchen	1x/Woche	1x/Woche
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(12 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	8-12 Wochen	<4 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	3-10%	20-30%
Verabreichungsform	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	40-50%	60-70%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 3 Wochen	alle 4 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(13 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	12-16 Wochen	8-12 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	3-10%	30-40%
Verabreichungsform	4-6 Tabletten pro Tag	6-12 Tabletten pro Tag
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	60-70%	20-40%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 4 Wochen	alle 3 Wochen
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



0% 100%

Bitte wählen Sie die Option, die Sie persönlich bevorzugen würden.

(14 of 14)

	Therapie A	Therapie B
Dauer bis zum Ansprechen der Therapie	4-8 Wochen	4-8 Wochen
Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss	20-30%	3-10%
Verabreichungsform	Infusionen, die mir vom Arzt verabreicht werden	Spritzen in das Tumorgewebe, die mir vom Arzt verabreicht werden
Wahrscheinlichkeit, trotz Fernmetastasen mind. 2 Jahre zu überleben	40-50%	50-60%
Häufigkeit von Arztbesuchen	alle 2 Wochen	alle 3 Wochen



0% 100%

Zurück zu Ihrer Person:

Die nachfolgenden Fragen helfen dabei herauszufinden, was Sie von der medikamentösen Behandlung Ihres Melanoms halten.

Bitte nehmen Sie sich einen Moment Zeit und überlegen Sie, wie zufrieden oder unzufrieden Sie mit dem Medikament sind, das Sie aktuell erhalten oder zuletzt erhalten haben. Wir würden gerne von Ihnen wissen, wie Sie die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des Medikaments beurteilen und wie einfach und bequem es einzunehmen ist. Berücksichtigen Sie dabei die letzten zwei oder drei Wochen, oder die Zeit, seit Sie es zum letzten Mal genommen haben.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage die Antwort an, die Ihren eigenen Erfahrungen am besten entspricht. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.

Auf welches Medikament beziehen Sie sich hierbei?

- Ich habe noch nie eine medikamentöse Behandlung für das Melanom erhalten.
- Vemurafenib (Zelboraf®) alleine
- Dabrafenib (Tafinlar®) alleine
- Trametinib (Mekinist®) alleine
- Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
- Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
- Ipilimumab (Yervoy®) alleine
- Pembrolizumab (Keytruda®) alleine
- Nivolumab (Opdivo®) alleine
- Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
- Interferon (Roferon-A®, Intron A®)
- Interleukin-2 (Proleukin®)
- T-VEC (Imlygic®)
- Imatinib (Glivec®)
- Sunitinib (Sutent®)
- Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
- Andere Chemotherapie, nämlich
- Studienmedikament
- Anderes Medikament, nämlich
- Anderes Medikament, Name unbekannt



0%  100%

Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie gut das Medikament zur Vorbeugung oder Behandlung Ihrer Erkrankung geeignet ist?

- Sehr unzufrieden
- Ziemlich unzufrieden
- Unzufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Zufrieden
- Ziemlich zufrieden
- Sehr zufrieden

Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie das Medikament Ihre Beschwerden lindert?

- Sehr unzufrieden
- Ziemlich unzufrieden
- Unzufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Zufrieden
- Ziemlich zufrieden
- Sehr zufrieden

Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie damit, wie lange es dauert, bis das Medikament anfängt zu wirken?

- Sehr unzufrieden
- Ziemlich unzufrieden
- Unzufrieden
- Einigermaßen zufrieden
- Zufrieden
- Ziemlich zufrieden
- Sehr zufrieden



0%  100%

Verspüren Sie Nebenwirkungen, weil Sie dieses Medikament nehmen?

Bitte berücksichtigen Sie auch sehr geringe oder leichte Nebenwirkungen.

- Ja
- Nein

Wie sehr machen Ihnen die Nebenwirkungen des Medikaments zu schaffen, das Sie zur Behandlung Ihrer Erkrankung nehmen?

- Sehr
- Ziemlich
- Mäßig
- Ein wenig
- Überhaupt nicht
- Betrifft mich nicht

Wie sehr beeinträchtigen die Nebenwirkungen Ihren körperlichen Gesundheitszustand und wie Sie im Alltag zurechtkommen (d.h. Ihre Kraft, Energie, usw.)?

