

Aus der
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Retrospektive Auswertung von Patienten mit Melanom
aus dem molekularen Tumorboard (MTB) des CCC
Tübingen/Stuttgart**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Marek, Domenic

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Forschner

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. G. Kopp

Tag der Disputation: 21.05.2024

Inhalt

Inhalt	2
Tabellenverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms.....	11
1.2 Möglichkeiten des NGS.....	13
1.3 Organisation der MTB	14
1.4 Patientenkollektiv der ZPM.....	15
1.5 Ziel der Dissertation und Vorgehen.....	16
2 Material und Methoden.....	19
2.1 Erhobene Daten	19
2.2 Externe Datenquellen.....	19
2.2.1 Zusätzliche MTB-Briefe	20
2.2.2 Zusätzliche Sequenzierungsdaten	20
2.3 Datenanalyse	20
2.4 Grafische Darstellungen.....	21
2.5 Evaluation des klinischen Benefits	21
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	23
3.2 Molekulare Tumoranalyse mittels NGS.....	24
3.3 Gründe der Erstvorstellung im MTB	26
3.4 Allgemeinzustand bei Erstvorstellung im MTB	28
3.5 Anzahl und Art systemischer Vortherapien	29
3.6 Empfehlungen des MTB Tübingen.....	32
3.6.1 Empfehlung zur Systemtherapie	32
3.6.2 Empfehlung mit erster Priorität	32
3.7 Weitere Empfehlungen und deren Umsetzung.....	38
3.7.1 Zusätzliche Diagnostik	38

3.7.2	Erneute NGS-Analyse	40
3.7.3	Weitere Empfehlungen	40
3.8	Nicht-Umsetzung der vom MTB empfohlenen Systemtherapie	41
3.9	Umsetzung der vom MTB empfohlenen Systemtherapie	43
3.9.1	ECOG-Status bei Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie	44
3.9.2	Anzahl Vortherapien bei Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie	45
3.9.3	Art, Wirkstoff und Evidenz der umgesetzten Therapie	47
3.9.4	Krankheitskontrolle	49
3.9.5	Erstes Staging nach Therapiestart	49
3.9.6	Zweites Staging.....	53
3.9.7	LDH-Wert bei Therapiestart- und Ende	54
3.9.8	S100B-Wert bei Therapiestart- und Ende	55
3.9.9	Gründe für Ende der Therapie.....	57
3.9.10	Evaluation des klinischen Benefits	59
3.9.11	Zeitraum Erstdiagnose bis Start letzte Vortherapie	61
3.9.12	PFS unter der letzten Vortherapie	62
3.9.13	PFS unter der MTB-basierten Therapie	62
3.9.14	Responseevaluation.....	62
3.9.15	PFS2/PFS1 ratio	63
3.9.16	Molekulare Rationale bei Patienten mit Profit der MTB-basierten Therapie	65
3.9.17	Überleben in Abhängigkeit des Therapiedrucks	67
3.9.18	Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl an Vortherapien	68
3.9.19	Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Status.....	70
3.9.20	Überleben in Abhängigkeit des LDH-Wertes.....	73
3.9.21	Überleben in Abhängigkeit des S100B-Wertes	74
3.10	Mehrfache Vorstellungen im MTB	76
3.10.1	Zweite MTB-Vorstellung	76
4	Diskussion	78

4.1	Umsetzungen der MTB-basierten Therapie bei Melanompatienten im Vergleich zu Patienten mit GI-Tumoren und Patienten mit Tumoren des Nervensystems des MTB Tübingen	79
4.2	Benefit der Patienten mit Melanom und MTB-basierter Therapie hinsichtlich PFS und PFS2/PFS1 ratio	82
4.3	Patienten mit besonderem Therapieprofit	84
4.4	Benefit der Patienten mit Melanom im Vergleich zum Benefit weiterer Patienten anderer Tumorentität des MTB Tübingen	85
4.4.1	Benefit der MTB-basierten Therapie des MTB Tübingen: Patienten mit Melanom vs. Patienten mit Tumoren des Nervensystems.....	86
4.4.2	Benefit der MTB-basierten Therapie des MTB Tübingen: Patienten mit Melanom vs. Patienten mit GI-Tumoren	87
4.5	Gesamtüberleben von Patienten mit MTB-basierter Therapie in Abhängigkeit bestimmter Faktoren	88
4.5.1	Gesamtüberleben in Bezug auf die Anzahl an Vortherapien	88
4.5.2	Gesamtüberleben in Bezug auf den LDH-Wert	90
4.5.3	Gesamtüberleben in Bezug auf den S100B-Wert.....	91
4.5.4	Gesamtüberleben in Bezug auf den ECOG-Status	92
4.6	Das MTB Tübingen als lernendes System	94
4.6.1	Früheres Krankheitsstadium.....	94
4.6.2	Besserer Allgemeinzustand.....	96
4.6.3	Steigende Anzahl MTB-Vorstellungen und häufiger prophylaktisch	97
4.7	Diskussion der Methode.....	98
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick	99
4.8.1	Umsetzungsraten der MTB-basierten Therapie.....	99
4.8.2	Benefit der MTB-basierten Therapie	100
4.8.3	Einflussfaktoren auf Therapieerfolg.....	100
4.8.4	Anpassungen des MTB	101
5	Zusammenfassung	103
6	Quellenverzeichnis	105
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	110
8	Anlagen	111

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Jahr und Anzahl der Erstvorstellungen im MTB.....	26
Tabelle 2: ECOG-Status bei Erstvorstellung im MTB Tübingen	28
Tabelle 3: Patient A mit Anzahl, Art, Wirkstoff und Best Response der systemischen Vortherapien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB.....	30
Tabelle 4: Übersicht über die Art der empfohlenen Systemtherapie und ihre Wirkstoffe sowie Anzahl Empfehlungen.	35
Tabelle 5: Art der vom MTB empfohlenen Systemtherapie mit zweiter und dritter Priorität.....	37
Tabelle 6: Empfehlungen zur weiteren Diagnostik durch das MTB und ihre Umsetzung	39
Tabelle 7: Übersicht über die Verteilung des ECOG-Status bei Erstvorstellung und bei Patienten mit Therapieumsetzung	44
Tabelle 8: Art und Wirkstoff der letzten Vortherapie und das progressivfreie Überleben in Monaten	46
Tabelle 9: Wirkstoffe der einzelnen Therapielinien, radiolog. Response im ersten Staging sowie das PFS. *Patient noch ohne Staging vor Stichtag	52
Tabelle 10: Patienten mit Fortführung der MTB-basierten Therapie nach einem ersten Staging und weiterer Krankheitskontrolle (n=12).....	54
Tabelle 11: Gründe für einen Therapieabbruch bei starken Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem radiolog. Best response im ersten Staging (n=6)	59
Tabelle 12: Wirkstoff und PFS1 der letzten Vortherapie sowie Wirkstoff, Evidenzlevel und PFS2 der MTB-basierten Therapie. Patienten mit PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 sind grau hinterlegt. * Zum Stichtag 31.12.2022 weiter befindlich in MTB-basierter Therapie	64
Tabelle 13: Molekulare Rationale der MTB-basierten Therapie bei Patienten (n=9) mit Therapieerfolg (PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3). * Zum Stichtag 31.12.2022 weiter befindlich in MTB-basiertem Therapieregime	65
Tabelle 14: Gründe für die Nicht-Umsetzung der MTB-Empfehlung bei Patienten mit hohem Therapiedruck.....	67
Tabelle 15: Anzahl Vorstellungen im MTB, Therapieempfehlungen und Umsetzungen	76

Tabelle 16: Patient A und B mit Umsetzung einer ersten und zweiten MTB-basierten Therapie. * Response im letzten CT vor Ende der betreffenden Therapielinie.....	77
Tabelle 17: Evidenzgraduierung der ZPM für die MTB.....	111
Tabelle 18: WHO-Aktivitätsindex/ ECOG-Status.....	113

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Jahr und Ursprung der verwendeten Gewebeentnahme für das NGS im Rahmen des MTB Tübingen	25
Abbildung 2: Gründe für die Erstvorstellung im MTB (akut vs. prophylaktisch)	27
Abbildung 3: ECOG Performance-Status bei Erstvorstellung im MTB anteilig in [%]	29
Abbildung 4: Art der empfohlenen Systemtherapie mit höchster Priorität bei Erstvorstellung im MTB in [%]	33
Abbildung 5: Wirkstoffe der empfohlenen sonstigen Tumorthérapien mit höchster Priorität (n=31).....	36
Abbildung 6: Evidenzlevel aller empfohlenen Systemtherapien mit höchster Priorität anteilig in [%].....	37
Abbildung 7: Gründe, warum eine MTB-basierte Therapieempfehlung nicht umgesetzt oder aufgeschoben wurde in [%].....	43
Abbildung 8: Art der umgesetzten Therapieempfehlungen. 2017: n=8, 2018: n=2, 2019: n=2, 2020: n=8, 2021: n=7, 2022: n=5	47
Abbildung 9: Wirkstoffe der umgesetzten Therapieempfehlungen	48
Abbildung 10: Evidenzlevel der umgesetzten Therapien.....	49
Abbildung 11: Responseevaluation im CT der extrazerebralen Metastasen im Rahmen des ersten Staging nach Therapiestart der MTB-basierten Therapie (n=29).....	50
Abbildung 12: Gründe für die Beendigung MTB-basierter Therapie (n=25)	58
Abbildung 13: Progressivfreies Überleben unter Vor- und MTB-basierter Therapie sowie Therapieansprechen unter MTB-basierter Therapie im ersten Staging (n=32).....	61
Abbildung 14: Überleben von Patienten mit Umsetzung und Nicht-Umsetzung der empfohlenen Therapie ab Erstvorstellung im MTB und hohem Therapiedruck	68
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit der Anzahl an Vortherapien	70
Abbildung 16: Überleben seit Therapiestart der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit des ECOG Performance-Status bei MTB-Erstvorstellung	72

Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie in
Abhängigkeit des LDH-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiestartes 74

Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie in
Abhängigkeit des S100B-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiestartes..... 75

Abkürzungsverzeichnis

AJCC 2016	American Joint Commission on Cancer 2016
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
MTB Tübingen	Molekulares Tumorboard Tübingen
NGS	Next-Generation-Sequencing
OS	Overall Survival
PFS	Progression free Survival
SD	Standardabweichung
TMB	Tumor mutational burden
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
Var/MB	Variants/ Megabase
ZPM Tübingen	Zentrum für personalisierte Medizin Tübingen

1 Einleitung

Das maligne Melanom gehört in Deutschland und Weltweit zu den Krebserkrankungen mit steigender Inzidenz. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium haben die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichteter Therapie einen großen Behandlungserfolg gebracht. Dennoch ist die Prognose bei Fernmetastasierung und fehlendem Ansprechen auf die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren weiterhin schlecht. Durch die Entwicklung moderner molekularer Analyseverfahren von Tumorgewebe mit Next-Generation-Sequenzierung (NGS) können individuell zugeschnittene molekularbasierte Therapien angeboten werden. Diese Therapien werden am Universitätsklinikum Tübingen unter dem Dachverband der Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) durch das Molekulares Tumorboard (MTB) erarbeitet und den Patienten empfohlen. Im Rahmen dieser Dissertation soll evaluiert werden, ob Patienten mit malignem Melanom und MTB-Vorstellung von der Umsetzung der molekular zielgerichteten Therapie profitiert haben.

1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom gehört in Deutschland aktuell zu den zehn häufigsten Tumorerkrankungen. Im Jahr 2018 stand das maligne Melanom bei den Männern an fünfter und bei den Frauen an vierter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen ([Dr. Friederike Erdmann et al., 2021](#)). Unter den Hauttumoren selbst ist das maligne Melanom die Krebsform mit der häufigsten Metastasierungsrate. Über 90% der Sterbefälle aller Hautkrebserkrankungen gehen auf das Melanom zurück. Für Deutschland legt das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts regelmäßig Daten vor. Zwischen den Jahren 2000 und 2019 stieg die Inzidenz der Diagnose „Malignes Melanom der Haut (C43)“ von 17 auf 27 Fälle pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Im Jahr 2019 erkrankten deutschlandweit 22.411 Menschen neu am malignen Melanom ([Datenbankabfrage des RKI mit Schätzung der Inzidenz des malignen Melanoms, 2022](#)). Einen verstärkter Anstieg der Erkrankungsrate ist seit 2008 zu verzeichnen, dies lässt sich eventuell durch das Einführen des Hautkrebsscreening im Juli 2008 erklären ([Friedrich & Kraywinkel, 2018](#)). Der Anstieg der Mortalitätsraten fällt hingegen deutlich geringer aus als der Anstieg

der Inzidenzraten. Der Grund dafür dürfte eine verbesserte Frühdiagnose und somit eine günstigere Prognose sein ([C. Garbe, 2020](#)), sowie die Zulassung von Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten jeglichen Stadiums mit malignem Melanom lag im Jahr 2018 für Frauen bei 95% und für Männer bei 93%. Diese günstige Überlebensrate kommt vor Allem dadurch zustande, dass etwa 70% der Melanome in einem frühen Tumorstadium entdeckt werden ([Dr. Friederike Erdmann et al., 2021](#)). Im metastasierten Stadium dagegen war noch vor ca. zehn Jahren eine deutlich schlechtere Prognose mit einem medianen Überleben von 8 Monaten \pm 2 Monate zu verzeichnen ([Balch et al., 2009](#)). Einen wesentlichen Vorschnitt in der Behandlung des metastasierten malignen Melanoms brachte beispielsweise die Entdeckung der BRAF-V600E-Mutation ([Davies et al., 2002](#)) und die Einführung der zielgerichteten Therapie durch BRAF- und MEK-Inhibitoren ([Robert et al., 2019](#)). Kurz darauf folgte die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Implementierung dieser Therapien waren ein Wendepunkt und haben das progressivfreie sowie das gesamte Überleben von Patienten im Stadium IV der Erkrankung deutlich verbessert. Bis zur Implementierung der zielgerichteten- und Immuntherapie waren Langzeitüberlebende im fernmetastasierten Stadium zwar beschrieben, stellten jedoch eine absolute Ausnahme dar ([H. Mohme, 2009](#)). Mit der Zeit wurde das Therapiespektrum immer weiter ([Robert et al., 2014](#)), ([Larkin et al., 2019](#)), ([Robert et al., 2015](#)). Eine Studie zeigte unter first-line Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab ein Overall Survival (OS) nach 5 Jahren von 52%, das mediane Überleben lag bei über 60 Monaten, wobei der Median in dieser Untersuchung nicht erreicht wurde ([Larkin et al., 2019](#)).

Diese positiven Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen sich längst auch im klinischen Alltag. Dies wurde jüngst in einer retrospektiven Studie an 1198 Patienten mit malignem Melanom im Stadium III bis IV und einer Therapie durch Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie BRAF-/MEK-Inhibitoren in 39 Hautkrebszentren des deutschsprachigen Raums (Deutschland, Österreich, Schweiz) gezeigt. Nach eineinhalb Jahren waren aus beiden Gruppen noch 96%, respektive 97% der Patienten am Leben. Gleichzeitig zeigte die Studie,

bei einem Beobachtungszeitraum von eineinhalb Jahren, eine hohe Rezidiv-Quote unter Immuntherapie (1/3) und zielgerichteter Therapie (1/4) ([Schumann et al., 2023](#)). Ein Grund für die Rezidive können zum Beispiel Resistenzentwicklungen gegenüber BRAF-Inhibitoren sein, welche wahrscheinlich durch eine Mutation des MAP-Kinase- und des P13-Kinase-Signalwegs verursacht werden.

Wenn keine BRAF-V600E-Mutation vorliegt, sind die zugelassenen leitliniengerechten Therapieoptionen schnell ausgeschöpft. Bei weiterem Therapiewunsch der Patienten kann die Suche nach einem personalisierten Therapieansatz im Sinne eines individuellen Heilversuchs sinnvoll sein. Grundlage für die weitere Suche nach einer zugeschnittenen Therapie bildet dabei das molekulargenetische Profil des Tumorgewebes. Mittels NGS können genetische Veränderungen mit möglicherweise therapeutischer Relevanz innerhalb kürzester Zeit detektiert werden. Diese Veränderungen bilden die Zielstruktur einer individuell zugeschnittenen Therapie im In- als auch im Off-label-Use.

1.2 Möglichkeiten des NGS

Die Entwicklung moderner DNA-Sequenztechnologien hat in den letzten Jahren zu einem großen Schub bei der Implementierung personalisierter Medizin in onkologischen Behandlungszentren geführt. Grundlage für eine individuell angepasste Systemtherapie bildet das Erstellen eines umfassenden molekulargenetischen Profils. Patienten mit seltenen Krebserkrankungen oder onkologische Patienten mit ausgeschöpften Therapiemöglichkeiten einer Behandlung im In-label-Use, profitieren durch eine individuell zugeschnittene molekularbasierte Therapie in Form eines verlängerten Überlebens und einer besseren Lebensqualität ([Hainsworth et al., 2018](#)). Zentraler Bestandteil der Diagnostik bildet der Einsatz des NGS. Diese Technologie ermöglicht die Analyse von Tumorgewebe mittels moderner Hochdurchsatz-Molekulardiagnostik innerhalb weniger Tage. Diese Whole-Exome-Sequenzierung wird im sogenannten massively parallel sequencing durchgeführt. So können zeitgleich Millionen kleiner DNA-Fragmente eines Tumorgenoms

untersucht werden ([Metzker, 2010](#)). Das hat dazu geführt, dass basierend auf den Ergebnissen des NGS, bereits hunderte verschiedene Mutationen beim malignen Melanom detektiert werden konnten. Das Institut für medizinische Genetik und angewandte Genomik (IMAG) des UKT setzt dabei ein eigenes, Entitäten übergreifendes Tumor-Panel ein. Bis Ende 2022 kam das Somatic Cancer Panel V5 zum Einsatz, welches bereits 716 Gene umfasste. Anfang 2023 wurde auf die moderne Exome-Sequenzierung umgestellt. Dabei wird ein virtuelles Panel analysiert welches 1064 Gene umfasst.

Bei allen Patienten wurde die Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB) als Anzahl der somatischen Mutationen pro Megabase (MB) im Tumor erfasst. Hier wurde zwischen einer niedrigen Mutationslast von ≤ 3.3 Variants/Megabase (Var/MB), einer mittleren Mutationslast von 3.3-23.1 Var/MB und einer hohen Mutationslast von ≥ 23.1 Var/MB differenziert. International gibt es keinen einheitlichen Konsens, beziehungsweise keine Vorgabe, ab wie vielen Mutationen/Megabase ein niedriger, mittlerer oder hoher TMB-Wert vorliegt. Die Einteilung im Rahmen dieser Dissertation orientiert sich an einer hausinternen Eingruppierung des UKT welches sich an internationalen üblichen Grenzwerten orientiert ([Goodman et al., 2017](#)), ([Merino et al., 2020](#)).

1.3 Organisation der MTB

In Baden-Württemberg besteht die landesweite Versorgungsstruktur aus onkologischen Versorgungs- oder Tumorzentren. Um eine personalisierte Medizin unter dem Dach eines Zentrums für Personalisierte Medizin (ZPM) anbieten zu können muss ein Krankenhaus bestimmte Merkmale als Mindestvoraussetzung erfüllen (vgl. ([Fachkonzeption für „Zentren für Personalisierte Medizin \(ZPM\)“ in Baden-Württemberg, 2019](#)))

Der Inhalt molekularer Daten, welcher durch moderne Tumor-Panel Sequenzierung generiert wird, ist äußerst umfangreich. Die Interpretation detektierter möglicher pathogenetischer Veränderungen und das Schlussfolgern einer möglichen Therapierelevanz sind sehr komplex.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, wurden unter dem Schirm der ZPM die Molekularen Tumorboards (MTB) etabliert. Für das UKT stellt das MTB

Tübingen seit 2016 diese Plattform für die Bündelung von Expertise dar. Ausgehend von der molekulargenetischen Analyse und der Vorstellung des betreffenden Patienten im MTB Tübingen müssen die Schritte bis hin zur Entwicklung eines Therapiekonzeptes im interdisziplinären Austausch mit Beteiligten mehrerer Fachbereiche erfolgen. Das MTB Tübingen setzt sich dabei aus den behandelnden Ärztinnen sowie aus Vertreterinnen weiterer Fachdisziplinen (Molekularpathologie, Molekularbiologie, Genetik, Bioinformatik, Systembiologie, u.a.) zusammen. Sie analysieren und interpretieren in gemeinsamen Konferenzen die molekulargenetischen Ergebnisse mit dem Ziel, eine individuelle Therapieempfehlung auszusprechen zu können. Dabei wird zunächst der Einschluss in eine klinische Studie überprüft. Steht keine geeignete klinische Studie zur Verfügung wird die Möglichkeit einer Off-Label Therapie evaluiert. Fällt die Prüfung positiv aus, wird ein Kostenübernahmeantrag im Rahmen eines individuellen Heilversuchs an die gesetzliche Krankenversicherung gestellt.

1.4 Patientenkollektiv der ZPM

Die Fachkonzeption für die ZPM in Baden-Württemberg aus dem Jahr 2019 beschreibt das für einen individuellen Heilversuch in Frage kommende Patientenkollektiv folgendermaßen: *„Erst nach Ausschöpfung sämtlicher leitliniengerechter bzw. dem Stand der medizinischen Kenntnis entsprechender Behandlungsangebote ist eine personalisierte Entscheidungsfindung im Molekularen Board des ZPM sinnvoll.“* ([Fachkonzeption für „Zentren für Personalisierte Medizin \(ZPM\)“ in Baden-Württemberg, 2019](#)) Dabei sollen die behandelnden Ärztinnen beurteilen, ob bei den austherapierten Patienten eine nicht etablierte Therapie hinsichtlich des körperlichen und geistigen Zustandes möglich ist und die Lebenserwartung eine Weiterführung der Behandlung rechtfertigt. Eine MTB-Vorstellung empfiehlt das ZPM aber auch für Patienten, welche sich in einer leitliniengerechten Therapie befinden. So können bei entsprechenden Patienten Behandlungsoptionen evaluiert werden, sollte eine bestehende Krankheit zukünftig weiter progredient sein. Ein Zugang zum MTB empfiehlt das ZPM darüber hinaus Patienten mit einer seltenen

Tumorerkrankung ([Fachkonzeption für „Zentren für Personalisierte Medizin \(ZPM\)“ in Baden-Württemberg, 2019](#)).