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Sehr wenig
- Überhaupt nicht
- Betrifft mich nicht



0%  100%

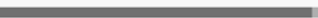
Wie sehr wirken sich die Nebenwirkungen auf Ihren geistigen Zustand aus (d.h. auf die Fähigkeit, klar zu denken, wach zu bleiben, usw.)?

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Sehr wenig
- Überhaupt nicht
- Betrifft mich nicht

Wie sehr haben sich Nebenwirkungen des Medikaments auf Ihre allgemeine Zufriedenheit mit dem Medikament ausgewirkt?

- Sehr
- Ziemlich
- Etwas
- Sehr wenig
- Überhaupt nicht
- Betrifft mich nicht



0%  100%

Wie einfach oder schwierig ist es, das Medikament in seiner derzeitigen Form zu nehmen?

- Sehr schwierig
- Ziemlich schwierig
- Schwierig
- Es geht so
- Einfach
- Ziemlich einfach
- Sehr einfach

Wie einfach oder schwierig ist es zu planen, wann Sie das Medikament jeweils nehmen?

- Sehr schwierig
- Ziemlich schwierig
- Schwierig
- Es geht so
- Einfach
- Ziemlich einfach
- Sehr einfach

Wie einfach und bequem ist es, das Medikament wie verschrieben einzunehmen?

- Sehr schwierig
- Ziemlich schwierig
- Schwierig
- Es geht so
- Einfach
- Ziemlich einfach
- Sehr einfach



0%  100%

Wie überzeugt sind Sie davon, dass es gut für Sie ist, dieses Medikament zu nehmen?

- Überhaupt nicht überzeugt
- Nicht ganz überzeugt
- Einigermaßen überzeugt
- Ziemlich überzeugt
- Sehr überzeugt

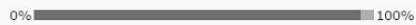
Wie sicher sind Sie sich, dass die guten Seiten des Medikaments gegenüber den schlechten Seiten überwiegen?

- Überhaupt nicht sicher
- Nicht ganz sicher
- Einigermaßen sicher
- Ziemlich sicher
- Sehr sicher

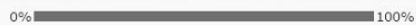
Alles in Allem: Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit Ihrem Medikament?

- Extrem unzufrieden
- Sehr unzufrieden
- Unzufrieden
- Eher zufrieden
- Zufrieden
- Sehr zufrieden
- Extrem zufrieden



0%  100%

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Studienteilnahme und wünschen Ihnen alles Gute!

0%  100%

6. 3. Anhang 3: Ärztlicher Dokumentationsbogen



Klinik für Dermatologie - Klinikum im Friedrichshain

Ärztlicher Dokumentationsbogen

Für die Studie:

Patienten-Präferenzen für die Therapie fortgeschrittener Melanome

Patienten-ID: _____

Erstdiagnose des malignen Melanoms (Monat/Jahr): _____

Lokalisation des Primärmelanoms: _____

TNM-Stadium: _____

AJCC-Stadium: _____

Bisherige Melanom-Manifestationen (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Primärmelanom
- Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen
- Satelliten- oder In-Transit-Metastasen
- Fernmetastasen. **Wenn ja, welche?**
 - Kutane oder subkutane Metastasen
 - Lymphknotenmetastasen
 - Lungenmetastasen
 - Lebermetastasen
 - Cerebrale Metastasen
 - Sonstige Organmetastasen, nämlich _____

Aktuelle Melanom-Manifestationen (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Keine (in Remission)
- Primärmelanom
- Lokoregionäre Lymphknotenmetastasen
- Satelliten- oder In-Transit-Metastasen
- Fernmetastasen. **Wenn ja, welche?**
 - Kutane oder subkutane Metastasen
 - Lymphknotenmetastasen
 - Lungenmetastasen
 - Lebermetastasen
 - Cerebrale Metastasen
 - Sonstige Organmetastasen, nämlich _____