1.5 Ziel der Dissertation und Vorgehen

Das MTB Tübingen startete 2016 und befindet sich daher noch in der Frühphase seiner Implementierung. Es ist ein lernendes System mit dem Ziel, Therapieempfehlungen weiter zu verbessern und die Rate an Therapieumsetzungen zu erhöhen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die wissenschaftliche Re-Evaluation der bisher im MTB vorgestellten Patienten mit Umsetzung einer MTB-basierten Therapie. Hierzu soll die vorliegende Untersuchung beitragen.

In einer retrospektiven Datenanalyse soll untersucht werden, ob die Patienten mit malignem Melanom von der Umsetzung einer MTB-basierten Therapie profitiert haben. Zudem soll untersucht werden, inwiefern die durchgeführten notwendigen Verfahren zu einer rechtzeitigen und umsetzbaren Therapieempfehlung geführt haben. Die Auswertung soll anhand der folgenden Gesichtspunkte vorgenommen werden:

Zu Beginn werden die klinischen Parameter der Patienten erhoben. Dabei werden das Alter, das Geschlecht (m/w/d) sowie der Zeitpunkt der Erstdiagnose erfasst. Zusätzlich werden das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose sowie der Zeitpunkt der ersten Metastasierung (Stadium IV) ermittelt. Der weitere Verlauf wird durch die Erhebung des Follow-up erfasst. Der Betrachtungszeitraum endet am 31.12.2022.

Der Entnahmeort des verwendeten Tumorgewebes für das NGS im Rahmen der Erstellung eines molekulargenetischen Profils wird in die Entnahme im Bereich des Primarius oder die Entnahme einer Metastase differenziert.

Der Grund für die Vorstellung im MTB Tübingen wird erfasst und in die Patienten in die Kategorien „Akute Suche nach einem molekularbasierten Ansatz bei Therapiedruck“ und in die Kategorie „Prophylaktische Suche nach einem molekularbasierten Ansatz für den Fall eines weiteren Progresses“ aufgeteilt.

Schließlich wird die Empfehlungen des MTB Tübingen erfasst. Im Zentrum steht die Erhebung der empfohlenen Systemtherapieempfehlungen unter Angabe des Evidenzlevel. Zudem werden zusätzliche Empfehlungen, z.B. eine ergänzende Diagnostik oder eine erneute Tumorsequenzierung erfasst.

Weiter wird erfasst, ob die MTB-Empfehlung zur Systemtherapie oder weitere Empfehlungen umgesetzt wurden oder nicht und wenn nein, was die Gründe für eine Nicht-Umsetzung waren.

Anschließend wird die Umsetzung der MTB-basierten Systemtherapien erfasst. Es wurde die Art, der Wirkstoff und die Evidenz der umgesetzten Therapie erfasst. Das Therapieansprechen wird durch Erhebung radiologischer Bildgebungen und Sonographien erfasst.

Ergänzend wird erhoben, was die Gründe für ein Beenden der MTB-basierten Therapie waren. Patienten, welche im MTB Tübingen wiedervorgelegt wurden, werden nach Möglichkeit näher beschrieben.

Das progressivfreie Überleben unter der letzten systemischen Vortherapie vor der MTB-basierten Therapie als auch das progressivfreie Überleben unter der MTB-basierten Therapie werden erfasst.

Es soll evaluiert werden, ob es innerhalb der Gruppe mit Umsetzung einer MTB-basierten Therapie Unterschiede im Gesamtüberleben mit Hinblick auf verschiedene Einflussfaktoren gibt. Dabei wird ein Augenmerk auf bestimmte Laborwerte (LDH, S100B), der Allgemeinzustand und die Anzahl an systemischen Vortherapien gelegt.

In der Diskussion sollen die Erkenntnisse dieser Dissertation, vor Allem das progressivfreie Überleben unter der MTB-basierten Therapie sowie das beste Therapieansprechen, mit den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bezogen auf MTBs und die Umsetzung molekular zielgerichteter Therapien verglichen werden. Im Fokus steht dabei der Vergleich bereits veröffentlichter Arbeiten zu Patienten des MTB Tübingen mit anderen Tumorentitäten.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Patienten bezogen auf bestimmte Einflussfaktoren sollen in einen wissenschaftlichen Kontext gesetzt werden.

Dies sind zum Beispiel der ECOG-Status, aber auch bestimmte Laborwerte zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung.

Die Anpassung des MTB Tübingen mit Blick auf Faktoren, welche sich im Auswertungszeitraum verändert haben, sollen dargelegt und erklärt werden. So soll beispielsweise evaluiert werden, ob sich mit der Zeit häufiger Patienten mit besserem Allgemeinzustand unter den MTB-Vorstellungen befinden oder ob die Evidenzlevel der Therapieempfehlungen mit der Zeit besser wurden.

2 Material und Methoden

Das folgende Kapitel gibt einen Überblick über die verwendeten Daten und Datenquellen. Die Datenanalyse wird beschrieben. Es wird aufgezeigt, wie die Ergebnisinhalte graphisch dargestellt wurden. Insbesondere wird beschrieben, wie der klinische Benefit der MTB-basierten Therapie definiert und berechnet wurde.

2.1 Erhobene Daten

Das Patientenkollektiv umfasst alle Patienten mit der Diagnose eines malignen Melanoms welche im MTB Tübingen des UKT vorgestellt und besprochen wurden und für die das MTB eine schriftliche Konsensempfehlung in Form eines MTB-Briefs formuliert hat. Zusätzliches Einschlusskriterium ist eine dem MTB vorausgegangene molekulargenetische Tumordiagnostik des betreffenden Tumors. Ausgewertet wurden alle Patientenvorstellungen im Zeitraum vom 01.06.2017 bis 31.12.2021. Dieser Erfassungszeitraum wurde im Verlauf der Datenerhebung bis einschließlich 14.10.2022 unter Zustimmung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen erweitert, um ein größeres Patientenkollektiv zu generieren (Ethikvotum 782/2021BO2).

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte manuell durch Analyse der elektronischen Patientenakten in der Patienten- und Arztbriefdatenbank des Universitätsklinikums Tübingen (SAP Patientenmanagement Version PR3/10). Die Erfassung erfolgte patientenbezogen. Dabei handelte es sich beispielsweise um Arztbriefe aus SAP, CT- und MRT-Befunde oder Laborbefunde. Die Daten für die Auswertung wurden mit eingeschränktem Zugriff auf dem Server des UKT gespeichert.

2.2 Externe Datenquellen

Zusätzlich zur elektronischen Patientenakte wurden bei Bedarf weitere Datenquellen herangezogen. Dabei handelte es sich um zusätzliche MTB-Briefe und Sequenzierungsdaten.

2.2.1 Zusätzliche MTB-Briefe

Teilweise waren die MTB-Briefe nicht in der elektronischen Patientenakte in SAP abgelegt. Um diese sichten zu können wurden fehlende MTB-Briefe über einen sicheren Laufwerksordner des UKT in digitaler Form als Auszug der elektronischen MTB-Akte vom Zentrum für Personalisierte Medizin des UKT zur Verfügung gestellt.

2.2.2 Zusätzliche Sequenzierungsdaten

Eine Erhebung der molekulargenetischen Daten der durchgeführten Tumorsequenzierungen war aus der elektronischen Patientenakte des SAP nicht immer vollumfassend möglich, da diese nicht zwingend mit angegeben wurden, zum Beispiel die Angabe der Tumormutationslast. Um diese Datenlücken zu schließen und um die genetischen Veränderungen im Detail nachvollziehen und anschließend analysieren zu können wurde nach Überprüfen des Ethikvotums zur Dissertation die Tumorsequenzierungsdaten für das betreffende Patientenkollektiv durch das Institut für medizinische Genetik und angewandte Genomik des UKT zur Verfügung gestellt. Diese Daten enthielten Informationen zur Tumoridentifikationsnummer des für das NGS verwendeten Gewebes, den Tumorgehalt, die Mutationslast sowie die Kodierung des auffälligen Genabschnittes des betroffenen Chromosoms und des betroffenen Pathways.

2.3 Datenanalyse

Die Auswertung der Rohdaten und Darstellung der Ergebnisse erfolgte in pseudonymisierter Form. Für die Datenerfassung und die statistische Analyse der erhobenen Daten wurde die SPSS-Netzwerklicenz für Studierende der Universität Tübingen genutzt (Version 27 von IBM SPSS Statistics). Um statistische Analysen durchführen zu können wurde ein Datenset erstellt und die erhobenen Daten manuell eingepflegt. Die externen Daten der molekularen Tumoranalysen des Instituts für medizinische Genetik und angewandte Genomik wurden nach ihrer Überführung aus einer Excel-Tabelle in eine SPSS-

Datei durch eine Verknüpfung über die Patientenidentifikationsnummer und der Tumoridentifikationsnummer in das führende SPSS-Datenset eingepflegt.

Die Datenanalyse erfolgte über die Berechnungen von Datums- und Zeitwerten sowie über das Tool deskriptive Statistik. Die Berechnung des Überlebens wurde durch das Kaplan-Meier-Verfahren vorgenommen. Zusätzlich wurden die Mittelwerte und Mediane sowie der p-Wert mit Hilfe des Log-Rank-Test berechnet.

2.4 Grafische Darstellungen

Die Darstellungen wurden über die Funktion der Diagrammerstellung in SPSS erstellt. Zusätzliche Textfelder wurden in den Grafiken mittels PowerPoint ergänzt.

Für einzelne Abbildungen wurde ein Teil der Daten aus der SPSS-Datei in die Statistiksoftware GraphPad Prism Version 8.4.3 importiert, dort gruppiert und die Grafik erstellt. Eine weitere Bearbeitung erfolgte bei Bedarf mit Hilfe des Softwareprogramms Paint 3D von Microsoft und Adobe Photoshop Version CS3.

Alle Abbildungen der Überlebenskurven wurden mit der Statistik-Software Stata® erstellt. Dazu wurden die notwendigen Daten aus dem SPSS-Datenset in Stata® überführt.

2.5 Evaluation des klinischen Benefits

Ausgewertet wurden alle Patienten welche zwischen 01.06.2017 und 14.10.2022 im MTB Tübingen vorstellig wurden und eine MTB-basierte Therapie begonnen haben. Stichtag der Evaluation des klinischen Benefits der MTB-basierten Therapie war der 31.12.2022. Der klinische Nutzen der MTB-basierten Therapie wurde durch radiologische Befundung durch CT- und MRT-Untersuchungen erhoben. Die Bildgebungen wurden im Rahmen eines Staging im Krankheitsverlauf durchgeführt. In der Auswertung wurde das erste und zweite Staging für Patienten mit MTB-basierter Therapie näher betrachtet. Zudem wurde das progressivfreie Überleben (PFS2) als klinischer Ergebnisparameter unter der MTB-basierten Therapie bestimmt. Das PFS2 ist

definiert als Zeit zwischen Start der MTB-basierten Therapie und dem Zeitpunkt des ersten radiologischen Progresses. Zusätzlich wurde das progressivfreie Überleben unter der letzten Therapielinie vor Start der MTB-basierten Therapie bestimmt (PFS1). Ein Vergleich zwischen Vortherapie und MTB-basierte Therapie kann durch das PFS2/PFS1-Verhältnis (PFS2/PFS1 ratio) gezogen werden ([Mock et al., 2019](#)).

Diese Vergleichsgröße findet international Anwendung, um den Erfolg einer molekular zielgerichteten Therapie zu messen. Um die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Studien vergleichen zu können wurde ein Benefit der MTB-basierten Therapie bei einer PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 angenommen.

War zum Stichtag am 31.12.2022 noch keine Bildgebung unter der MTB-basierten Therapie erfolgt, wurde das PFS2 anhand weiterer Kriterien, z.B. Progress in der Sonographie oder des klinischen Progresses bestimmt (Todesdatum oder der Tag der Einleitung von Best Supportive Care). War bis zum Stichtag kein Progress unter MTB-basierter Therapie festzustellen, war dies der Cutoff des PFS2. Das Gesamtüberleben (OS) ist im Rahmen dieser Auswertung, wenn nicht anders angegeben, definiert als Zeitraum zwischen Tag des Therapiestartes der MTB-basierten Therapie und des Sterbedatums beziehungsweise des Stichtages 31.12.2022 für die lebenden Patienten.

Als weitere klinische Kontrollparameter diente die Erhebung der Laborparameter Laktatdehydrogenase (LDH) und S100B. Diese Werte wurden bei Beginn der MTB-basierten Therapie und bei Ende der MTB-basierten Therapie erhoben.

Die Patienten mit Start einer MTB-basierten Therapie brachten unterschiedliche Voraussetzungen für einen klinischen Nutzen der individuellen Therapie mit. Vor diesem Hintergrund wurde das Gesamtüberleben der Patienten nach Start der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit des ECOG-Status zum Zeitpunkt der MTB Erstvorstellung und der Anzahl an systemischer Vortherapien differenziert betrachtet. Zusätzlich wurde die Auswirkung des LDH-Wertes und des S100B-Wertes bei Therapiestart auf das Gesamtüberleben untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Zur Auswertung kamen alle an malignem Melanom erkrankten Patienten der Hautklinik des UKT welche nach einer NGS-Analyse an Gewebematerial des Tumors im MTB Tübingen vorgestellt wurden und für die das MTB eine Konsensempfehlung in Form eines MTB-Briefes formuliert hat. Dies entspricht einem Gesamtkollektiv von 186 Patienten. 88 Personen davon waren weiblichen (47%) und 98 männlichen (53%) Geschlechts.

Das Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des malignen Melanoms betrug im Durchschnitt 55,02 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 15,16$ Jahren. Der Median lag bei 57 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 47 Jahren (25%) und 66 Jahren (75%). Das jüngste Erkrankungsalter lag bei 12 Jahren, das Älteste bei 88 Jahren.

Es wurde der histopathologische Melanom Subtyp bestimmt. Mit einer Häufigkeit von 130 Fällen (69,9%) war das Melanom vom kutanen Typ am häufigsten. Zum kutanen Melanom wurde in dieser Auswertung das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das lentigo maligna Melanom, das okkulte Melanom sowie das spindelzellige Melanom zusammengefasst. Auf das akral lentiginöse Melanom mit 20 Fällen (10,8%) folgte das Aderhautmelanom mit 19 Fällen (10,2%) und schließlich das Schleimhautmelanom mit 17 Fällen (9,1%).

Für 130 Patienten (69,9%) konnte eine histopathologische Stadieneinteilung der Erkrankung gemäß American Joint Commission on Cancer 2016 (AJCC 2016) bei Erstdiagnose nachvollzogen werden, für 56 Patienten (30,1%) konnte diese bei Erstdiagnose aus der digitalen Patientenakte nicht entnommen werden. 16 Patienten befanden sich bei Erstdiagnose des Melanoms im Stadium I (8,6%), 33 Patienten im Stadium II (17,7%), 50 Patienten im Stadium III (26,9%) und 31 Patienten im Stadium IV (16,7%) der Erkrankung.

Der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des malignen Melanoms und der diagnostizierten Fernmetastasierung lag für die Patienten mit Stadium IV bei

Erstvorstellung im MTB bei median 1,78 Jahren (n=169). Bei 60 dieser 169 Patienten wurde eine Fernmetastasierung innerhalb eines Jahres nach der Erstdiagnose festgestellt. Der längste Zeitraum zwischen Erstdiagnose und einer diagnostizierten Fernmetastasierung betrug 33,92 Jahre.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB Tübingen waren die Patienten im Durchschnitt 60,13 Jahre alt mit einer SD von $\pm 14,47$ Jahren. Der Median lag bei 60,5 Jahren mit einem Interquartilsabstand von 52 Jahren (25%) und 70 Jahren (75%). Der jüngste beim MTB vorgestellte Patient war 13 Jahre alt, der Älteste 91 Jahre.

Bei der ersten MTB-Vorstellung befanden sich mit 169 von 186 Patienten eine überwiegende Mehrheit im fernmetastasierten Krankheitsstadium IV, das entspricht einem Anteil von 90,9%. 17 Patienten (9,1%) befanden sich im Stadium III der Erkrankung. Davon wurden zwei Patienten im Stadium IIIA, fünf Patienten im Stadium IIIB und zehn Patienten im Stadium IIIC vorgestellt.

Zum Ende der Datenerhebung waren 89 der 186 Patienten verstorben. 97 Patienten waren am Leben. Bei drei dieser 97 Patienten bestand zu diesem Zeitpunkt ein Lost to follow-up.

3.2 Molekulare Tumoranalyse mittels NGS

Um eine mögliche Therapieempfehlung auf molekularer Basis in Form einer personalisierten Tumorthherapie aussprechen zu können wurde bei den im MTB erstvorgestellten Patienten eine molekulare Analyse des Tumorgewebes durchgeführt. Dabei wurde die Methode des NGS angewandt. Mittels Panel-Sequenzierungen wurden mehrere hundert ausgewählte Gene auf potenziell therapierelevante Veränderung untersucht.

Um das Alter des verwendeten Gewebes für das NGS zu bestimmen wurde der Zeitraum zwischen der Probeentnahme des verwendeten Materials und der Erstvorstellung im MTB bestimmt. Bei 71 Patienten lag die Entnahme des analysierten Tumorgewebes nicht länger als drei Monate vor MTB-Vorstellung zurück. Vier bis 12 Monate war das verwendete Gewebe bei 64 der vorgestellten Patienten alt. Bei 28 Patienten lag die Entnahme des

sequenzierten Gewebes zwischen 13 und 24 Monate zurück. Für 23 Patienten betrug der Zeitraum zwischen der Entnahme des für das NGS verwendete Gewebe und der MTB-Vorstellung über zwei Jahre. Der Zeitraum für das älteste Material für die Tumorsequenzierung konnte bei einem Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom festgestellt werden, die Entnahme lag hier bei Erstvorstellung im MTB über sieben Jahre zurück (91 Monate).

Bei einer Mehrheit von 158 Patienten wurde das Gewebe für die Tumorsequenzierung aus einer Metastase gewonnen, das entspricht 84,9% aller Entnahmen. Bei 28 Patienten wurde die Probe aus Material des Primärtumors gewonnen (15,1%). Abbildung 1 bildet die Anzahl und den Ursprung, sowie das Jahr der Gewebeentnahme für das NGS ab.

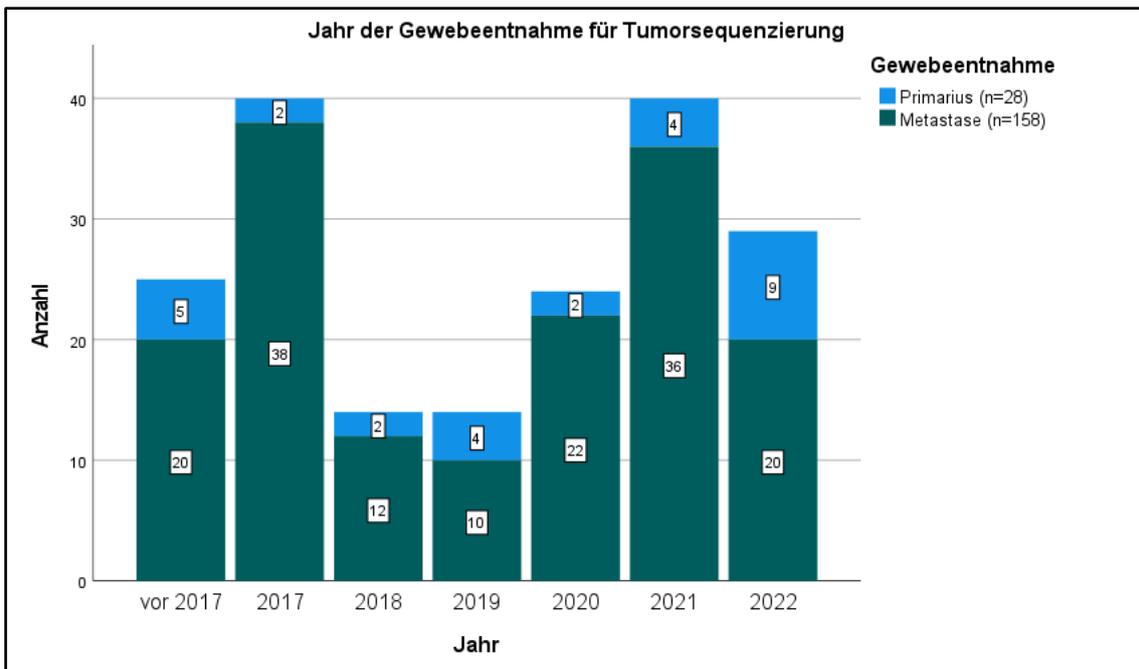


Abbildung 1: Jahr und Ursprung der verwendeten Gewebeentnahme für das NGS im Rahmen des MTB Tübingen

Bei allen Patienten wurde der TMB bestimmt. 98 Patienten hatten in der Tumorpanelsequenzierung eine mittlere Tumormutationslast (52,7%). 63 Patienten hatten in der Analyse niedrige TMB-Werte (33,9%) und 20 Patienten hohe TMB-Werte (10,8%).

Drei Gene wurden im Rahmen der Dissertation auf den Wildtyp oder auf das Vorliegen einer potenziell relevanten somatischen Veränderung erfasst. (1) Das

KIT-Gen (Chromosom 4), (2) das BRAF-Gen (Chromosom 7) und (3) das NRAS-Gen (Chromosom 1).

Der Wildtyp für alle drei Gene KIT, BRAF und NRAS lag bei 59 Patienten vor, das entspricht 31,7% aller Patienten. 60 Patienten wiesen eine BRAF-Mutation auf (32,2%) und 70 Patienten eine NRAS-Mutation (37,6%). Für 5 Patienten konnte eine KIT-Mutation detektiert werden (2,7%). Insgesamt 8 Patienten zeigten gleichzeitig Veränderungen in den Genen BRAF und NRAS in Form einer Mutation. Bei allen Patienten mit einer KIT-Mutation lagen keine weiteren Mutationen in BRAF und/ oder NRAS vor.

3.3 Gründe der Erstvorstellung im MTB

Die erste MTB-Vorstellung eines Patienten des ausgewerteten Patientenkollektivs fand am 12.06.2017 statt, die letzte Erhobene am 14.10.2022. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anzahl an MTB-Erstvorstellungen von 2017 bis 2022.

Tabelle 1: Jahr und Anzahl der Erstvorstellungen im MTB

Jahr der Erstvorstellung	Anzahl Vorstellungen	Anteil an Gesamtvorstellungen in %
2017	48	25,8%
2018	15	8,1%
2019	6	3,2%
2020	14	7,5%
2021	39	21,0%
2022	64	34,4%

Im Wesentlichen lassen sich die Patienten mit Erstvorstellung in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Vorstellungsgründen einteilen. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht der Vorstellungsgründe im MTB.

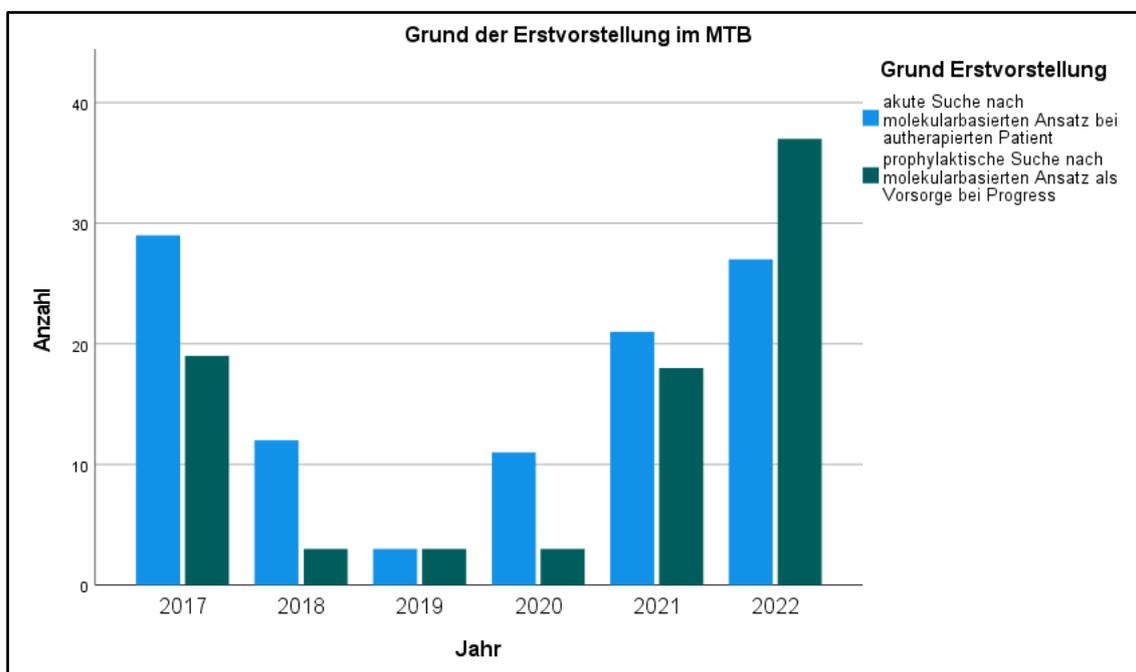


Abbildung 2: Gründe für die Erstvorstellung im MTB (akut vs. prophylaktisch)

Eine Gruppe umfasst Patienten mit der prophylaktischen Suche nach einem molekularbasierten Therapieansatz als Vorsorge für einen weiteren Krankheitsprogress, um eine Therapieoption ggf. zügig anbieten und umsetzen zu können. Für dieses Kollektiv standen zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung entweder weitere Therapien im In-label Use als Option der Krankheitsbehandlung zur Verfügung oder die Patienten zeigten in den Krankheitskontrollen zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung ein Therapieansprechen beziehungsweise einen stabilen Krankheitsverlauf unter der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Therapie und führten diese weiter fort oder waren in Therapiepause.

Die zweite Gruppe besteht aus Patienten mit einer akuten Suche nach einem molekularbasierten Ansatz für eine zielgerichtete Therapie. Diese Patienten galten zum Zeitpunkt der Vorstellung als atherapiert bei ausgeschöpften Therapieoptionen im In-label Use und raschem Krankheitsprogress.

Von 186 insgesamt erstvorgestellten Patienten galten 103 Personen (55,4%) als austerapiert mit akuter Suche nach einem molekularbasierten Ansatz. Von diesen 103 Patienten standen 64 Personen unter einem besonders hohen Therapiedruck. 83 Personen (44,6%) wurden aus Vorsorge für einen weiteren Krankheitsprogress vorgestellt.

3.4 Allgemeinzustand bei Erstvorstellung im MTB

Um den physischen Zustand der vorgestellten Patienten einordnen zu können wurde eine Einteilung durch den Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Status) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB vorgenommen. Mit Hilfe dieser Klassifizierung kann eine Aussage über den bestehenden Krankheitszustand eines Patienten getroffen werden. Darüber hinaus kann über den ECOG-Status prospektiv eine Einschätzung über die Durchführbarkeit geplanter Therapien und ihre Verträglichkeit vorgenommen werden. Der ECOG-Status wurde den MTB-Briefen entnommen. War der Status nicht vermerkt wurde dieser durch Sichtung der Patientenakte und dem Patientenprofil geschätzt. In Tabelle 18 auf Seite 113 werden die Kategorien ausführlich erklärt.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Performance-Status der vorgestellten Patienten. Mit einer Anzahl von 86 waren Patienten mit einem ECOG-Status 2 führend, gefolgt von 58 Patienten mit ECOG-Status 1 sowie 18 Patienten mit einem ECOG-Status 3. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung verstorben (ECOG 5).

Tabelle 2: ECOG-Status bei Erstvorstellung im MTB Tübingen

ECOG-Status bei Erstvorstellung	Anzahl Patienten (n=186)	%
ECOG 0	14	7,5
ECOG 1	58	31,2
ECOG 2	86	46,2
ECOG 3	18	9,7
ECOG 4	8	4,3
ECOG 5	2	1,1

Wie in Abbildung 3 ersichtlich hatten in der Frühphase der MTB-Vorstellungen eine Mehrheit der vorgestellten Patienten einen ECOG-Status 2 oder schlechter (ECOG 2-5), 2017 lag deren Anteil bei 83,3%, 2018 sogar bei 93,3%. Im Jahr 2019 lag der Anteil Patienten mit ECOG 2 bei 33,3%. Im Jahr 2021 hatten bereits über die Hälfte der Patienten einen ECOG-Status 0 (5,1%) bis 1 (53,8%). Mit einem Anteil von 15,6% war der Anteil Patienten mit einem ECOG-Status 0 im Jahr 2022 am höchsten.

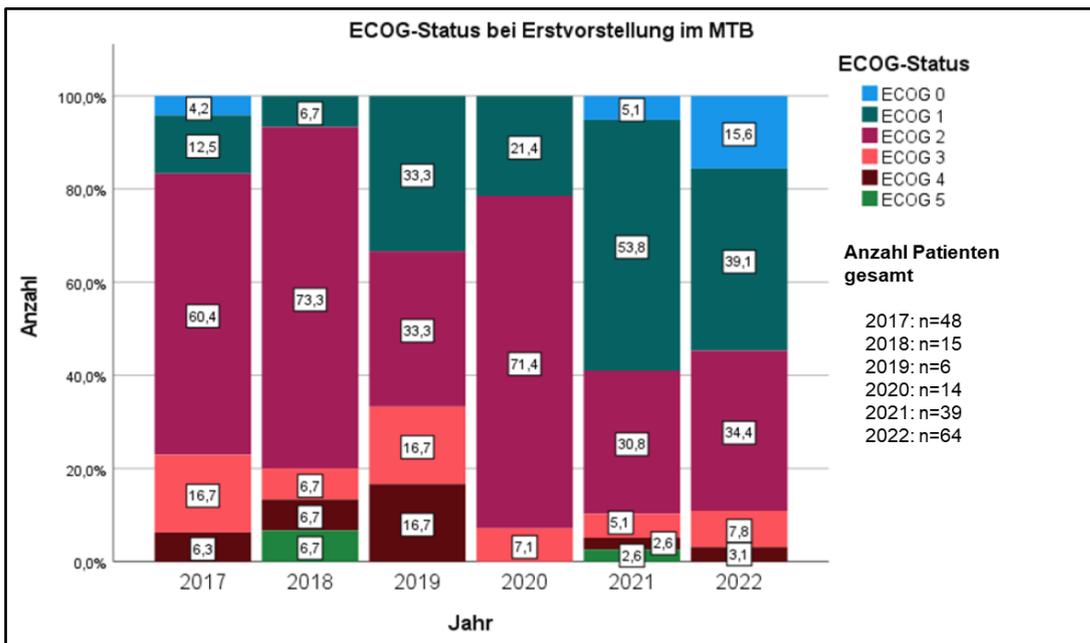


Abbildung 3: ECOG Performance-Status bei Erstvorstellung im MTB anteilig in [%]

3.5 Anzahl und Art systemischer Vortherapien

Für das gesamte Patientenkollektiv wurde die Anzahl und die Art der systemischen Therapien vor der Erstvorstellung im MTB und somit vor der möglichen Umsetzung einer MTB-basierten Therapie erfasst. Dabei gilt als Vortherapie eine in sich abgeschlossene Therapielinie eines Wirkstoffes oder einer Wirkstoffkombination. Von 186 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB neun Patienten (4,8%) noch keine Systemtherapie bezogen auf das maligne Melanom erhalten. Von diesen neun Patienten ohne systemische Vortherapie befanden sich drei Patienten im Stadium IIIB und vier Patienten im Stadium IV. In dieser Gruppe befindet sich zudem der, zum

Zeitpunkt der MTB-Vorstellung, mit 13 Jahren jüngste Patient des Gesamtkollektivs (Stadium IIIB). 107 Patienten (57,6%) hatten eine bis zwei Vortherapien erhalten. 59 Patienten (31,7%) hatten drei bis vier Vortherapien. Über vier Vortherapien konnten 11 Patienten (5,9%) vorweisen. Die maximale Anzahl an Vortherapien betrug acht Therapielinien bei jeweils zwei Patienten. Um einen Eindruck der systemischen Vortherapien zu bekommen, wird in der folgenden Tabelle 3 einer der Patienten mit acht (Patient A) mit der chronologischen Abfolge der systemischen Vortherapien und deren Art, Wirkstoffe sowie Best Response dargestellt. Der Best Response wurde durch radiologische Bildgebung erfasst.

Tabelle 3: Patient A mit Anzahl, Art, Wirkstoff und Best Response der systemischen Vortherapien zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB

Patient A zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung			
Abfolge der Therapielinien	Art	Wirkstoffe	Best Response
1.	MAP-Kinase-Inhibitoren	Dabrafenib und Trametinib	progressive disease
2.	Immuncheckpoint-Inhibitoren	Pembrolizumab	progressive disease
3.	Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab und Nivolumab	progressive disease
4.	MAP-Kinase-Inhibitoren	Dabrafenib und Trametinib	partial response
5.	MAP-Kinase-Inhibitoren	Encorafenib und Binimetinib	progressive disease
6.	MAP-Kinase-Inhibitoren	Dabrafenib und Trametinib	partial response
7.	Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab und Nivolumab	progressive disease
8.	Polychemotherapie	Carboplatin und Paclitaxel	partial response

Die Arten aller umgesetzten Vortherapien wurden im Rahmen der Auswertung für alle Patienten in drei Wirkstoffgruppen zusammengefasst. Diese waren (1) die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren, (2) MAP-Kinase-Inhibitoren sowie (3) die Durchführung einer Chemotherapie. Für das gesamte Patientenkollektiv wurde erfasst, ob eine dieser Therapielinien mindestens einmal verabreicht wurde.

166 von 177 Patienten mit Vortherapie hatten mindestens einmal eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Bei 43 Patienten wurde mindestens einmal eine Therapie mit einem MAP-Kinase-Inhibitor verabreicht. Eine Chemotherapie erhielten 47 Patienten mindestens einmal.

36 Patienten hatten vor der Erstvorstellung im MTB sowohl mindestens einmal eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren als auch mindestens einmalig MAP-Kinase Inhibitoren erhalten.

Insgesamt neun Patienten hatten vor MTB-Vorstellung mindestens einmal eine Therapie mittels eines Immuncheckpoint-Inhibitors, eines MAP-Kinase-Inhibitors und einer Chemotherapie erhalten.

Eine ausschließliche Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren hatten 93 der 166 Patienten, welche einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten hatten. Die Anzahl Patienten welche ausschließlich einen MAP-Kinase-Inhibitor hatten betrug 7 von 43 Patienten mit einer Behandlung durch MAP-Kinase-inhibitoren.

Eine Vortherapie ausschließlich durch Chemotherapie hatte ein Patient von 47 Patienten mit mindestens einmaliger Chemotherapie erhalten.

Fünf Patienten erhielten eine weitere Art der Systemtherapie, dazu gehört (1) die Gabe eines bispezifischen T-Zell Antikörpers und (2) die Verabreichung einer nicht näher bezeichneten Studientherapie.

Zwei Patienten wurden mit einem bispezifischen T-Zell Antikörper behandelt. Davon wurde bei einem dieser Patienten diese Therapie als erste und einzige Therapielinie vor MTB-Vorstellung verabreicht.

Drei Patienten erhielten eine Studientherapie. Bei zwei dieser Patienten war diese Therapie die erste und einzige Therapielinie vor MTB-Vorstellung.

3.6 Empfehlungen des MTB Tübingen

Für alle erstvorgestellten Patienten im MTB des UKT wurde eine Konsensempfehlung in Form eines MTB-Briefes formuliert. Teil dieser Empfehlung ist neben der Empfehlung zur Systemtherapie ggf. auch eine Empfehlung zur weiteren ergänzenden Diagnostik, oder ggf. eine gänzlich neue NGS-Analyse. Zudem wurden diverse sonstige Empfehlungen ausgesprochen, welche im Verlauf dargestellt werden.

3.6.1 Empfehlung zur Systemtherapie

Anhand der molekulargenetischen Befunde aus der vorausgegangenen Tumorsequenzierung wurden eine Empfehlung zur molekular zielgerichteten Therapie ausgesprochen. Gab es mehr als eine Therapieoption, zum Beispiel bei mehreren Auffälligkeiten im Rahmen der molekulargenetischen Analyse, wurden die Therapieempfehlungen in Bezug auf das Evidenz-Level priorisiert (Priorität 1, Priorität 2, etc.). Im Rahmen der Dissertation werden die ersten drei Therapieprioritäten der MTB-Empfehlungen näher betrachtet.

3.6.2 Empfehlung mit erster Priorität

Von 186 Patienten konnte bei 42 Patienten durch die molekulargenetische Analyse des Tumorgewebes bei Erstvorstellung im MTB keine Rationale für einen molekularen zielgerichteten Ansatz für eine Systemtherapie formuliert und somit keine Therapie empfohlen werden. Das entspricht 22,6 % des gesamten Kollektivs, für welches eine Konsensempfehlung des MTB in Form eines MTB-Briefes ausgesprochen wurde. Zehn der Patienten ohne Rationale im ersten MTB wurden, nach weiterer Diagnostik oder erneuter NGS-Analyse an anderem Tumorgewebe des Melanoms, nochmals auf dem MTB vorgestellt, um doch noch einen Ansatz für eine zielgerichtete Therapie zu finden.

3.6.2.1 Art der empfohlenen Systemtherapie

Für 144 von 186 Patienten konnte das MTB anhand der Ergebnisse der vorausgegangenen Tumorsequenzierung eine Systemtherapie empfehlen

(77,4%). Zu diesen Systemtherapien gehörten Wirkstoffe im Off-Label-Use, aber auch Therapieoptionen im In-Label-Use bei entsprechend stützendem molekulargenetischen Befund.

Wie in Abbildung 4 ersichtlich empfahl das MTB für 50 Patienten die Gabe von MAP-Kinase-Inhibitoren (26,9%) und für 41 Patienten die Gabe einer kombinierten Immuntherapie (22%). Die Verabreichung eines bispezifischen T-Zell Antikörpers wurde für 15 Patienten empfohlen, das entspricht 8,1% aller MTB-Empfehlungen. Eine Chemotherapie empfahl das MTB für drei Patienten (1,6%) und die Gabe eines mTOR-Inhibitors für einen Patienten (0,5%). Für 34 Patienten (18,3%) wurden die übrigen empfohlenen Systemtherapie unter „sonstige Tumorthera­pien“ zusammengefasst.

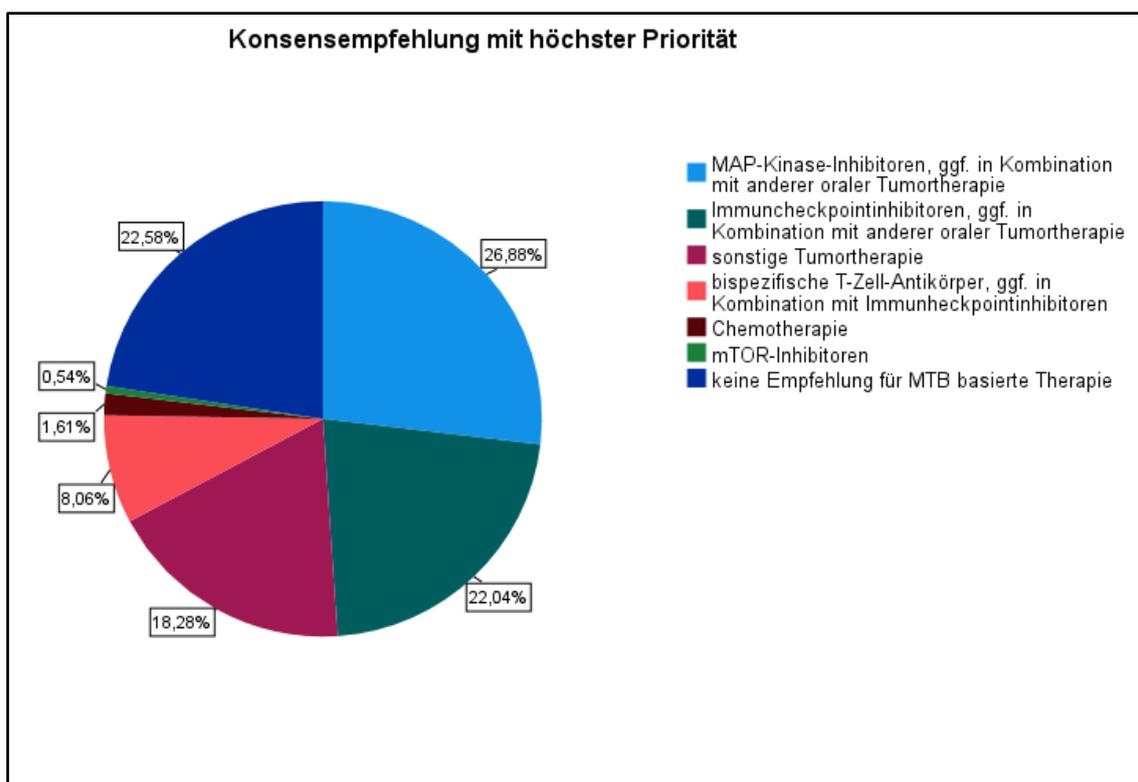


Abbildung 4: Art der empfohlenen Systemtherapie mit höchster Priorität bei Erstvorstellung im MTB in [%]

3.6.2.2 Wirkstoffe der empfohlenen Systemtherapie

Bei 133 Patienten formulierte das MTB eine Empfehlung zur Gabe eines bestimmten Wirkstoffes. Bei 11 Patienten wurde keine explizite Empfehlung für einen bestimmten Wirkstoff formuliert. In Abhängigkeit der Evidenz oder bestimmter molekularen Vorbefunde lies das MTB die Wahl zwischen zwei in Frage kommenden Therapiewirkstoffen als Monotherapie zu, oder empfahl eine Kombinationstherapie aus zwei Wirkstoffen. In zwei Fällen empfahl das MTB beispielsweise eine Trippeltherapie. Das MTB lies den behandelnden Personen offen, die molekular zielgerichtete Therapie mit einer weiteren Therapiemodalität in In-label Use, beispielsweise ein Strahlen, Chemo- oder Immuntherapie, zu kombinieren. Lag keine Wirkstoffempfehlung vor wird dies in Tabelle 4 als „Nicht näher bezeichnet“ dokumentiert. Die Wirkstoffe aus „sonstige Tumorthérapien“ werden gesondert dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht über die Art der empfohlenen Systemtherapie und ihre Wirkstoffe sowie Anzahl Empfehlungen.