Bisherige Therapien (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Bisher keine Therapie
- Operative Entfernung des Primärmelanoms
- Operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)
- Radikale regionale Lymphadenektomie
- Operative Entfernung von anderen Metastasen
- Radiatio
- Immuntherapie mit Interferon- α (Roferon-A®, Intron A®)
- Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren. **Wenn ja, welche?**
 - Vemurafenib (Zelboraf®) alleine
 - Dabrafenib (Tafinlar®) alleine
 - Trametinib (Mekinist®) alleine
 - Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
 - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
- Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper. **Wenn ja, welche?**
 - Ipilimumab (Yervoy®) alleine
 - Pembrolizumab (Keytruda®) alleine
 - Nivolumab (Opdivo®) alleine
 - Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
- Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen. **Wenn ja, welche?**
 - Interleukin-2 (Proleukin®)
 - T-VEC (Imlygic®)
- Chemotherapie. **Wenn ja, welche?**
 - Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
 - Andere, nämlich _____
- Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie
- Andere Behandlung. **Wenn ja, welche?**
 - Hypertherme Extremitätenperfusion
 - Elektrochemotherapie
 - Zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
 - Andere, nämlich _____

Aktuelle Therapie (bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen):

- Keine aktuelle Therapie
- Operative Entfernung des Primärmelanoms
- Operative Entfernung des Wächterlymphknotens (Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)
- Radikale regionale Lymphadenektomie
- Operative Entfernung von anderen Metastasen
- Radiatio
- Immuntherapie mit Interferon- α (Roferon-A®, Intron A®)
- Zielgerichtete Therapie mit BRAF- und/oder MEK-Inhibitoren. **Wenn ja, welche?**
 - Vemurafenib (Zelboraf®) alleine
 - Dabrafenib (Tafinlar®) alleine
 - Trametinib (Mekinist®) alleine
 - Vemurafenib (Zelboraf®) + Cobimetinib (Cotellic®)
 - Dabrafenib (Tafinlar®) + Trametinib (Mekinist®)
- Immuntherapie mit einem CTLA4- und/oder PD-1-Antikörper. **Wenn ja, welche?**
 - Ipilimumab (Yervoy®) alleine
 - Pembrolizumab (Keytruda®) alleine
 - Nivolumab (Opdivo®) alleine
 - Ipilimumab (Yervoy®) + Nivolumab (Opdivo®)
- Behandlung mit Injektionen in die Tumorzellen. **Wenn ja, welche?**
 - Interleukin-2 (Proleukin®)
 - T-VEC (Imlygic®)
- Chemotherapie. **Wenn ja, welche?**
 - Dacarbazin (DTIC, Detimedac®)
 - Andere, nämlich _____
- Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie
- Andere Behandlung. **Wenn ja, welche?**
 - Hypertherme Extremitätenperfusion
 - Elektrochemotherapie
 - Zielgerichtete Therapie mit c-Kit-Inhibitoren (z. B. Imatinib (Glivec®) oder Sunitinib (Sutent®))
 - Andere, nämlich _____

Ansprechen auf aktuelle Therapie:

- Entfällt (aktuell keine Therapie)
- Komplette Remission (Complete Response)
- Partielle Remission (Partial Response)
- Stabile Erkrankung (Stable Disease)
- Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
- (Noch) nicht beurteilbar

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Juliane Weilandt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Patienten-Präferenzen für die systemische Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms: ein Discrete Choice Experiment (Patient preferences for systemic treatment of advanced malignant melanoma: a discrete choice experiment) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den ausgewählten Publikationen

Publikation 1: Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment. Acta Derm Venereol. 2020 Mar 18;100(6):adv00083. doi: 10.2340/00015555-3422. PMID: 32057087.

Journal Impact Factor (2018): 3.531

Eingereicht: 01.09.2019

Angenommen: 10.02.2020

Online-Veröffentlichung: 14.02.2020 (epub ahead of print)

Publikation 2: Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Jan;19(1):58-70. doi: 10.1111/ddg.14293. PMID: 33015933.