Empfohlene Therapie	Wirkstoffe	Anzahl Empfehlungen
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Pembrolizumab + Lenvatinib	20
	Pembrolizumab + Imatinib	1
	Pembrolizumab	1
	Ipilimumab + Nivolumab	10
	Nivolumab + Palbociclib	1
	Nivolumab	1
	Nicht näher bezeichnet	7
MAP-Kinase Inhibitoren	Binimetinib + Ribociclib	28
	Binimetinib + Encorafenib	1
	Binimetinib + Encorafenib + Palbociclib	2
	Binimetinib	1
	Dabrafenib + Trametinib	13
	Trametinib	2
	Nicht näher bezeichnet	3
Bispezifischer T-Zell Antikörper	Tebentafusp	15
Chemotherapie	Temozolomid	1
	Carboplatin + Paclitaxel	2
mTOR-Inhibitor	Nicht näher bezeichnet	1
Sonstige Tumorthherapie	siehe Abbildung 5	31

Abbildung 5 bietet eine Übersicht über 31 Therapievorschlage welche unter der Gruppe „sonstige Tumorthapien“ zusammengefasst wurden. Bei insgesamt 31 Therapieempfehlungen wurde die Gabe von 23 verschiedenen Therapiewirkstoffen empfohlen. Darunter waren die Empfehlungen einer Monotherapie ebenso vertreten wie die einer Kombinationstherapie. Auch die

Auswahl aus mehreren Wirkstoffen wurden optional vorgeschlagen. Bei drei Therapieempfehlungen wurde der Wirkstoff nicht näher bezeichnet.

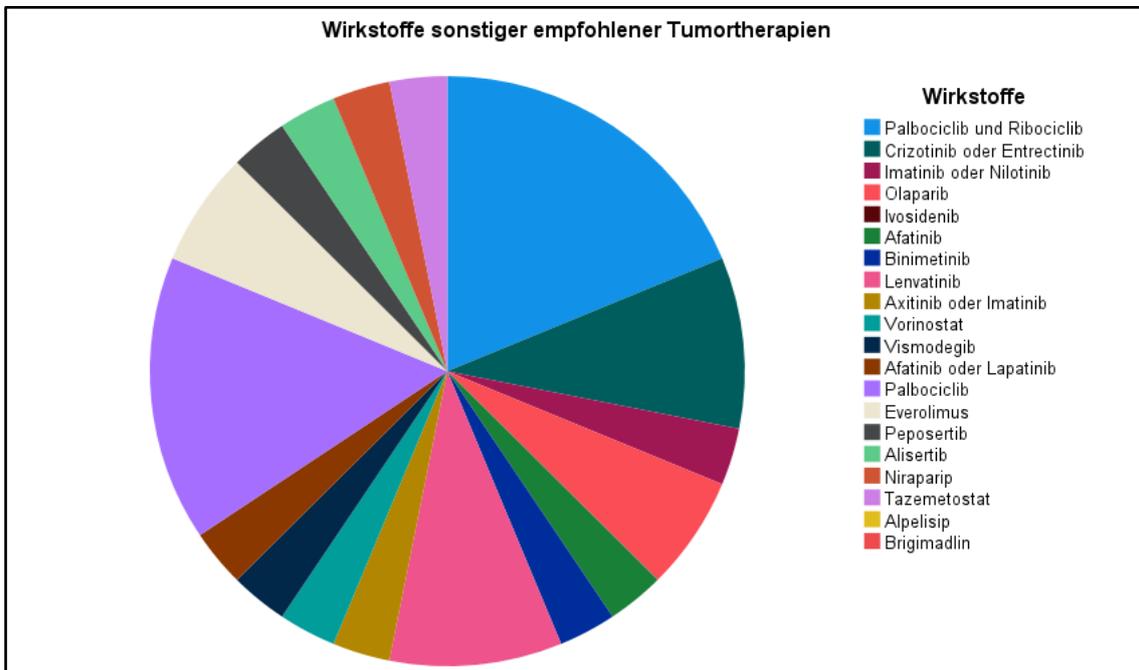


Abbildung 5: Wirkstoffe der empfohlenen sonstigen Tumorthérapien mit höchster Priorität (n=31)

3.6.2.3 Evidenzlevel der empfohlenen Therapie

Die Zentren für personalisierte Medizin haben in einer Fachkonzeption für die Einordnung der Evidenz der empfohlenen Systemtherapien eine Tabelle mit einer eigenen Form der Einteilung erstellt (vgl. Tabelle 17 auf Seite 111/112)

Eine Übersicht über die Verteilung der Evidenzlevel der empfohlenen Systemtherapien gibt Abbildung 6.

Bei 70 Therapieempfehlungen mit höchster Priorität zur Umsetzung wurde mit m1A das höchste Evidenzlevel ausgesprochen. Die niedrigste Evidenz m4 wurde bei einer Therapieempfehlung angegeben. Bei 12 Patienten wurde das Evidenzlevel der Therapieempfehlung nicht näher bezeichnet. Für einen Patienten wurde die empfohlene Therapieoption mit dem Verweis auf klinische Studiendaten begründet.

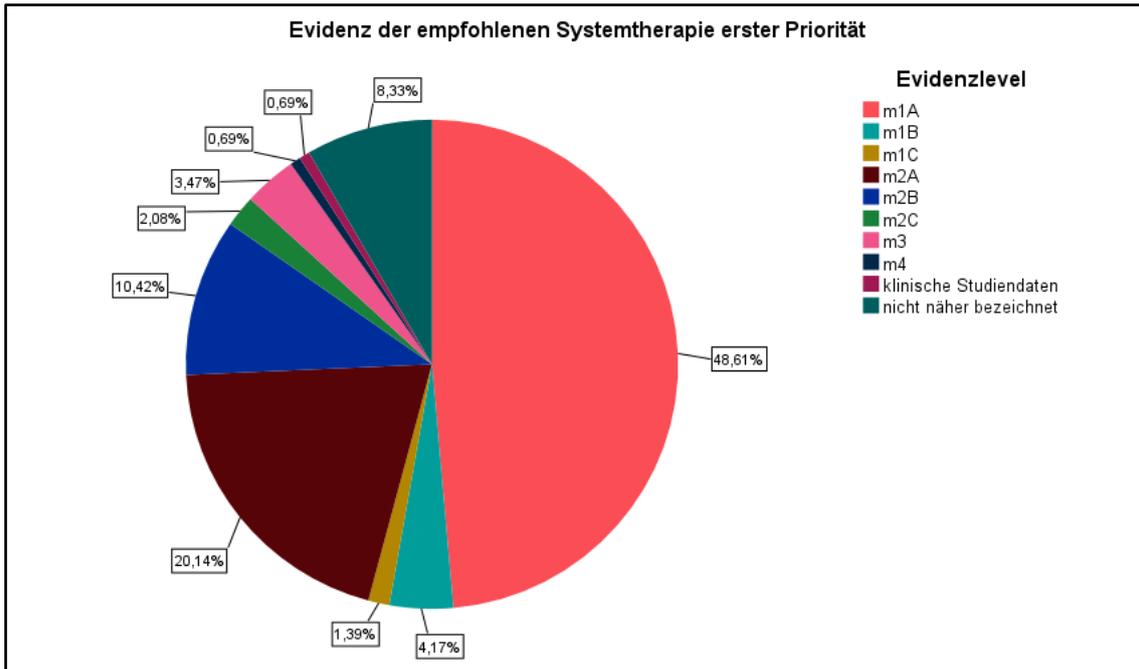


Abbildung 6: Evidenzlevel aller empfohlenen Systemtherapien mit höchster Priorität anteilig in [%]

3.6.2.4 Empfehlungen mit zweiter und dritter Priorität

Von 144 Patienten mit einer Therapieempfehlung der Priorität 1 wurde für 69 Patienten eine weitere Therapieoption mit Priorität 2 formuliert und davon bei 23 Patienten eine Therapieoption mit Priorität 3.

Tabelle 5: Art der vom MTB empfohlenen Systemtherapie mit zweiter und dritter Priorität

Art der empfohlenen Therapie	Priorität 2 (n=69)	Priorität 3 (n=23)
Immuncheckpoint Inhibitoren	30	15
MAP-Kinase Inhibitoren	16	2
Sonstige Tumorthherapie	16	6
Bispezifische T-Zell Antikörper	4	0
mTOR-Inhibitoren	3	0

3.7 Weitere Empfehlungen und deren Umsetzung

Im Folgenden werden drei Punkte zur weiteren Empfehlung des MTB aufgezeigt.

3.7.1 *Zusätzliche Diagnostik*

Neben einer Systemtherapie wurden durch das MTB bei Bedarf weitere zusätzliche Empfehlungen formuliert. So rät das MTB unter Umständen zur weiteren Diagnostik, beispielsweise zu immunhistochemischen Untersuchungen bestimmter Signalwege, um die formulierte Therapieempfehlung zu stützen. Exemplarisch wurde beispielsweise die immunhistochemische Untersuchung des CDK 4/6-Signalwegs bei detektierter CDKN2A-Mutation empfohlen. Weitere Empfehlungen dieser Art sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst. Diese Empfehlungen wurden nach MTB-Vorstellung mehrheitlich umgesetzt.

Tabelle 6: Empfehlungen zur weiteren Diagnostik durch das MTB und ihre Umsetzung

Art der empfohlenen Diagnostik	Anzahl	Umsetzung	
		ja	nein
Immunhistochemische Prüfung PTG2-Amplifikation	1	1	
immunhistochemische Analyse EGF-Rezeptor	1	1	
immunhistochemische Validierung AXL-Expression	2	1	1
immunhistochemische Analyse B2M-Expression	1		1
Immunhistochemie Überprüfung MYC-Amplifikation	1	1	
immunhistochemische Analyse des DDR-Signalwegs	2	2	
immunhistochemische Untersuchung der ATM-Expression	3	2	1
ergänzende immunhistochemische Analyse der FGFR-Downstream Targets (FGFR-Panel)	4	4	
CDK 4/6 Panel sowie FGFR-Panel	9	8	1
immunhistochemische Färbung CDK 4/6-Panel	39	36	3
mTOR-Panel	7	7	
Archer Fusionspanel	2	1	1
BAP1- Färbung durch Pathologie	3	3	
MET-Färbung	2	2	
NOTCH-Färbung	1		1

3.7.2 Erneute NGS-Analyse

Bei 15 vorgestellten Patienten formulierte das MTB die Empfehlung zur erneuten NGS-Diagnostik. Für sechs Patienten empfahl das MTB eine Re-Biopsie mit aktuellem Tumorgewebe sollte ein Krankheitsprogress erfolgen. Bei drei Patienten zeigte das verwendete Probenmaterial eine hohe Heterogenität auf, die Tumorpanelsequenzierung verlor dabei an Validität. Bei fünf Patienten wies das MTB auf eine grundsätzlich schlechte Probenqualität hin. Bei zehn Patienten wurde das verwendete Gewebe als zu alt bemängelt. Eine Angabe ab wann Probengewebe als zu alt gilt gab es dabei nicht. Das Älteste verwendete Probenmaterial war indes über sieben Jahre alt. Im Median lag das Alter des als zu alt angesehenen Gewebes bei 3,7 Jahren. Bei einem Patienten wurde auf einen niedrigen Tumorgehalt der Probe hingewiesen. Die Empfehlung zur erneuten NGS-Diagnostik wurde bei sechs von 15 Patienten umgesetzt. Davon führten schließlich die Ergebnisse einer Tumorsequenzierungen an aktuellem Probenmaterial bei einem Patienten zu einer Wiedervorstellung im MTB und schließlich zu einer Therapieempfehlung mit anschließender Therapieumsetzung.

3.7.3 Weitere Empfehlungen

Für 19 der 186 gesamtvorgestellten Patienten wurden weitere patientenspezifische Empfehlungen ausgesprochen. Bei einem Patienten sprach das MTB die Empfehlung zu einer onkolytischen Immuntherapie durch eine Tumorstanzinierung mittels Talimogen-Laherparepvec aus, welche anschließend auch umgesetzt wurde.

Für 14 Patienten formulierte das MTB die Empfehlung, die Möglichkeit eines Studieneinschlusses zu prüfen. Dies wurde bei sieben Patienten umgesetzt. Bei vier dieser Patienten war nach Prüfung die Teilnahme an einer Studientherapie möglich, drei Patienten erfüllten nicht die Kriterien, um an einer Studientherapie teilzunehmen.

Eine humangenetische Beratung aufgrund der Ergebnisse der NGS-Analyse legte das MTB für vier Patienten nahe. Bei drei Patienten konnte die Beratung nachvollzogen werden. Im Rahmen der humangenetischen Beratung wurde bei

zwei dieser vier Patienten festgestellt, dass die genetischen Veränderungen eine Bedeutung für die weitere Familie haben.

3.8 Nicht-Umsetzung der vom MTB empfohlenen Systemtherapie

Von 144 Patienten mit einer Empfehlung zur MTB-basierten Systemtherapie wurde diese bei 104 Patienten (72,2%) bis zum Ende der Datenerhebung nicht umgesetzt. Davon waren bis zu diesem Stichtag 41 Patienten verstorben, sie hatten also niemals eine MTB-basierte Therapie erhalten. Bei 19 dieser 41 Patienten war das Versterben der Grund, warum keine MTB-Therapie im Anschluss an die MTB-Vorstellung umgesetzt wurde.

Bei 36 Patienten wurde die zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung laufende Systemtherapie fortgesetzt (in Abbildung 7 dunkelblau). Zehn Patienten mit einem Aufschub der Therapieoption des MTB waren zum Ende der Datenerhebung verstorben, ohne dass die MTB-basierte Therapie umgesetzt wurde.

Eine Umsetzung mit einer Leitlinientherapie im In-label Use anstatt der MTB-basierten Therapie erfolgte bei 18 Patienten. Diese setzten sich aus der Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren (n=11), MAP-Kinase Inhibitoren (n=1) und Chemotherapie (n=6) zusammen. Sieben Patienten waren bei Ende der Datenerhebung aus dieser Gruppe verstorben, ohne eine MTB-basierte Therapie erhalten zu haben.

Bei sechs Patienten erfolgte keine Therapieumsetzung aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes. Zum Erhebungsende der Daten waren drei dieser sechs Patienten verstorben, die anderen drei Patienten befanden sich in Best Supportive Care.

Vier Patienten lehnten die Umsetzung der MTB-basierten Therapie trotz ausgeschöpfter Therapieoptionen bei einem ECOG-Status zwischen 1 und 2 bei MTB-Vorstellung ab. Diese Patienten waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB zwischen 66 und 88 Jahre alt. Von diesen vier Patienten war ein Patient bei Ende der Datenerhebung verstorben.

Eine Studientherapie wurde bei drei Patienten an Stelle der MTB-basierten Therapie umgesetzt. Bei zwei dieser Patienten hatte das MTB die Prüfung zur Teilnahme an einer Studie, zusätzlich zur MTB-basierten Therapie, explizit empfohlen. Von den drei Patienten mit Umsetzung einer Studientherapie war ein Patient zum Ende der Datenerhebung verstorben, ohne eine MTB-basierte Therapie erhalten zu haben.

Bei sechs Patienten wurde nach Vorstellung primär eine Therapiepause durchgeführt und daher keine MTB-basierte eingeleitet. Bei zwei Patienten konnten zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung eine radiologische Komplettremission (complete remission) der Metastasen diagnostiziert werden. Drei weitere Patienten zeigten einen stabilen Verlauf (stable disease). Ein Patient ging in Therapiepause bei zuletzt Krankheitsstadium IIB zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung, mit no evidence of disease (NED). Alle sechs Patienten mit Therapiepause waren zum Ende der Datenerhebung am Leben. Davon waren fünf Patienten wieder unter einer Systemtherapie im in-Label Use (nicht MTB-basiert), ein Patient war weiterhin tumorfrei ohne Systemtherapie.

Somit waren 57 Patienten zum Ende der Datenerhebung am Leben, für welche noch die Option einer zukünftigen Umsetzung der MTB-basierten Therapie bestand.

Für acht Patienten mit Therapieempfehlung durch das MTB konnte eine Umsetzung ja/nein bei Kontaktabbruch und externer Weiterbehandlung nicht nachvollzogen werden (Lost to follow-up).

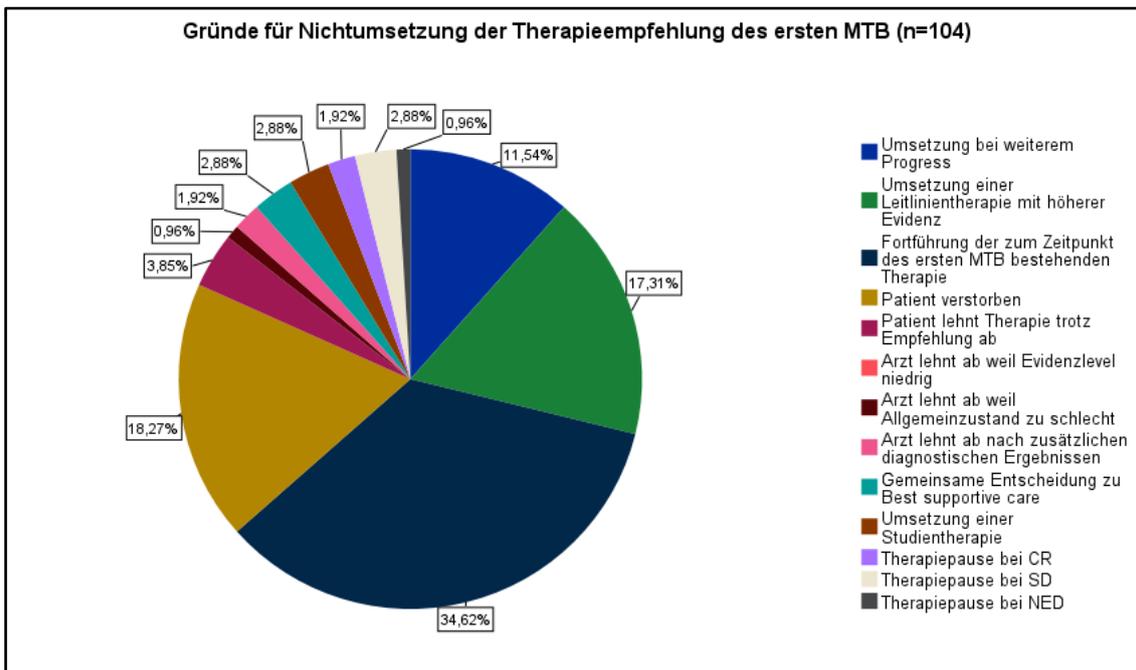


Abbildung 7: Gründe, warum eine MTB-basierte Therapieempfehlung nicht umgesetzt oder aufgeschoben wurde in [%]

3.9 Umsetzung der vom MTB empfohlenen Systemtherapie

Bei 32 Patienten wurde die MTB-basierte Systemtherapie bis zum Stichtag der Datenerhebung umgesetzt. Das entspricht 22,2% aller Patienten, die eine Empfehlung zur molekular zielgerichteten Therapie bei Erstvorstellung im MTB erhalten hatten (n=144) und 17,2% des Gesamtkollektives (n=186).

Zum Ende der Datenerhebung waren 20 der 32 Patienten, die eine MTB-basierte Therapie erhalten hatten, verstorben. Neun Patienten waren zu diesem Zeitpunkt weiterhin in der Hautklinik des UKT in Behandlung. Ein Patient befand sich in Best Supportive Care. In einer Behandlung in einem externen Haus befand sich ein Patient. Zu einem weiteren Patienten bestand zu diesem Zeitpunkt kein Kontakt mehr (Lost to follow-up).

Von den 32 Patienten mit Therapieumsetzung waren 16 weiblichen und 16 männlichen Geschlechts. Das Alter der Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie betrug median 56 Jahre. Der jüngste Patient war 27 Jahre alt, der älteste Patient 83 Jahre.

22 Patienten waren am Melanom vom kutanen Typ erkrankt, gefolgt vom Melanom des akral lentiginösen Typs (n=5), des Schleimhautmelanoms (n=3) und des Aderhautmelanoms (n=2).

Eine Mehrheit von 28 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Therapiestarts Fernmetastasen (Stadium IV). Ein Patient befand sich bei Therapiestart im Stadium IIIB und drei Patienten im Stadium IIIC der Erkrankung.

3.9.1 ECOG-Status bei Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie

Der Allgemeinzustand der Patienten mit MTB-basierter Therapie wurde bei MTB-Vorstellung erfasst. Im ECOG-Status 0 und 4 befanden sich keine Patienten. Einen ECOG-Status von 1 hatten neun Patienten, einen Status von 2 wiesen 19 Patienten auf. Vier Patienten hatten einen ECOG-Status von 3. Tabelle 7 setzt die Verteilung der ECOG-Status bei Erstvorstellung und bei Patienten mit Therapieumsetzung ins Verhältnis.

Tabelle 7: Übersicht über die Verteilung des ECOG-Status bei Erstvorstellung und bei Patienten mit Therapieumsetzung

ECOG-Status bei Erstvorstellung MTB	Anzahl Patienten ges. (n=186)	Anzahl Patienten mit Therapieumsetzung (n=32)
ECOG 0	14	0
ECOG 1	58	9
ECOG 2	86	19
ECOG 3	18	4
ECOG 4	8	0
ECOG 5	2	0

3.9.2 Anzahl Vortherapien bei Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie

Ein Patient hatte keine Vortherapie erhalten. 11 Patienten hatten zwischen einer und zwei Vortherapien, drei bis vier Vortherapien hatten 15 Patienten. Über vier Vortherapien hatten vier Patienten erhalten. Die maximale Anzahl an systemischen Vortherapien vor Umsetzung der MTB-basierten Therapie betrug sieben Therapien.

Bei 31 Patienten mit Vortherapie erfolgte bei 18 Patienten die erste verabreichte Systemtherapie nach Diagnosestellung bereits als palliative Behandlungsform, bei 13 Patienten erfolgte die erste Systemtherapie adjuvant.

Im Median wurde die letzte systemische Vortherapie vor Umsetzung der MTB-basierten Therapie 3,7 Jahre nach der Erstdiagnose des malignen Melanoms gestartet. Der kürzeste Zeitraum betrug dabei 33 Tage zwischen Erstdiagnose und Start der letzten Vortherapie. Der längste Zeitraum betrug 14,1 Jahre.

Zum Zeitpunkt des Therapiestarts der letzten Vortherapie hatten 26 Patienten Fernmetastasen. Im Median betrug die Zeit zwischen der ersten Fernmetastasierung und dem Start der letzten Vortherapie 5,3 Monate. Bei sechs Patienten wurde die letzte Vortherapie innerhalb eines Monats nach Krankheitseintritt in das Stadium IV gestartet. Am längsten betrug die Zeit bei einem Patienten zwischen Eintritt in das fernmetastasierte Stadium und dem Therapiestart der letzten Vortherapie 4,2 Jahre.

Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über die letzte Vortherapie jedes Patienten (je Zeile) vor Umsetzung der MTB-basierten Therapie dar, inklusive PFS1 in Monaten.

Tabelle 8: Art und Wirkstoff der letzten Vortherapie und das progressivfreie Überleben in Monaten

Art der letzten Vortherapie (n=31)	Wirkstoff	PFS1 (Monate) unter der letzten Vortherapie
Chemotherapie	Carboplatin + Docetaxel	4,0
Chemotherapie	Carboplatin + Paclitaxel	1,5
Chemotherapie	Carboplatin + Paclitaxel	2,8
Chemotherapie	Carboplatin + Paclitaxel	2,8
Chemotherapie	Carboplatin + Paclitaxel	3,7
Chemotherapie	Carboplatin + Paclitaxel	5,5
Chemotherapie	Dacarbazin	5,0
Chemotherapie	Dacarbazin	6,5
Chemotherapie	Dacarbazin	15,9
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	1,2
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	2,0
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	2,8
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	2,9
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	4,9
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	4,9
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	7,4
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	13,5
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Nivolumab	13,9
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	2,5
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	0,8
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	1,4
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	2,1
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	2,5
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	2,5
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	4,7

Immuncheckpoint-Inhibitoren	Ipilimumab + Nivolumab	5,3
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Pembrolizumab	2,8
Immuncheckpoint-Inhibitoren	Pembrolizumab	7,0
MAP-Kinase Inhibitoren	Vemurafenib + Cobimetinib	1,5
MAP-Kinase Inhibitoren	Trametinib	2,2
Tyrosinkinase-Inhibitor	Imatinib	2,9

3.9.3 Art, Wirkstoff und Evidenz der umgesetzten Therapie

Unter den umgesetzten MTB-basierten Therapien waren sowohl Medikamente im Off Label-Use als auch im In Label-Use vertreten. Abbildung 8 zeigt die Umsetzungen der MTB-basierten Therapien von 2017 bis zum Ende der Datenerhebung im Jahr 2022.

Bei 27 Patienten wurde die Priorität 1 der MTB-Empfehlungen umgesetzt, bei fünf Patienten die Empfehlung mit der Priorität 2.

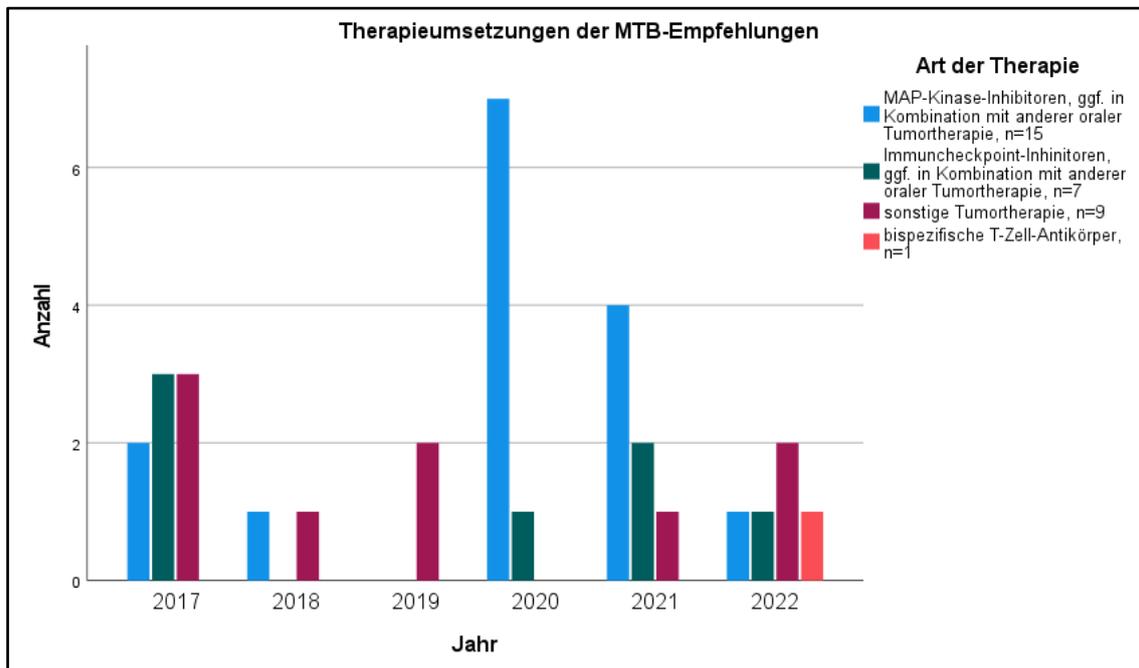


Abbildung 8: Art der umgesetzten Therapieempfehlungen. 2017: n=8, 2018: n=2, 2019: n=2, 2020: n=8, 2021: n=7, 2022: n=5

Insgesamt wurden 18 Therapielinien mit unterschiedlichen Wirkstoffkombinationen umgesetzt. Zehn davon waren eine Monotherapie, sieben eine Therapie aus Kombination zweier Wirkstoffe und eine Therapielinie

eine Dreifachkombination an verschiedenen Wirkstoffen. Eine Übersicht über die einzelnen Wirkstoffe der Therapien zeigt Abbildung 9.

Die Therapieumsetzung einer In Label Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab wurde durch das MTB ausdrücklich bei einem Patienten mit mittlerer Mutationslast und bei zwei Patienten mit hoher Mutationslast empfohlen. Bei der Umsetzung einer In Label Therapie mit Dabrafenib und Trametinib empfahl das MTB diese Option bei zwei Patienten in Form einer Re-challenge bei bereits stattgehabter Therapie in der Vorgeschichte. Bei einem weiteren Patienten wurde die Empfehlung für Dabrafenib und Trametinib als Erstgabe aufgrund einer detektierten BRAF-Mutation ausgesprochen. Ebenso war eine detektierte BRAF-Mutation die Rationale für die Empfehlung des MTB für eine In Label Therapie mit den Wirkstoffen Encorafenib und Binimetinib.

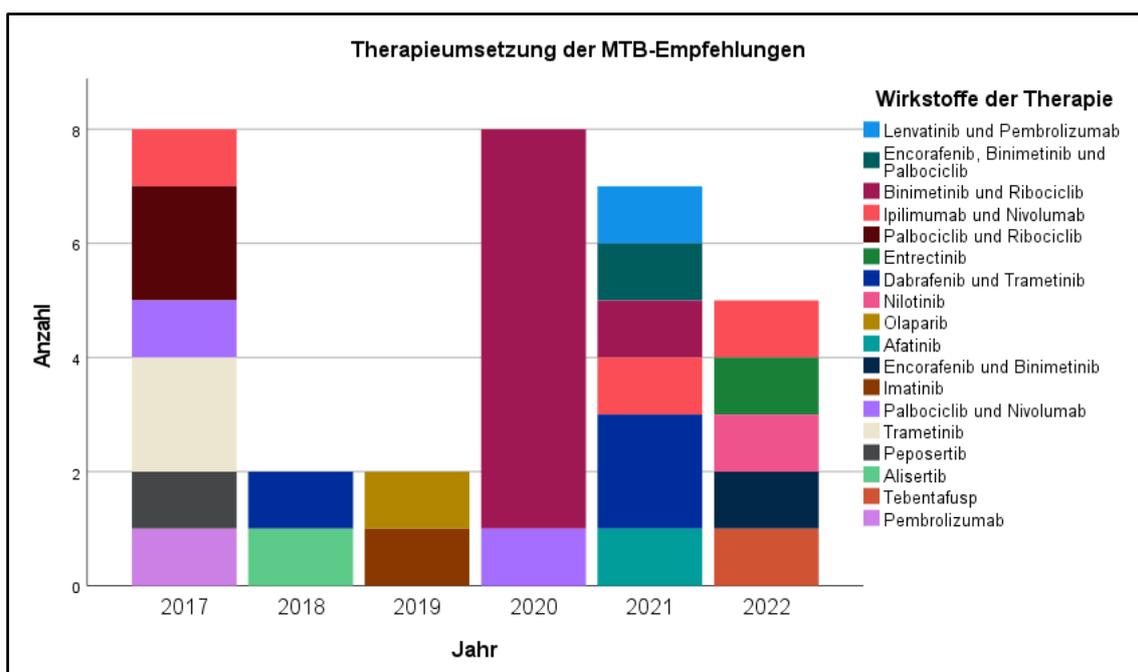


Abbildung 9: Wirkstoffe der umgesetzten Therapieempfehlungen

Für 28 Patienten mit Therapieumsetzung hatte das MTB im MTB-Brief das Evidenzlevel der empfohlenen Therapie angegeben, in Abbildung 10 werden diese Anteilig in Prozent bezogen auf das jeweilige Jahr dargestellt. Bei Vier Patienten wurde die Evidenz der empfohlenen Therapie nicht näher bezeichnet. Die Mehrheit der umgesetzten Systemtherapien hatten das höchste Evidenzlevel m1A (n=16), gefolgt von Evidenzlevel m2A (n=5). Ein Evidenzlevel

mit m1C und m3 wiesen jeweils zwei umgesetzte Therapien auf. Jeweils eine Therapie war mit dem Evidenzlevel m1B, m2B und m2C bezeichnet worden.

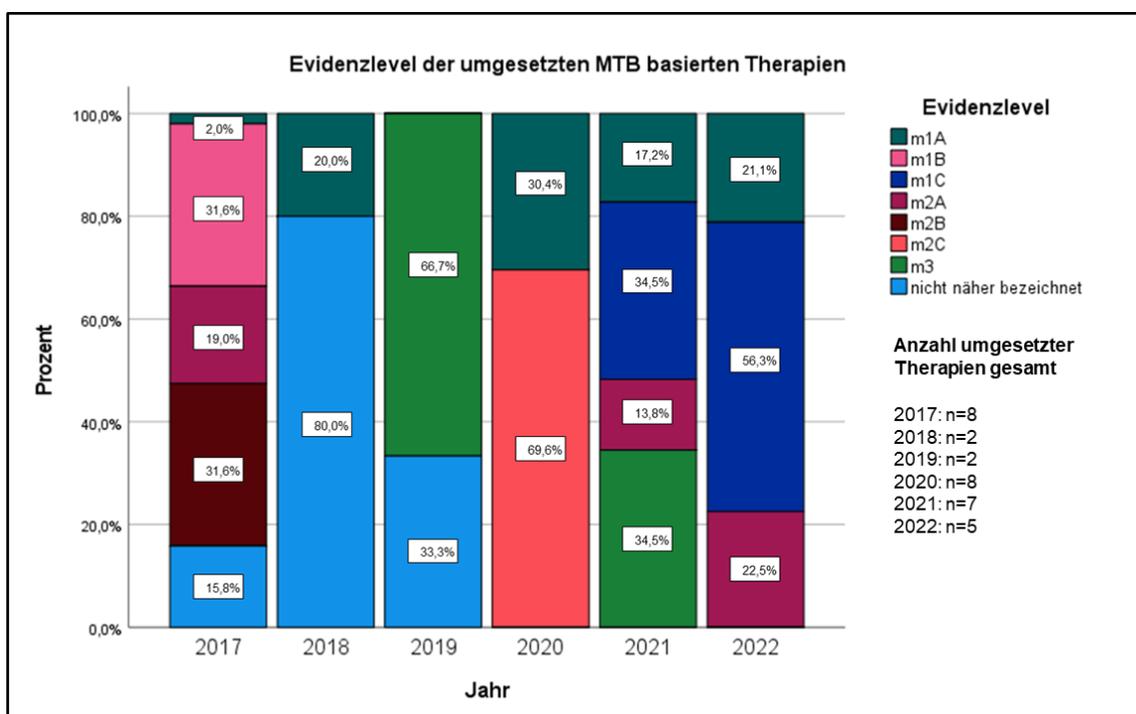


Abbildung 10: Evidenzlevel der umgesetzten Therapien

3.9.4 Krankheitskontrolle

Im Folgenden wird die Krankheitskontrolle unter MTB-basierter Therapie in Form eines ersten und eines zweiten Staging erörtert. Zudem werden die Laborwerte LDH und S100B genauer betrachtet

3.9.5 Erstes Staging nach Therapiestart

Ein erstes Staging wurde mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei insgesamt 29 Patienten durchgeführt. Dabei wurde das Therapieansprechen auf vorhandene extrazerebrale sowie zerebrale Metastasen untersucht. Abbildung 11 zeigt das extrazerebrale Therapieansprechen im ersten Staging. Patienten mit Progress (orange) sind abgesetzt dargestellt.

Die Bildgebungen erfolgten im median neun Wochen nach Therapiestart. Mit < 2 Wochen erfolgten CT und MRT bei einem Patienten zum frühesten Zeitpunkt. Die größte Zeitspanne zwischen Therapiestart und einer Bildgebung betrug bei

einem Patienten 23 Wochen. Ein Patient verstarb vor einer radiologischen Evaluation. Bei einem weiteren Patienten wurde die Therapie vor einer bildgebenden Diagnostik zu Gunsten Best Supportive Care beendet. Ein weiterer Patient befand sich zum Ende der Datenerhebung erst seit fünf Wochen in der MTB-basierten Therapie und hatte daher noch keine Bildgebung im Rahmen eines Staging erhalten.

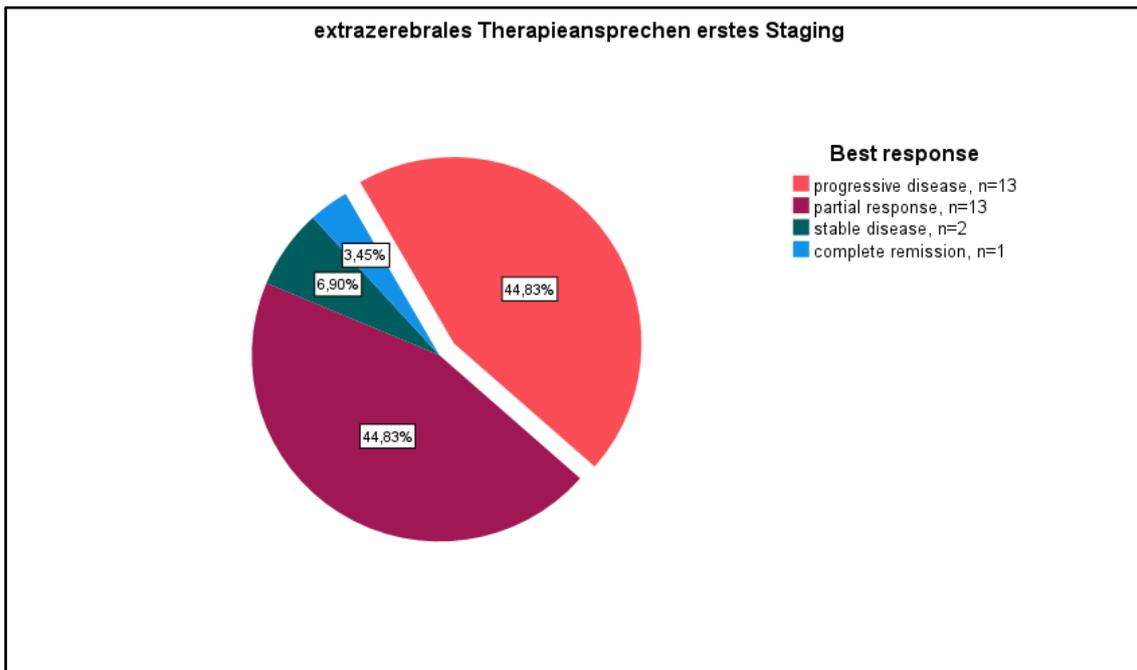


Abbildung 11: Responseevaluation im CT der extrazerebralen Metastasen im Rahmen des ersten Staging nach Therapiestart der MTB-basierten Therapie (n=29)

Bei einem von 29 Patienten konnte im CT extrazerebral eine komplette Remission der Metastasen (complete remission/ CR) festgestellt werden ohne Nachweis von zerebralen Metastasen im MRT.

Zwei Patienten zeigten im CT einen stabilen Verlauf (stable disease/ SD) der extrazerebralen Metastasen, wovon jedoch ein Patient einen Progress bekannter zerebraler Metastasen im MRT aufwies.

Bei 13 Patienten wurde im CT ein Therapieansprechen der extrazerebralen Metastasen in Form einer Größenregredienz eines Teils der Metastasen beobachtet (partial response/ PR). Sieben dieser Patienten hatten zudem keinen Nachweis zerebraler Metastasen. Bei den anderen sechs der 13 Patienten mit extrazerebral PR und vorbestehend bekannter zerebraler

Metastasierung zeigten im MRT vier Patienten einen zerebralen Progress der Erkrankung, ein Patient ein SD und ein Patient ein PR der zerebralen Metastasen.

Einen extrazerebralen Krankheitsprogress (progressive disease/ PD) wurde bei insgesamt 13 Patienten im ersten Staging festgestellt. Sieben dieser Patienten hatten keinen Nachweis zerebraler Metastasen. Bei vier Patienten mit extrazerebralem Progress konnte zeitgleich ein PD bekannter zerebraler Metastasen festgestellt werden. Bei zwei Patienten mit extrazerebralem Progress und bekannter zerebraler Metastasierung zeigte sich intrazerebral ein SD.

Das progressivfreie Überleben (PFS) unter MTB-basierter Therapie lag bei 22 Patienten < 3 Monaten. Zehn Patienten hatten ein PFS ≥ 10 Monaten.

In Tabelle 9 wird unter „radiolog. Response im ersten Staging“ das Gesamtansprechen im CT (extrazerebral) als auch im MRT (zerebral) erfasst. Ein Patient mit einem Ansprechen extrazerebraler Metastasen jedoch einem Progress zerebral wird in der Tabelle gesamt als „PD“ gewertet.

Tabelle 9: Wirkstoffe der einzelnen Therapielinien, radiolog. Response im ersten Staging sowie das PFS.
 *Patient noch ohne Staging vor Stichtag

Therapien (n=32)	Radiolog. Response im ersten Staging					PFS	
	PD	SD	PR	CR	Kein Staging erfolgt	< 3 Monate (n=22)	≥ 3 Monate (n=10)
Pembrolizumab mit Lenvatinib (n=1)			1				1
Encorafenib mit Binimetinib und Palbociclib (n=1)	1					1	
Binimetinib mit Ribociclib (n=8)	2		4		2*	4	4
Ipilimumab mit Nivolumab (n=3)	2		1			2	1
Palbociclib mit Ribociclib (n=2)	2					2	
Entrectinib (n=1)	1					1	
Dabrafenib mit Trametinib (n=3)	2			1		2	1
Nilotinib (n=1)			1			1	
Olaparib (n=1)	1					1	
Afatinib (n=1)			1			1	
Encorafenib mit Binimetinib (n=1)			1			1	
Imatinib (n=1)	1					1	
Palbociclib mit Nivolumab (n=2)	2					2	
Trametinib (n=2)	2					1	1
Peposertib (n=1)	1					1	

Alisertib (n=1)		1					1
Tebentafusp (n=1)					1*	1	
Pembrolizumab (n=1)	1					1	

*Patient unter Tebentafusp: sonographisch Progress, ein Patient unter Binimetinib und Ribociclib: BSC, ein Patient unter Binimetinib und Ribociclib: verstorben.

3.9.6 Zweites Staging

Bei 16 Patienten wurde nach einem ersten Staging die MTB-basierte Therapie weiter fortgeführt. Bei 12 dieser Patienten wurde eine Bildgebung im Rahmen eines zweiten Staging durchgeführt. Hier zeigten neun Patienten einen extrazerebralen Progress der Metastasierung, zwei Patienten eine komplette Remission extrazerebraler Metastasen und ein Patient ein Teilansprechen der extrazerebralen Metastasierung.

Nicht zwangsläufig wurde die Therapie bei Progress im ersten Staging abgebrochen. Bei drei Patienten wurde bei PD im ersten Staging die Therapie dennoch weiter fortgeführt. Bei zwei Patienten ohne Nachweis von zerebralen Metastasen im ersten Staging konnte im zweiten Staging eine zerebrale Metastasierung unter MTB-basierter Therapie festgestellt werden. Tabelle 10 zeigt Response im ersten und zweiten Staging unter MTB-basierter Therapie.

Tabelle 10: Patienten mit Fortführung der MTB-basierten Therapie nach einem ersten Staging und weiterer Krankheitskontrolle (n=12)

Therapielinie bei n=12 Patienten	Erstes Staging		Zweites Staging	
	extrazerebral	zerebral	extrazerebral	zerebral
Binimetinib+Ribociclib	PR	keine	PD	keine
Binimetinib+Ribociclib	PR	keine	PD	keine
Binimetinib+Ribociclib	PD	keine	PD	PD
Binimetinib+Ribociclib	PR	PR	PR	PD
Dabrafenib+Trametinib	PD	keine	PD	keine
Dabrafenib+Trametinib	CR	keine	CR	keine
Lenvatinib+ Pembrolizumab	PR	keine	PD	keine
Nivolumab+Palbociclib	PR	PD	PD	PD
Ipilimumab+Nivolumab	PR	keine	CR	keine
Afatinib	PR	keine	PD	keine
Alisertib	SD	keine	PD	PD
Imatinib	PR	PD	PD	PD

Vier Patienten mit Fortsetzung der MTB-basierten Therapie hatten bis zum Abschluss der Datenerhebung noch kein zweites Staging erhalten da das erste Staging erst kurze Zeit zurück lag. Bei einem Patienten mit einem Progress der zerebralen Metastasierung nach einem ersten Staging konnte keine weitere Krankheitskontrolle evaluiert werden (Lost to follow-up).