Journal Impact Factor (2018): 3.924

Eingereicht: 15.03.2020

Angenommen: 15.06.2020

Online-Veröffentlichung: 04.10.2020 (epub ahead of print)

Beiträge für Publikation 1 und 2 im Einzelnen:

Beide Publikationen basieren auf der nicht-interventionellen Befragungsstudie „Patientenpräferenzen für die Therapie fortgeschrittener Melanome“, die ich unter Supervision von Frau Prof. Dr. Ludwig-Peitsch hauptverantwortlich durchführte.

Nach Einführung in die Thematik führte ich eine ausführliche Literaturrecherche zu adjuvanten und palliativen Therapien des malignen Melanoms durch. Diese bildete die Grundlage für die Generierung der Attribute und Attributlevel des Discrete Choice Experiments. Unter Supervision von Frau Prof. Ludwig-Peitsch entwarf ich den Fragebogen und das Discrete Choice Experiment. Den computerbasierten Fragebogen

programmierte ich nach Beratung durch Frau PD Dr. Marthe-Lisa Schaarschmidt eigenständig mit Sawtooth Software.

Ich erstellte Entwürfe für die Patienteninformation und Einwilligungserklärung und für den Ethikantrag, der durch Frau Prof. Ludwig-Peitsch finalisiert und eingereicht wurde.

Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommissionen koordinierte ich die Patientenrekrutierung. Dabei war ich Hauptansprechpartnerin für alle Kooperationspartner/innen. In den Berliner Studienzentren führte ich den Großteil der Rekrutierung und Datenerhebung selbst durch. Ich schloss 112 Patienten in die Studie ein. Für alle 150 Studienteilnehmer füllte ich anhand der Patientenakten die ärztlichen Dokumentationsbögen aus.

Nach Abschluss der Datenerhebung wertete ich die Discrete Choice Experimente mit Sawtooth Software aus und erstellte eine anonymisierte Datenbank mit sämtlichen studienrelevanten Daten. Die statistische Auswertung, die deskriptive Analysen und multivariate Regressionsmodelle umfasste, führte ich in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Katharina Diehl aus dem Mannheimer Institut für Public Health, Sozial- und Präventivmedizin durch.

Auf Basis der Studienergebnisse und einer erneuten umfangreichen Literaturrecherche verfasste ich den Text für die Publikation „Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment“, der von Frau Prof. Ludwig-Peitsch und den anderen Koautoren/innen durch Kommentare und Korrekturen ergänzt wurde. Ich erstellte sämtliche Abbildungen (Abbildungen 1 und S1) und Tabellen (Tabelle 1, 2, S1 und S2) der Publikation. Nach der Beurteilung des Manuskripts durch die Gutachter des Journals bereitete ich selbstständig eine revidierte Version sowie ein Antwortschreiben vor.

Nach Veröffentlichung der ersten Publikation fertigte ich auf Basis der Studienergebnisse und einer erneuten ausführlichen Literaturrecherche das Manuskript für die Publikation „Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities“ inklusive aller Abbildungen (Abbildungen 1 und 2) und Tabellen (Tabellen 1 – 3 und S1 – S3) an, das anschließend von Frau Prof. Ludwig-Peitsch und den anderen Koautoren/innen durch Kommentare und Korrekturen ergänzt wurde. Nach der Begutachtung durch die Gutachter des Journals bereitete ich eine revidierte Version sowie ein Antwortschreiben vor.

Die Studienergebnisse stellte ich in Form von freien Vorträgen bzw. Postervorträgen auf den Jahrestagungen der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) 2019 und 2020 und auf der Sitzung der Arbeitsgruppe Epidemiologie und Versorgungsforschung im Rahmen der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) 2021 vor.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift Juliane Weilandt