3.9.7 LDH-Wert bei Therapiestart- und Ende

Bei insgesamt 31 von 32 Patienten wurde vor Therapiestart, der vom MTB empfohlenen Systemtherapie der LDH-Wert im Blut bestimmt und im Rahmen der Datenerhebung erfasst. Als normaler LDH-Wert wird ein Wert ≤ 250 U/L angenommen. Einen erhöhten LDH-Wert wird für > 250 U/L angenommen. 18 Patienten hatten zu Beginn der Therapie erhöhte LDH-Werte, das entspricht einem Anteil von 56,3% aller Patienten mit Therapieumsetzung. Bei 13 Patienten war der LDH-Wert bei Therapiestart normal (40,6%) Bei einem

Patienten wurde kein Eingangswert für LDH bei Therapiestart bestimmt (3,1%), er war kurz nach dem Start der MTB-basierten Therapie verstorben.

Der LDH-Wert wurden bei geplantem Therapieende, beziehungsweise vor Abbruch der Therapie oder einem Therapiewechsel bestimmt und ebenfalls im Rahmen der Datenerhebung erfasst. Befand sich der Patient zum Ende der Datenerhebung in der laufenden MTB-basierten Therapie wurden der letzte bekannte LDH-Wert herangezogen. Für 29 der 31 Patienten mit einem Eingangswert für LDH vor MTB-basierter Therapie konnte im Rahmen der Krankheitskontrolle die Entwicklung des LDH-Wertes erfasst werden. Ein Patient war vor einer Verlaufskontrolle des LDH-Wertes unter der MTB-basierten Therapie verstorben, bei einem weiteren Patienten bestand nach einer Entnahme des LDH-Wertes bei Therapiestart ein Lost to follow-up.

Bei 18 von 29 Patienten war der LDH-Wert unter Therapieumsetzung steigend, bei 11 Patienten fallend. Von den Patienten mit fallenden Werten für LDH waren zum Ende der Datenerhebung drei Patienten weiter unter der MTB-basierten Therapie. Bei einem Patienten wurde die MTB-basierte Therapie unter fallenden LDH-Werten bei Auftreten einer Autoimmuncolitis abgebrochen. Sieben Patienten hatten unter fallenden LDH-Werten einen Krankheitsprogress und schließlich einen Therapiewechsel.

Zwei der 18 Patienten mit steigenden Werten für LDH waren zum Ende der Datenerfassung weiter unter der MTB-basierten Therapie. Ein Patient hatte die MTB-basierte Therapie bei steigendem LDH-Wert unter Komplettremission geplant beendet. Bei fünf Patienten erfolgte ein Abbruch der Therapie aufgrund starker Nebenwirkungen bei steigenden LDH-Werten. Die Therapie unter steigenden LDH-Werten wurde bei weiteren fünf Patienten zu Gunsten Best Supportive Care beendet. Bei fünf Patienten erfolgte ein Therapiewechsel bei Progress und steigenden LDH-Werten.

3.9.8 S100B-Wert bei Therapiestart- und Ende

Zusätzlich zum LDH-Wert wurde auch der S100B-Wert im Rahmen der Krankheitskontrolle erhoben. Dieser wurde bei 30 von 32 Patienten vor Therapiestart bestimmt und durch die Datenerhebung erfasst. Als einen

normalen Wert wird ein S100B-Wert von $\leq 0,1$ ug/l angenommen. Erhöht gilt ein Wert ab $> 0,1$ ug/L. Für 20 Patienten lagen erhöhte Werte für S100B vor, das entspricht einem Anteil von 62,5% aller Patienten mit Therapiestart. Bei 10 der 30 Patienten mit einer Verlaufskontrolle für S100B war der Wert bei $\leq 0,1$ ug/L normal (31,2%). Bei zwei Patienten wurde bei Therapiestart kein S100B-Wert bestimmt (6,3%). Ein Patient verstarb wenige Tage nach Therapiestart, hier war keine Bestimmung des S100B-Wertes erfolgt. Bei einem weiteren Patienten startete die MTB-basierte Therapie kurz vor dem Ende der Datenerfassung, hier war noch kein S100B-Wert abgenommen worden.

Der S100B-Wert wurde ebenfalls bei Therapieende beziehungsweise vor Abbruch der Therapie oder einem Therapiewechsel bestimmt. Befand sich der Patient zum Ende der Datenerhebung in der laufenden MTB-basierten Therapie wurden der letzte bekannte S100B-Wert herangezogen. Für 28 von 30 Patienten mit Eingangswerten für S100B bei Therapiestart konnte im Rahmen der Krankheitskontrolle die Entwicklung des S100B-Wertes unter der MTB-basierten Therapie erfasst werden. Bei einem Patienten mit erhöhten Werten für S100B bei Therapiestart erfolgte keine weitere Kontrolle (Lost to follow-up). Ein weiterer Patient verstarb vor einer weiteren Kontrolle für S100B.

Bei 20 von 28 Patienten war der S100B-Wert unter Therapieumsetzung steigend, bei 8 Patienten fallend. Alle Patienten mit fallenden Werten hatten bei Therapiestart einen erhöhten S100B-Wert. Von den Patienten mit fallenden Werten für S100B waren zum Ende der Datenerhebung zwei Patienten weiter unter der MTB-basierten Therapie. Bei zwei Patienten wurde die MTB-basierte Therapie unter fallenden S100B-Werten aufgrund starker Nebenwirkungen abgebrochen. Drei Patienten hatten unter fallenden S100B-Werten einen Krankheitsprogress und Therapiewechsel. Bei einem Patienten mit fallenden S100B-Werten wurde die Therapie zugunsten Best Supportive Care beendet.

Bei vier Patienten erfolgte ein Abbruch der Therapie aufgrund starker Nebenwirkungen bei steigenden S100B-Werten. Die Therapie unter steigenden S100B-Werten wurde bei vier Patienten zu Gunsten Best Supportive Care beendet. Bei neun Patienten erfolgte ein Therapiewechsel bei Progress unter

steigenden S100B-Werten. Zum Ende der Datenerhebung befanden sich zwei Patienten mit steigenden Werten für S100B in der MTB-basierten Therapie. Bei einem Patienten wurde die MTB-basierte Therapie unter steigenden S100B-Werten bei Komplettremission geplant beendet.

3.9.9 Gründe für Ende der Therapie

Die Gründe für eine Beendigung, bzw. Abbruch der MTB-basierten Therapie waren ein Therapieabbruch bei Progress der Erkrankung oder das Auftreten starker Nebenwirkungen. Bei 25 Patienten der 32 Patienten mit Therapiestart waren diese beiden Umstände die Gründe für ein Therapieende. Mehrheitlich wurde die MTB-basierte Therapie nach dem ersten Staging (n=13) beendet. Ein Abbruch der MTB-basierten Therapie nach dem zweiten Staging erfolgte bei zehn Patienten. Abbildung 12 gibt einen Überblick über die Gründe für einen Therapieabbruch. Ein Therapiewechsel erfolgte bei 12 Patienten mit einem Progress unter der MTB-basierten Therapie. Von diesen 12 Patienten waren zum Ende der Datenerhebung neun Patienten verstorben. Bei Fünf dieser neun Patienten wurde die Therapie zugunsten von Best Supportive Care beendet. Von diesen fünf Patienten waren zum Erhebungsende der Daten vier Patienten verstorben. Zwei Patienten verstarben bereits unter der MTB-basierten Therapie.

Ein Patient beendete die Therapie geplant mit Komplettremission unter Dabrafenib und Trametinib.

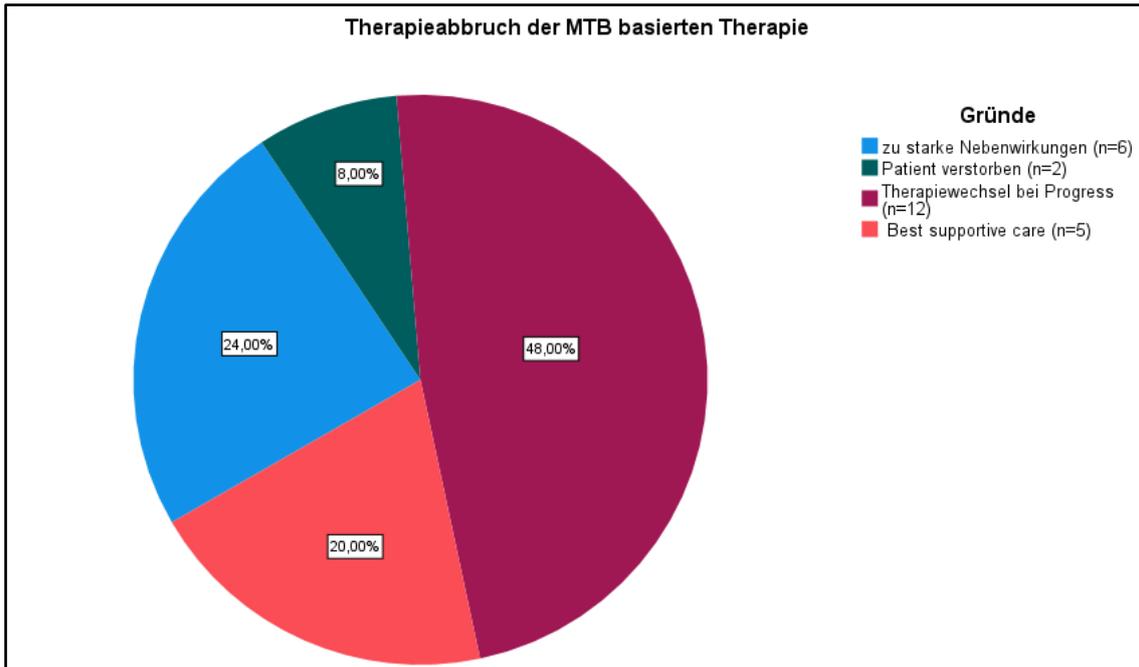


Abbildung 12: Gründe für die Beendigung MTB-basierter Therapie (n=25)

Das Auftreten von starken Nebenwirkungen war bei sechs Patienten der Grund für einen Therapieabbruch. Bei zwei dieser Patienten musste die Therapie trotz Teilansprechen im ersten Staging aus diesem Grund abgebrochen werden. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die Art der aufgetretenen Nebenwirkungen im Zusammenhang der Wirkstoffe der abgebrochenen Therapielinien sowie das Therapieansprechen im ersten Staging. Bis auf einen Patienten waren alle Patienten mit einem Abbruch unter starken Nebenwirkungen zum Ende der Datenerhebung verstorben.

Tabelle 11: Gründe für einen Therapieabbruch bei starken Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem radiolog. Best response im ersten Staging (n=6)

Wirkstoff	Best Response extrazerebral	Best Response intrazerebral	Nebenwirkung
Binimetinib und Ribociclib	Partial response	Stable disease	Fieber, Übelkeit, Diarrhoe
Binimetinib und Ribociclib	Partial response	Keine Metastasen	Pneumonitis, Herzinsuffizienz am ehesten medikamentös-toxisch
Binimetinib und Ribociclib	Progressive disease	Keine Metastasen	Lymphödem, intermittierende Ausschläge
Ipilimumab und Nivolumab	Partial response	Progressive disease	Autoimmuncolitis
Palbociclib und Ribociclib	Progressive disease	Stable disease	bakterielle Pneumonie
Olaparib	Progressive disease	Keine Metastasen	Absolute Trizytopenie

3.9.10 Evaluation des klinischen Benefits

Um den klinischen Nutzen der molekular zielgerichteten Therapie einschätzen zu können wurde das PFS unter der MTB-basierten Therapie bestimmt (PFS2). Zusätzlich wurde das PFS unter der letzten systemischen Vortherapie bestimmt (PFS1).

Abbildung 13 zeigt den klinischen Benefit der umgesetzten MTB-Basierten Therapie. PFS2 (grau) zeigt das progressivfreie Überleben von Beginn der MTB-basierten Therapie; FPS1 zeigt das progressivfreie Überleben unter der letzten verabreichten Systemtherapie vor Start der MTB-basierten Therapie; Die Zeit zwischen der Erstdiagnose des malignen Melanoms und dem Start der letzten Vortherapie sind orange dargestellt. Auf der X-Achse ist die Zeit in Jahren aufgetragen.

Ein Patient hatte keine systemische Vortherapie vor der MTB-basierten Therapie erhalten und somit keine Angaben in der linksgespiegelten Darstellung (vierter Balken von Unten).

Die Responseevaluation ist in Abbildung 13 als Säule, in Blautönen abgestuft dargestellt und als „best response“ bezeichnet. Hatte ein Patient radiologisch ein extrazerebrales Ansprechen jedoch ein Progress zerebraler Metastasen gilt dies im Gesamten als Progress. Bei 3 von 32 Patienten erfolgte keine Bildgebung, hier wurde das Therapieansprechen über andere klinische Parameter eingeordnet.

Dunkelblau ist der Krankheitsprogress dargestellt (progressive disease), gefolgt von dem stabilen Krankheitsverlauf (stable disease), dem Teilansprechen der Therapie (partial response) und schließlich in hellblau das Komplettansprechen (complete response).

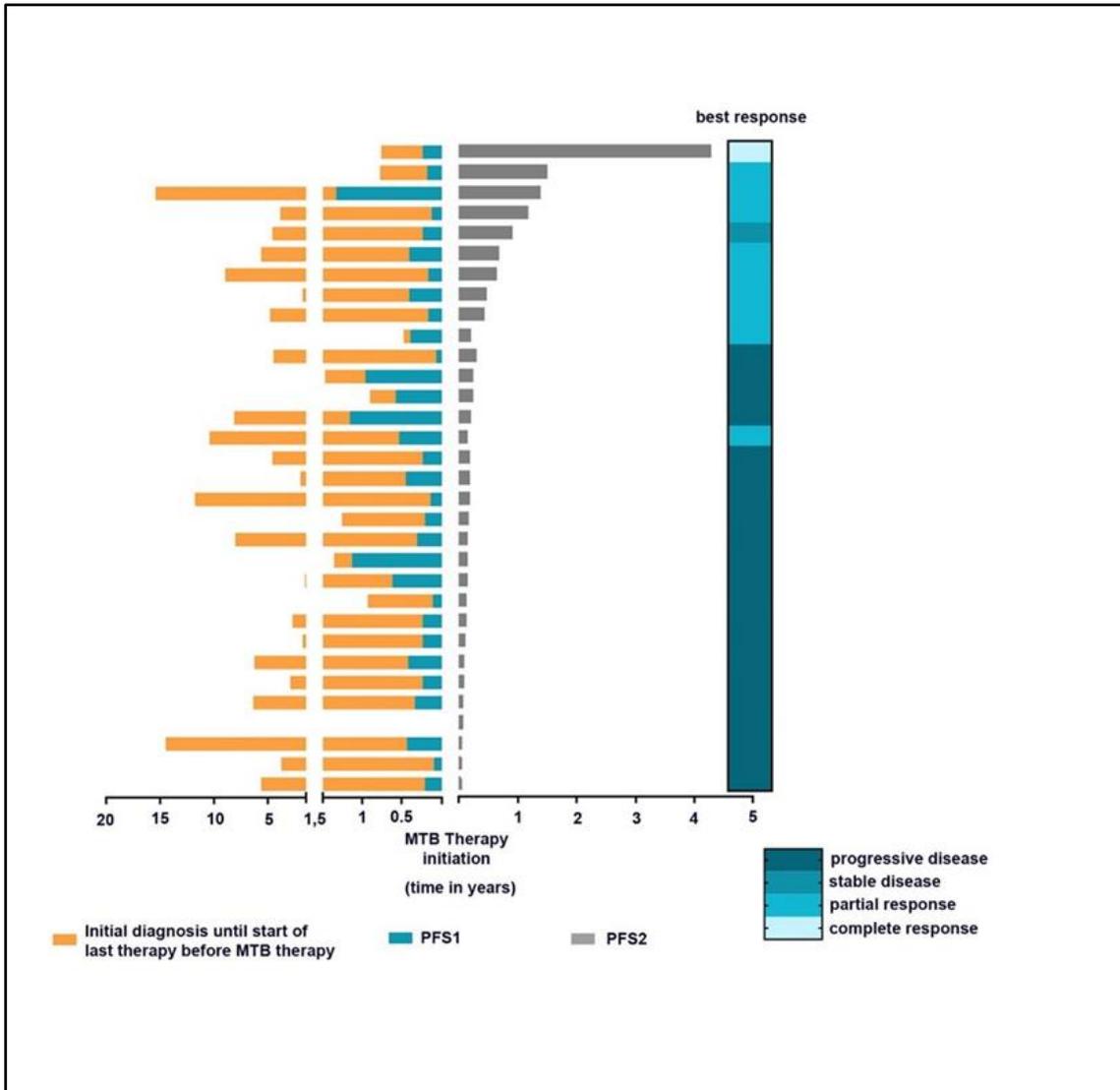


Abbildung 13: Progressivfreies Überleben unter Vor- und MTB-basierter Therapie sowie Therapieansprechen unter MTB-basierter Therapie im ersten Staging (n=32)

3.9.11 Zeitraum Erstdiagnose bis Start letzte Vortherapie

31 von 32 Patienten mit Start in die MTB-basierte Therapie hatten zuvor eine oder mehrere systemische Vortherapien erhalten.

Im Median betrug der Zeitraum zwischen der Erstdiagnose des malignen Melanoms und dem Tag des Startes der letzten Vortherapie 3,7 Monate mit einer SD von $\pm 4,0$ Monaten. Der kürzeste Zeitraum lag bei 32 Tagen, der längste Zeitraum bei über 14 Jahren.

Insgesamt betrug der Zeitraum von Erstdiagnose bis Start der letzten Vortherapie bei acht Patienten unter einem Jahr und bei weiteren acht

Patienten unter 4 Jahren. 15 Patienten starteten über 4 Jahre nach Erstdiagnose des Melanoms in die letzte Vortherapie.

3.9.12 PFS unter der letzten Vortherapie

Für 31 Patienten mit systemischer Vortherapie vor der MTB-basierten Therapie konnte das PFS1 bestimmt werden.

Im median betrug das PFS1 0,24 Jahre, das entspricht 89 Tagen mit einer SD von $\pm 0,3$ Jahren. Das maximale PFS1 lag bei 1,33 Jahren, das kürzeste PFS1 bei 26 Tagen. Insgesamt 13 Patienten hatten ein PFS1 < 3 Monate. 11 Patienten zeigten ein PFS1 ≥ 3 Monate, drei Patienten ein PFS1 von \geq einem Jahr.

3.9.13 PFS unter der MTB-basierten Therapie

Für Alle 32 Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie konnte das PFS2 bestimmt werden.

Im median betrug das PFS2 0,18 Jahre, das entspricht 66 Tagen mit einer SD von $\pm 0,8$ Jahren. Das maximale PFS2 lag bei 4,29 Jahren, das kürzeste PFS2 bei 12 Tagen. Insgesamt 22 Patienten hatten ein PFS2 < 3 Monate, sechs Patienten ein PFS2 ≥ 3 Monate und vier Patienten ein PFS2 von \geq einem Jahr.

3.9.14 Responseevaluation

Eine erste Staging-Untersuchung im Rahmen der Krankheitskontrolle unter MTB-basierter Therapie erfolgte bei 29 Patienten durch radiologische Diagnostik. Bei einem Patienten wurde die sonographische Diagnostik als Parameter des Therapieansprechens herangezogen, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine radiologische Kontrolle erfolgt war. Bei zwei weiteren Patienten ohne radiologische Verlaufskontrolle wurde der klinische Verlauf gewertet.

Insgesamt zeigten von 32 Patienten 21 Patienten im ersten Staging ein PD. Ein PR auf die Therapie konnte bei neun Patienten festgestellt werden. Ein SD sowie eine CR zeigte jeweils ein Patient.

Die drei Patienten ohne radiologische Diagnostik wurden in Abbildung 13 der Kategorie „progressive disease“ zugeordnet (1x verstorben, 1x Best Supportive Care, 1x sonographisch nachgewiesener Progress der Metastasen).

3.9.15 PFS2/PFS1 ratio

Das PFS1 unter der letzten Vortherapie wurde mit dem PFS2 unter der MTB-basierten Therapie bei 31 Patienten miteinander verglichen. Bei einem Patienten ohne Vortherapie (kein PFS1) konnte kein Vergleich durchgeführt werden. Die PFS-Werte wurden in ein Verhältnis gesetzt und die PFS2/PFS1 ratio bestimmt.

In Tabelle 12 sind für alle Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie das PFS1 und PFS2 sowie die PFS2/PFS1 ratio aufgelistet. Zusätzlich bietet die Tabelle eine Übersicht über die Wirkstoffe der letzten Vortherapie und der MTB-basierten Therapie sowie das Evidenzlevel der MTB-basierten Therapie.

Eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 hatten neun von 31 Patienten, das entspricht einem Anteil von 29,03%. Bei 22 Patienten lag die PFS2/PFS1 ratio < 1.3 , das entspricht einem Anteil von 70,97%. In der Tabelle 12 sind die Patienten mit einer PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 grau hinterlegt.

Sieben Patienten hatten eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.5 , das entspricht einem Anteil von 22,58% aller Patienten (n=31) für die eine PFS2/PFS1 ratio ermittelt wurde.

Von neun Patienten mit einer PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 brachen fünf Patienten die MTB-basierte Therapie im Verlauf bei weiterem Progress ab. Zwei Patienten brachen die MTB-basierte Therapie aufgrund starker Nebenwirkungen trotz eines radiologischen Therapieansprechens ab. Ein Patient beendete die MTB-basierte Therapie bei Komplettremission geplant, das ist der Patient mit der größten PFS2/PFS1 ratio von 18.65. Ein weiterer Patient mit einer PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 ist zum Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung weiter unter der MTB-basierten Therapie.