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“DERMATOLOGY”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 66 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Dermatology	4,578	7.995	0.021050
2	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY	27,929	7.102	0.036590
3	BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY	27,173	6.714	0.031730
4	JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY	30,038	6.290	0.036990
5	CONTACT DERMATITIS	5,478	5.504	0.003510
6	JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY	11,252	5.113	0.020730
7	Pigment Cell & Melanoma Research	4,249	4.172	0.006340
8	JOURNAL OF DERMATOLOGICAL SCIENCE	5,066	3.986	0.007150
9	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	2,750	3.924	0.003550
10	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY	2,574	3.840	0.004390
11	Advances in Wound Care	2,002	3.714	0.005730
12	Dermatology and Therapy	567	3.615	0.001900
13	ACTA DERMATO-VENEREOLOGICA	6,236	3.531	0.008890
14	JOURNAL OF DERMATOLOGY	4,944	3.377	0.008420
15	LASERS IN SURGERY AND MEDICINE	5,244	3.262	0.003720
16	EUROPEAN JOURNAL OF DERMATOLOGY	2,816	3.094	0.003600
17	MYCOSES	3,919	3.065	0.005380
18	Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology	2,007	3.030	0.002420
19	EXPERIMENTAL DERMATOLOGY	6,677	2.868	0.009800

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Acta Derm Venereol.* 2020 Mar 18;100(6):adv00083. doi: 10.2340/00015555-3422. PMID: 32057087.

<https://doi.org/10.2340/00015555-3422>

Publikation 2

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. J Dtsch Dermatol Ges. 2021 Jan;19(1):58-70. doi: 10.1111/ddg.14293. PMID: 33015933.

<https://doi.org/10.1111/ddg.14293>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences in adjuvant and palliative treatment of advanced melanoma: a discrete choice experiment. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(6):adv00083.

Journal Impact Factor (2018): 3.531

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kiecker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Patient preferences for treatment of advanced melanoma: impact of comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(1):58-70.

Journal Impact Factor (2018): 3.924

Teuscher M, Diehl K, Schaarschmidt ML, Weilandt J, Sasama B, Ohletz J, Könnecke A, Harth W, Hillen U, Peitsch WK. Effects of the COVID-19 pandemic on care of melanoma patients in Berlin, Germany: the Mela-COVID survey. *Eur J Dermatol.* 2021. Im Druck.

Journal Impact Factor (2019): 2.782

Abstracts

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Freie Vorträge, FV28: Patienten-Präferenzen für die adjuvante und palliative Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms: Ein Discrete Choice Experiment. Abstractband anlässlich des 29. Deutschen Hautkrebskongresses (ADO-Jahrestagung) 11.–14. September 2019, Ludwigshafen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17 Suppl 5: 15.

Weilandt J, Diehl K, Schaarschmidt ML, Kieker F, Sasama B, Pronk M, Ohletz J, Könnecke A, Müller V, Utikal J, Hillen U, Harth W, Peitsch WK. Freie Vorträge, FV38: Patienten-Präferenzen für die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms: Einfluss von Begleiterkrankungen. Abstractband anlässlich des 30. Deutschen Hautkrebskongresses (ADO-Jahrestagung) 09.-12. September 2020. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18 Suppl 2: 21-22.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Wiebke Ludwig-Peitsch für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung in allen Phasen der Arbeit. Ihre fachliche Kompetenz und ihr Engagement waren stets eine Inspiration für mich.

Ich danke Frau PD Dr. phil. Katharina Diehl für die zuverlässige und fachkundige Zusammenarbeit bei der Analyse der Daten.

Frau PD Dr. med. Marthe-Lisa Schaarschmidt danke ich für ihren fachlichen Rat bei methodischen Fragen und für ihre unverzichtbare Unterstützung bei der Verwirklichung der Studie in Mannheim.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Felix Kiecker, Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Harth, Herrn Prof. Dr. med. Uwe Willen, Herrn Prof. Dr. med. Jochen Utikal und Frau Dr. med. Verena Müller für die Chance die Studie an ihren Kliniken durchzuführen.

Ich danke Frau Dr. med. Melanie Pronk, Herrn Jan Ohletz und Herrn Dr. med. Andreas Könnecke für Ihren Einsatz bei der Patientenrekrutierung und die freundliche und kooperative Zusammenarbeit.

Ich danke allen Ko-Autoren für die fachlichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Korrektur der Publikationen.

Mein Dank gilt allen Studienteilnehmern für ihre Zeit und Mühe bei der gewissenhaften Bearbeitung des Fragebogens.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Mutter und ihrer Schwester, die mir das Studium und die Promotion finanziell ermöglicht haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.