Tabelle 12: Wirkstoff und PFS1 der letzten Vortherapie sowie Wirkstoff, Evidenzlevel und PFS2 der MTB-basierten Therapie. Patienten mit PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 sind grau hinterlegt. * Zum Stichtag 31.12.2022 weiter befindlich in MTB-basierter Therapie

Wirkstoff letzte Vortherapie	PFS1 (Monate)	Wirkstoff MTB-Therapie	Evidenzlevel	PFS2 (Monate)	PFS2/PFS1 ratio
Ipilimumab + Nivolumab	0,84	Trametinib	m1B	3,48	4.15
Carboplatin + Paclitaxel	1,44	Palbociclib + Nivolumab	m2C	14,0	9.72
Nivolumab	1,92	Binimetinib + Ribociclib	m1A	7,72	4.02
Nivolumab	4,92	Binimetinib + Ribociclib	m1A	8,31	1.69
Ipilimumab + Nivolumab	2,04	Lenvatinib + Pembrolizumab	m3	5,29	2.59
Vemurafenib + Cobimetinib	1,56	Pembrolizumab	k.A.	2,1	1.35
Pembrolizumab	2,76	Dabrafenib + Trametinib	m1A	51,48	18.65
Nivolumab	2,76	Alisertib	k.A.	10,87	3.94
Trametinib	2,16	Ipilimumab + Nivolumab	m1A	18,04	8.35*
Dacarbazin	5,04	Palbociclib + Ribociclib	m2A	0,95	0.19
Carboplatin + Paclitaxel	2,76	Binimetinib + Ribociclib	m1A	2,33	0.85
Carboplatin + Docetaxel	3,96	Dabrafenib + Trametinib	m1A	0,89	0.22
Carboplatin + Paclitaxel	3,6	Encorafenib + Binimetinib + Palbociclib	m1C	1,84	0.51
Nivolumab	7,44	Palbociclib + Ribociclib	m2A	1,71	0.23
Imatinib	2,88	Peposertib	k.A.	0,92	0.32
Carboplatin + Paclitaxel	5,4	Ipilimumab + Nivolumab	m1A	2,3	0.43
Nivolumab	13,92	Imatinib	k.A.	2,56	0.18
Nivolumab	1,2	Binimetinib + Ribociclib	m1A	0,53	0.44
Nivolumab	4,92	Binimetinib + Ribociclib	m1A	5,82	1.18
Dacarbazin	15,96	Binimetinib + Ribociclib	m1A	16,66	1.04
Ipilimumab + Nivolumab	2,52	Binimetinib + Ribociclib	m1A	0,39	0.16
Nivolumab	2,88	Afatinib	m2A	1,41	0.49
Dacarbazin	6,48	Nilotinib	m1C	1,77	0.27*
Ipilimumab + Nivolumab	2,52	Kombination aus Palbociclib und Nivolumab	m2B	2,0	0.8
Ipilimumab + Nivolumab	5,28	Trametinib	m2A	0,69	0.13
Nivolumab	13,56	Olaparib	m3	1,74	0.13
Pembrolizumab	6,96	Kombination aus Dabrafenib und Trametinib	m1A	2,96	0.42
Ipilimumab + Nivolumab	1,32	Entrectinib	m2A	1,48	1.12
Encorafenib + Binimetinib	11,52	Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab	m1A	2,99	0.26*
Ipilimumab + Nivolumab	4,68	Kombination aus Encorafenib und Binimetinib	m1A	2,56	0.055*
Carboplatin + Paclitaxel	2,88	Tebentafusp	m1A	1,22	0.42*
Keine Vortherapie		Kombination aus Binimetinib und Ribociclib	m1A	0,82	

3.9.16 Molekulare Rationale bei Patienten mit Profit der MTB-basierten Therapie

Der Erfolg der MTB-basierten Therapie wurde dann als positiv bewertet, wenn das progressivfreie Überleben unter der molekular zielgerichteten Therapie im Vergleich zu der letzten Vortherapie, verlängert werden konnte.

Neun von 32 Patienten konnten daran gemessen im besonderen Maße von der MTB-basierten Therapie profitieren und zeigten dabei mehrheitlich ein Therapieansprechen bekannter Metastasen in der radiologischen Bildgebung.

Tabelle 13 zeigt aus diesen Gründen gesondert die molekulare Rationale der jeweiligen MTB-basierten Therapie, welche durch die vorausgegangene Tumorpanelsequenzierung durch das MTB definiert werden konnte. Zudem wird der Therapieerfolg durch die Responseevaluation im ersten und zweiten Staging nach Therapiestart ersichtlich. Erfolgte der Therapieabbruch nebenwirkungsbedingt, wird dies aufgeführt.

*Tabelle 13: Molekulare Rationale der MTB-basierten Therapie bei Patienten (n=9) mit Therapieerfolg (PFS2/PFS1 ratio \geq 1.3). * Zum Stichtag 31.12.2022 weiter befindlich in MTB-basiertem Therapieregime*

Molekulare Rationale	Wirkstoff MTB-Therapie	Response 1. Staging	Response 2. Staging	Gründe für den Therapieabbruch
Erhöhte Mutationslast: 8,48 Var/MB	Ipilimumab + Nivolumab	Partial response	Complete response	*
Erhöhte Mutationslast: 7,42 Var/MB CDKN2A-Mutation mit homozygoter Deletion des Gens. Amplifikation der Gene CCND3, CCNE2, CDK12, CDK6	Palbociclib + Nivolumab	Partial response	Progressive disease	Therapiewechsel bei radiologisch Tumorprogress
FGFR2-Missense-Mutation und FRS2-Amplifikation. Immunhistochemische Korrelation mit einer partiellen Aktivierung der FGFR-Downstream-Targets. Positive Ergebnis einer in silico-	Lenvatinib + Pembrolizumab	Partial response	Progressive disease	Therapiewechsel bei radiologisch Tumorprogress

Modellierung der FGFR2-Variante.				
Missense-Mutation und heterozygote Deletion des NRAS-Gens. Heterozygote Deletion der Gene CDKN1A, CDKN1B und CDKN2C. Homozygote Deletion von CDKN2A. CCNE1- und CDK6-Amplifikation mit jeweils 3 Kopien.	Binimetinib + Ribociclib	Partial response	Partial response	Schwere Nebenwirkungen, am ehesten medikamentös-toxisch bedingt im Rahmen der MTB-Therapie: Pneumonitis, schwere Herzinsuffizienz
Missense-Mutation des NRAS- Gens, BRAF-Wildtyp	Trametinib	Progressive disease	Nicht erfolgt	Therapiewechsel bei radiologisch Tumorprogress
MYC-Amplifikation mit 5 Kopien im gesamten Gen, nicht fokal.	Alisertib	Stable disease	Progressive disease	Therapiewechsel bei radiologisch Tumorprogress
Erhöhte Mutationslast: 25,12 Var/MB	Pembrolizumab	Progressive disease	Progressive disease	Therapiewechsel bei radiologisch Tumorprogress
homozygote Deletion des CDKN2A-Gens und immunhistochemische Korrelation mit einer Aktivierung der CDK4/6-Signalgebung. Missense-Mutation des NRAS-Gens bei zusätzlicher Amplifikation der NRAS-Mutation mit 3 Kopien	Binimetinib + Ribociclib	Partial response	Nicht erfolgt	Schwere Nebenwirkungen, am ehesten medikamentös-toxisch bedingt im Rahmen der MTB-Therapie: starke Diarrhoen, Pyrexie, Nausea
BRAF-Mutation, Veränderungen im DNMT3A-Gen	Dabrafenib + Trametinib	Complete response	Complete response	MTB-basierte Therapie geplant beendet. Bis zum Stichtag 31.12.2022 in Remission.

3.9.17 Überleben in Abhängigkeit des Therapiedrucks

Am Ende der Datenerhebung war bei 104 von 144 die empfohlene Therapie des MTB bei Erstvorstellung nicht umgesetzt worden. Bei diesen 104 Patienten Patientenbestand zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung ein unterschiedlich hoher Therapiedruck. Im Folgenden wurde eine Patientengruppe herausgearbeitet, für die die Umsetzung einer MTB-Empfehlung dringlich gewesen wäre, jedoch aus den in der Tabelle 14 dargestellten Gründen nicht umgesetzt wurde. Diese Gruppe ohne Umsetzung der MTB-basierten Therapie bei hohem Therapiedruck (n=32) wurde mit der Gruppe mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie und hohem Therapiedruck (n=32) im Hinblick auf das Gesamtüberleben nach erster MTB-Vorstellung verglichen.

Tabelle 14: Gründe für die Nicht-Umsetzung der MTB-Empfehlung bei Patienten mit hohem Therapiedruck

Grund für Nicht-Umsetzung bei hohem Therapiedruck	Anzahl (n=32)
Progress und verstorben nach MTB-Vorstellung	19
Patient lehnt Therapie trotz Empfehlung ab	4
Umsetzung einer Studientherapie	3
Allgemeinzustand zu schlecht: Arzt lehnt ab	3
Rascher Progress: Best Supportive Care	3

Das OS bei Patienten mit Umsetzung und Nicht-Umsetzung der MTB-basierten Therapie ist definiert als Zeitraum zwischen der Erstvorstellung im MTB und dem letzten Datum des Patientenkontakts: lebt/ verstorben. Abbildung 14 zeigt das Gesamtüberleben in Monaten für die Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie (blau) und der Patienten mit Nicht-Umsetzung der MTB-basierten Therapie (rot). Die Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie bei hohem Therapiedruck lebten nach Erstvorstellung im MTB median 9,1 Monate mit einer SD von $\pm 1,1$ Monaten. Die Patienten ohne Umsetzung der MTB-basierten Therapie mit hohem Therapiedruck lebten median 1,3 Monate nach Erstvorstellung im MTB mit einer SD von $\pm 0,1$ Monaten. Die Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie lebten mit einem p-Wert

von 0,002 signifikant länger als die Patienten ohne Umsetzung der MTB-basierten Therapie.

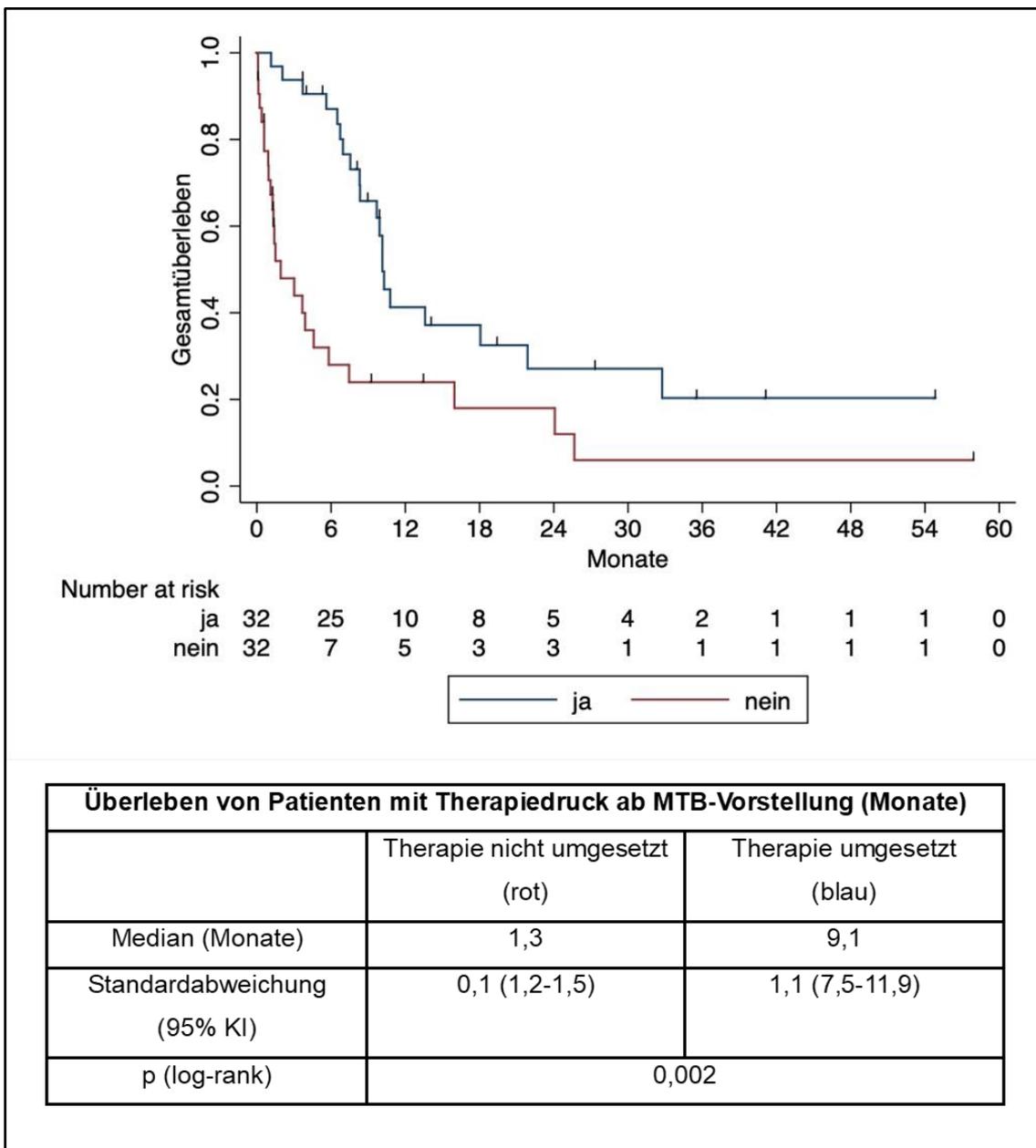


Abbildung 14: Überleben von Patienten mit Umsetzung und Nicht-Umsetzung der empfohlenen Therapie ab Erstvorstellung im MTB und hohem Therapiedruck

3.9.18 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl an Vortherapien

Für die Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie wurde das Gesamtüberleben nach Therapiestart in Abhängigkeit der zuvor erhaltenen Anzahl an systemischen Vortherapien betrachtet. Auf Grund der geringen Patientenzahl der einzelnen Subgruppen wurde das Gesamtüberleben im Mittel

angegeben. Patienten mit einer Anzahl von 0-2 Vortherapien sind in der Abbildung 15 blau dargestellt, 3-4 Vortherapien (rot) und <4 Vortherapien (grün).

Von 12 Patienten mit 0-2 Vortherapien hatte ein Patient keine Vortherapie erhalten. Insgesamt lag das mittlere Gesamtüberleben bei den 12 Patienten mit 0-2 Vortherapien bei 13,7 Monaten mit einer SD von $\pm 4,6$ Monaten. 15 Patienten mit 3-4 Vortherapien hatten ein mittleres Gesamtüberleben von 8,7 Monaten mit einer SD von $\pm 2,0$ Monaten. Über 4 Vortherapien konnten vier der Patienten vorweisen. Diese hatten ein mittleres Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie von 4,5 Monaten mit einer SD von $\pm 0,9$ Monaten. Im Gesamtvergleich ist das Gesamtüberleben der einzelnen Patientengruppen bei einem p-Wert von 0,306 nicht signifikant. Das maximale Gesamtüberleben lag bei 51 Monaten bei einem Patienten mit einer systemischen Vortherapie vor Umsetzung der MTB-basierten Therapie. Das kürzeste Gesamtüberleben lag bei 25 Tagen. Dieser Patient hatte vor Umsetzung der MTB-basierten Therapie keine systemische Vortherapie erhalten.

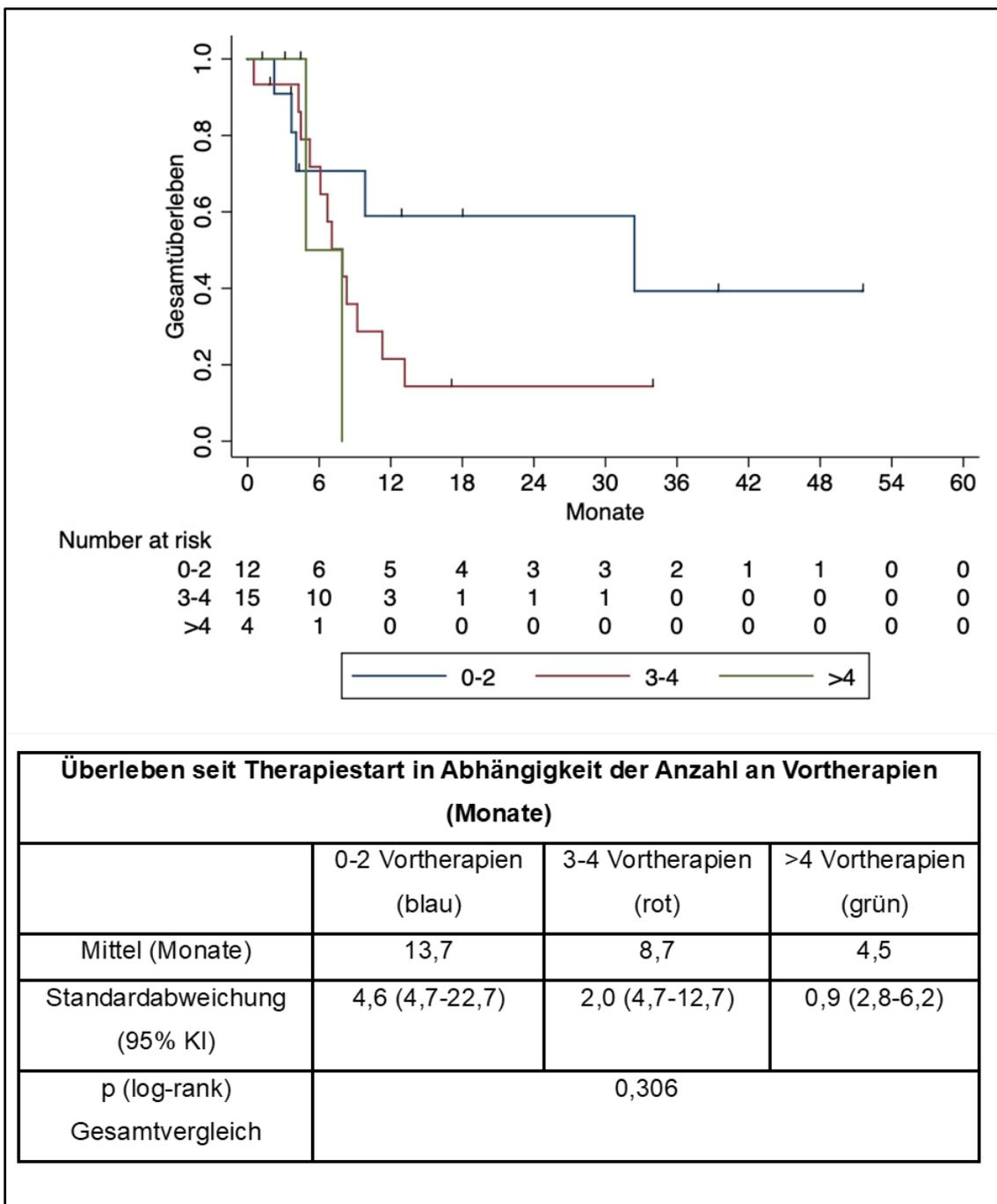


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit der Anzahl an Vortherapien

3.9.19 Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Status

Der ECOG-Status wurde für alle Patienten mit Therapiestart einer MTB-basierten Therapie zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im MTB erfasst oder geschätzt. In Abbildung 16 ist das mittlere Gesamtüberleben in Monaten in Abhängigkeit des ECOG-Status dargestellt. Auf Grund der geringen

Patientenzahl der einzelnen Gruppen wird im Folgenden das Gesamtüberleben im Mittel angegeben. Von 32 Patienten hatten neun Patienten einen ECOG-Status 1 (blau), 19 Patienten hatten einen ECOG-Status von 2 (rot) und vier Patienten einen ECOG-Status von 3 (grün). Das Gesamtüberleben nach Therapiestart lag im Mittel bei 10,4 Monaten für Patienten mit ECOG-Status 1 mit einer SD von $\pm 5,3$ Monaten. Für die Patienten mit ECOG-Status 2 lag das mittlere Gesamtüberleben bei 11,7 Monaten mit einer SD von $\pm 2,7$ Monaten. Patienten mit ECOG-Status 3 konnten ein mittleres Gesamtüberleben von 6,2 Monaten aufweisen mit einer SD von $\pm 1,3$ Monaten. Nach sechs Monaten waren von den Patienten mit ECOG-Status 1 sieben von neun Patienten am Leben, nach einem Jahr waren es noch 2. Von den Patienten mit ECOG-Status 2 lebten nach sechs Monaten 15 von 19 Patienten, nach einem Jahr waren es noch acht. Nach sechs Monaten lebten drei von vier Patienten mit ECOG-Status 3, nach einem Jahr lebte kein Patient dieser Gruppe mehr. Über zwei Jahre lebten sechs Patienten mit ECOG-Status 2 und zwei Patienten mit ECOG-Status 1 bei MTB-Vorstellung. Das längste Überleben mit ECOG-Status 3 lag bei 9,8 Monaten. Mit 0,5 Monaten hatte ein Patient mit ECOG-Status 2 das kürzeste Gesamtüberleben. Das längste Gesamtüberleben mit über vier Jahren (51,5 Monate) hatte ein Patient mit ECOG-Status 1 zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung. Bei einem p-Wert von 0,806 im Gesamtvergleich zeigte hinsichtlich des Überlebens der drei Gruppen keine Signifikanz.

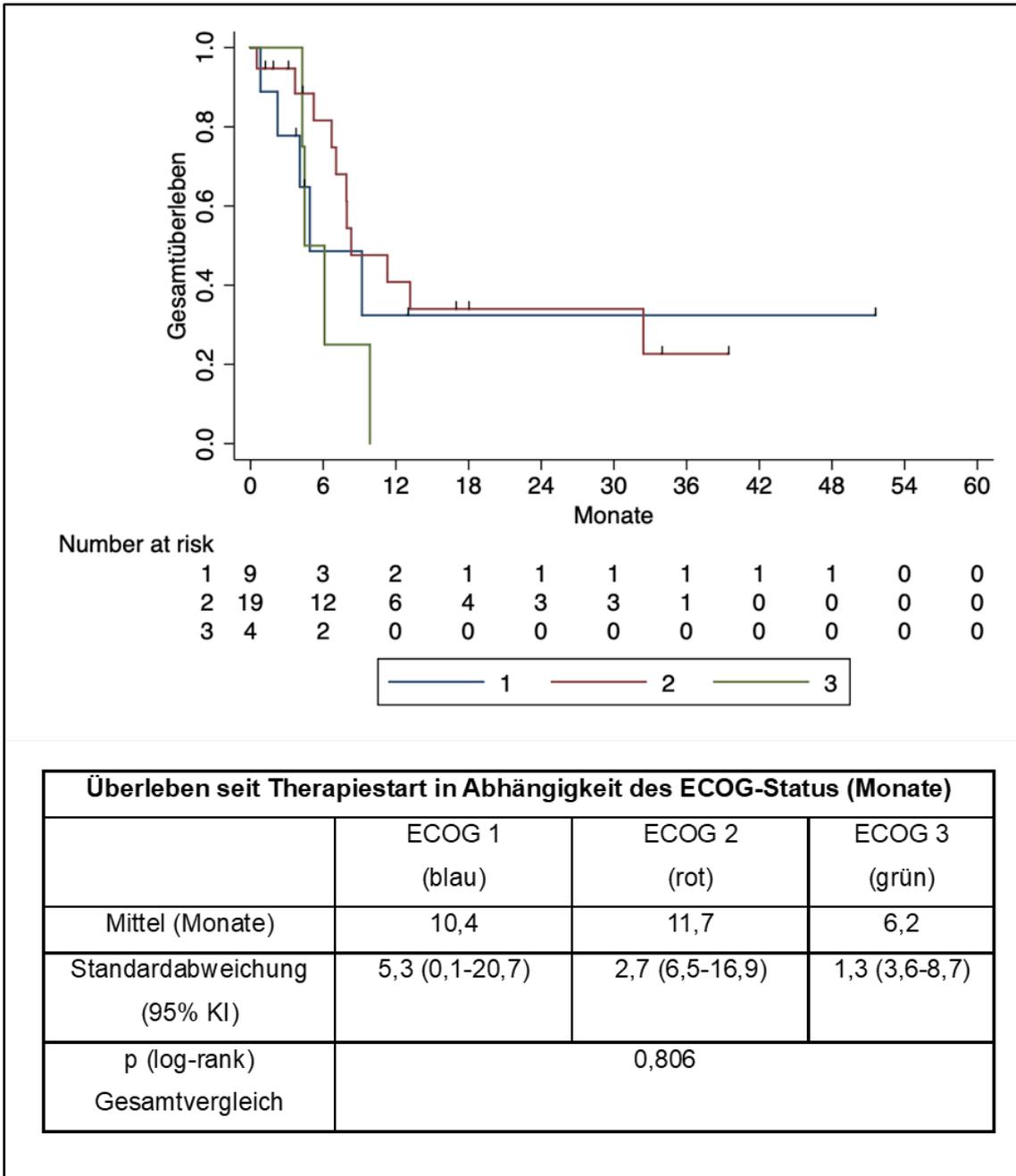


Abbildung 16: Überleben seit Therapiestart der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit des ECOG Performance-Status bei MTB-Erstvorstellung

3.9.20 Überleben in Abhängigkeit des LDH-Wertes

Für Alle Patienten mit erfasstem LDH-Wert bei Therapiestart der MTB-basierten Therapie (n=31) wurde das Overall Survival (OS) bestimmt. Das OS ist definiert als Zeitraum zwischen des Therapiestartes und des Todestages, beziehungsweise des last Date der Datenerfassung für die in MTB-basierter Therapie befindlichen Patienten. Abbildung 17 zeigt das Gesamtüberleben in Monate für Patienten mit normalen LDH-Werten bei Therapiestart (rot) und erhöhten LDH-Werten (blau). Das mediane Überleben bei Patienten mit normalen LDH-Werten lag bei 9,9 Monaten mit einer SD von $\pm 1,8$ Monaten. Für die Patienten mit erhöhten LDH-Werten bei Therapiestart lag das mediane Überleben bei 4,5 Monaten mit einer SD von $\pm 0,6$ Monaten. Bei einem p-Wert von 0,067 ist das OS der Patienten mit normalen LDH-Werten im Vergleich zu den Patienten mit erhöhten LDH-Werten nicht signifikant länger.

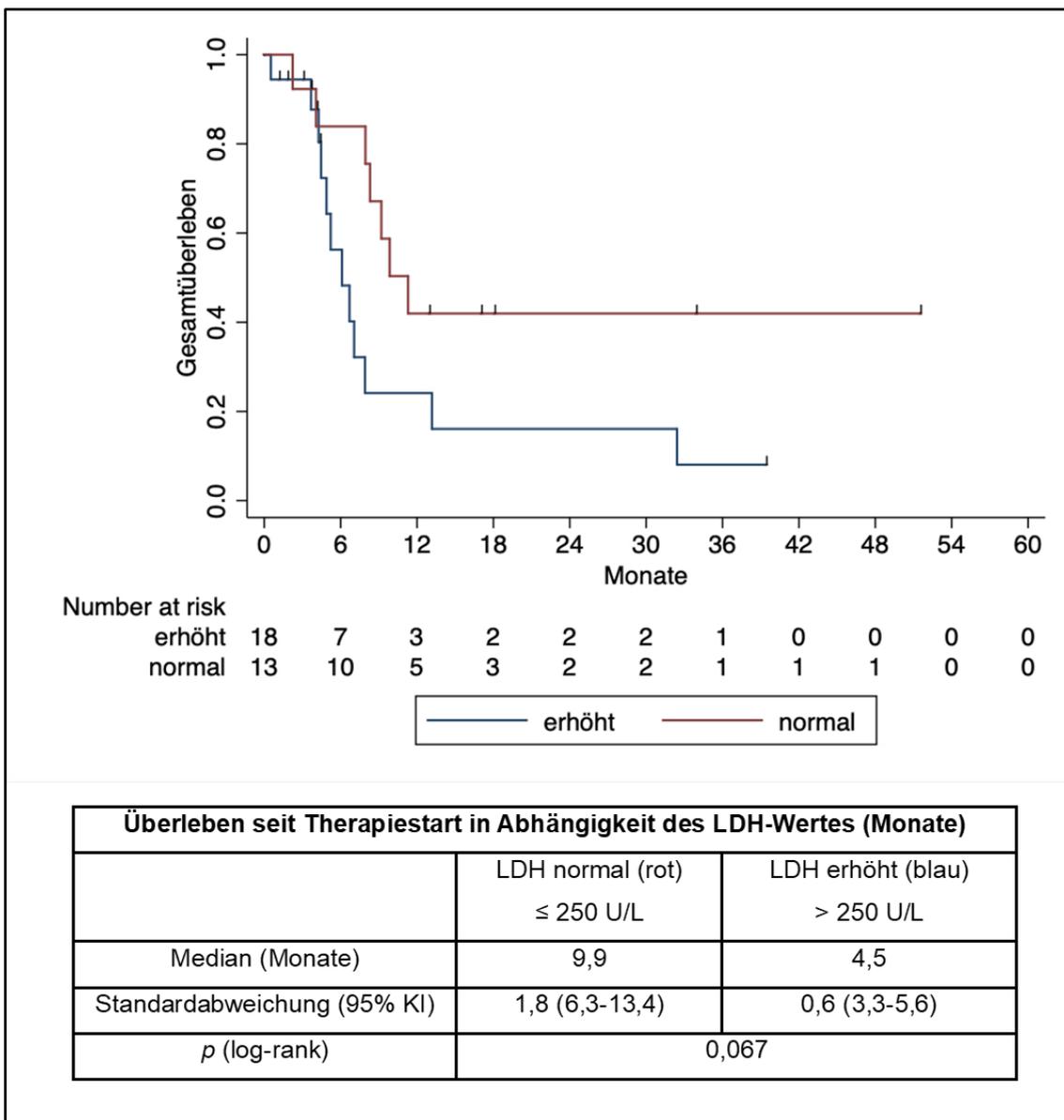


Abbildung 17: Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit des LDH-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiestartes

3.9.21 Überleben in Abhängigkeit des S100B-Wertes

Für Alle Patienten mit erfasstem S100B-Wert bei Therapiestart der MTB-basierten Therapie (n=30) wurde das Overall Survival (OS) bestimmt. Das OS ist definiert als Zeitraum zwischen des Therapiestartes und des Todestages, beziehungsweise des last Date der Datenerfassung für die in MTB-basierter Therapie befindlichen Patienten. Abbildung 18 zeigt das Gesamtüberleben in Monate für Patienten mit normalen S100B-Werten bei Therapiestart (rot) und erhöhten S100B-Werten (blau). Das mediane Überleben bei Patienten mit

normalen S100B-Werten lag bei 9,9 Monaten mit einer SD von $\pm 2,4$ Monaten. Für die Patienten mit erhöhten S100B-Werten bei Therapiestart lag das mediane Überleben bei 5,2 Monaten mit einer SD von $\pm 1,8$ Monaten. Bei einem p-Wert von 0,148 ist das OS der Patienten mit normalen S100B-Werten im Vergleich zu den Patienten mit erhöhten S100B-Werten nicht signifikant länger.

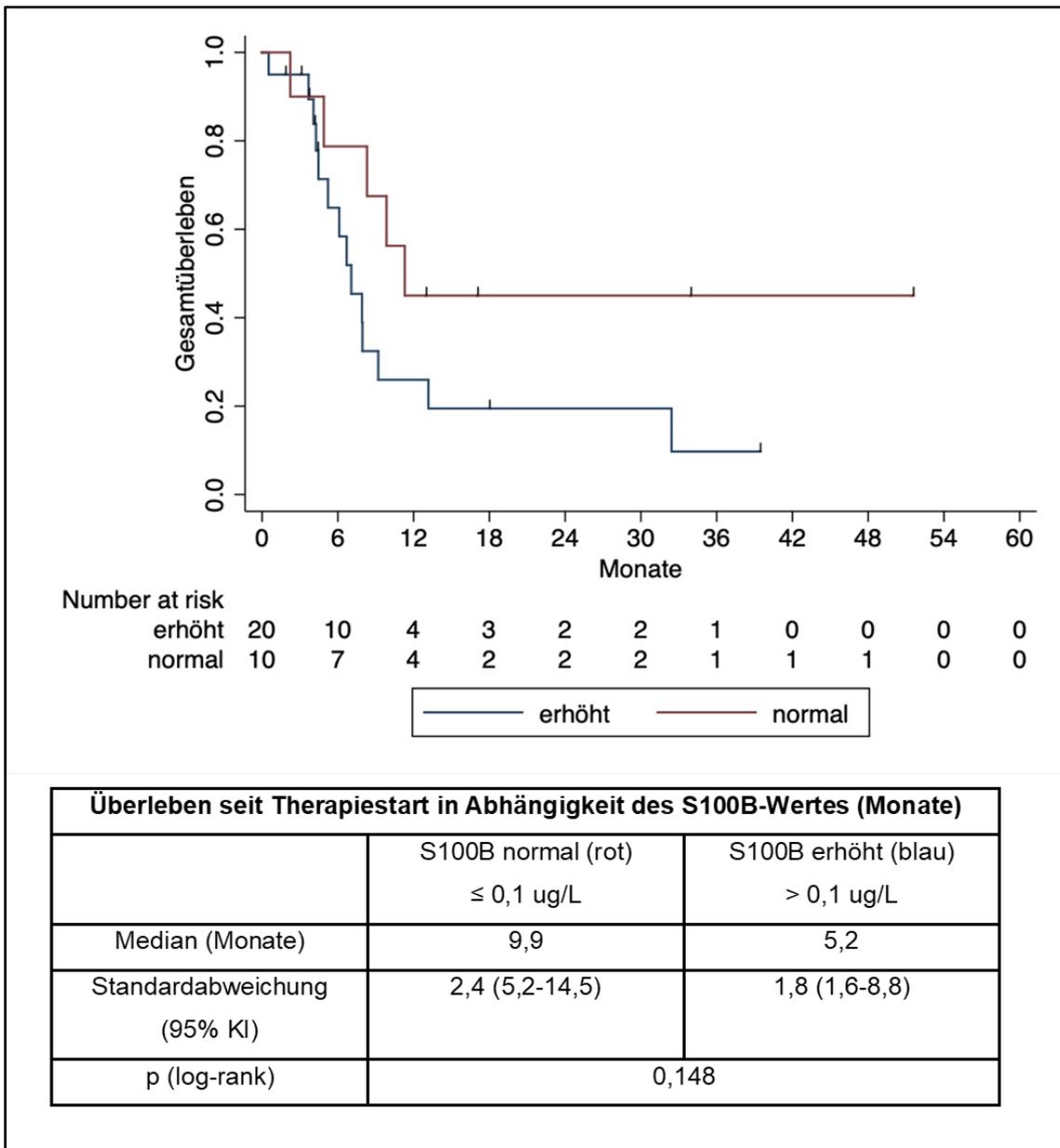


Abbildung 18: Gesamtüberleben nach Start der MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit des S100B-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiestartes

3.10 Mehrfache Vorstellungen im MTB

Eine zweite Vorstellung im MTB erfolgte bei insgesamt 27 Patienten. Im Durchschnitt wurden diese Patienten 2,7 Monate nach einer Erstvorstellung wieder vorstellig bei einem Minimum von > 1 Monat und einem Maximum von 20 Monaten. Eine Drittvorstellung erfolgte bei zwei Patienten, jedoch resultierte daraus keine Therapieumsetzung. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Anzahl von Erst-, Zweit- und Drittvorstellungen sowie die daraus resultierten Therapieempfehlungen- und Umsetzungen

Tabelle 15: Anzahl Vorstellungen im MTB, Therapieempfehlungen und Umsetzungen

Anzahl Vorstellungen	Empfehlung		Umsetzung			Empfehlung bereits nach 1. MTB umgesetzt
	ja	nein	ja	nein	unbekannt	
1 MTB (n=186)	144	42	32	104	8	
2 MTB (n=27)	26	1	11	11	0	4
3 MTB (n=2)	2	0	0	2	0	

3.10.1 Zweite MTB-Vorstellung

Bei der Wiedervorstellung konnte das MTB für 26 Patienten eine Systemtherapie empfehlen. Lediglich für einen Patienten konnte auch in der Zweitvorstellung, nach einer Erstvorstellung ohne Therapieempfehlung, keine Empfehlung für eine Systemtherapie formuliert werden.

Grund für die Wiedervorstellung waren zum einen neue Erkenntnisse beispielsweise durch ergänzende immunhistochemische Diagnostik (n=18), oder erneute Tumorpanelsequenzierungen zum Beispiel bei schlechter Probenqualität des Tumormaterials für NGS im ersten MTB (n=9).

Bei vier Patienten entsprach die Therapieempfehlung nach Wiedervorstellung der Empfehlung der ersten MTB-Vorstellung und die Therapie wurde bereits umgesetzt.

Zehn Patienten starteten nach einer Zweitvorstellung eine MTB-basierte Therapie, bei einem Patienten wurde das Fortführen der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Therapie (Monotherapie Nivolumab) empfohlen.

Zwei Patienten (im Folgenden Patient A und B) mit einer Zweitvorstellung im MTB und einer Therapieumsetzung der Empfehlung hatten zuvor bereits eine MTB-basierte Therapie nach einer Erstvorstellung im MTB erhalten. Bei Patient A wurde die zweite MTB-basierte Therapie 36 Wochen nach der ersten MTB-basierten Therapie gegeben. Unter der zweiten MTB-basierten Therapie betrug das PFS für Patient A knapp 4 Monate (117 Tage). Die zweite MTB-basierte Therapie erhielt Patient B bereits 9 Tage nach der ersten MTB-basierten Therapie. Patient B hatte ein PFS von 38 Tagen unter der zweiten MTB-basierten Therapie. In Tabelle 16 sind die Wirkstoffe der Therapielinien, ihr Evidenzlevel sowie deren Response ersichtlich.

*Tabelle 16: Patient A und B mit Umsetzung einer ersten und zweiten MTB-basierten Therapie. * Response im letzten CT vor Ende der betreffenden Therapielinie*

Patient	erste MTB-basierte Therapie			zweite MTB-basierte Therapie		
	Wirkstoffe	Evidenz	Response*	Wirkstoffe	Evidenz	Response*
A	Palbociclib +Nivolumab	m1C	PD	Encorafenib +Binimetinib +Ribociclib	m1C	SD
B	Afatinib	m2A	PD	Palbociclib	m2C	PD

Bei 11 Patienten wurde die Empfehlung des zweiten MTB nicht umgesetzt. Grund dafür war das Versterben vor einer möglichen Umsetzung (n=2) oder ein zu schlechter Allgemeinzustand der Patienten und Einleitung von Best Supportive Care (n=3). Bei vier Patienten wurde die Therapie bei SD aufgeschoben, falls ein Krankheitsprogress aufträte. Davon war zum Ende der Datenerhebung ein Patient verstorben, ohne eine MTB-basierte Therapie erhalten zu haben. Bei zwei Patienten wurde alternativ einmal eine In-Label Therapie mit einer Polychemotherapie (zum Ende der Datenerhebung verstorben) und einmal eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (lebt zum Ende der Datenerhebung) durchgeführt.

4 Diskussion

Im Zentrum der Untersuchung steht die Frage, ob Patienten mit malignem Melanom und ausgeschöpften Therapieoptionen von einer MTB-basierten Therapie profitieren konnten. Die im vorhergehenden Kapitel dargelegten Erkenntnisse werden im Folgenden mit diesem Fokus diskutiert.

Als erstes wird die Umsetzungsrate der MTB-basierten Therapie des MTB Tübingen bei Patienten mit malignem Melanom mit der Umsetzungsrate weiterer Patientengruppen des MTB Tübingen (GI-Tumoren, Tumore des Nervensystems) verglichen.

Danach wird der Profit der MTB-basierten Therapie bei Patienten mit malignem Melanom, gemessen an der PFS2/PFS1 ratio, mit Erkenntnissen größerer Studien zum Profit molekular zielgerichteter Therapien verglichen (MASTER-Studie, MOSCATO-Studie).

Anschließend wird der Benefit der MTB-basierten Therapie bei Patienten mit malignem Melanom mit den Erkenntnissen zweier Studien verglichen, welche ebenfalls Patientendaten (GI-Tumoren, Tumore des Nervensystems) des MTB Tübingen ausgewertet haben.

Danach wird das Gesamtüberleben von Patienten mit malignem Melanom und Umsetzung der MTB-basierten Therapie mit Hinblick auf bestimmte Einflussfaktoren, welche sich auf das Gesamtüberleben auswirkten, differenzierter betrachtet. Dabei soll auf die Rolle der Faktoren: „Anzahl Vortherapien“, „LDH- und S100B-Wert“ sowie „ECOG-Status“ näher eingegangen werden.

Abschließend wird das MTB Tübingen als lernendes System und die Entwicklungen im Auswertungszeitraum betrachtet.

4.1 Umsetzungen der MTB-basierten Therapie bei Melanompatienten im Vergleich zu Patienten mit GI-Tumoren und Patienten mit Tumoren des Nervensystems des MTB Tübingen

Bei 32 von 186 Patienten mit malignem Melanom und Vorstellung im MTB Tübingen (17,20%), respektive bei 32 von 144 Patienten mit MTB-Empfehlung zur Therapie (22,20%), wurde die MTB-basierte Therapie umgesetzt.

In einer vergleichbaren retrospektiven Studie zur Umsetzung molekular zielgerichteter Therapien des MTB Tübingen bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren liegt der Anteil an Therapieumsetzungen bei 60,98%, das entspricht 25 von insgesamt 41 Patienten mit einer Empfehlung des MTB Tübingen zur molekularbasierten Therapie ([Bitzer et al., 2020](#)). Damit liegt die Umsetzungsrate der durch das MTB Tübingen empfohlenen Therapien für Patienten mit GI-Tumoren höher im Vergleich zu den Patienten mit Malignem Melanom und hohem Therapiedruck (50%) und höher im Vergleich zu allen 144 Patienten mit malignem Melanom und MTB-Empfehlung zur Therapie (22,22%). Warum der Anteil bezogen auf die Therapieumsetzung bei Patienten mit GI-Tumoren und Empfehlung zur Therapie im Vergleich zu Patienten mit Melanom und Therapieempfehlung höher ist, konnte durch einen Vergleich der Studien nicht evaluiert werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass (1) Patienten mit malignem Melanom eventuell häufiger für eine prophylaktische Suche als Vorsorge für einen erneuten Progress im MTB vorgestellt wurden als Patienten mit GI-Tumoren und aus diesem Grund noch keine Umsetzung der MTB-basierten Therapie erfolgte.

Zudem könnte (2) eine höhere Umsetzungsrate der MTB-basierten Therapie bei Patienten mit GI-Tumoren eventuell durch einen stärkeren Mangel an effektiven In-Label Therapieoptionen im Vergleich zu den Therapieoptionen des malignen Melanoms bedingt sein (hier ggf. durchaus auch eine Re-challenge von z.B. BRAF-Inhibitoren).

Als Gründe für eine Nicht-Umsetzung der MTB-basierten Therapie bei Patienten mit GI-Tumoren (n=16) wurde bei 15 Patienten ein zu schlechter Allgemeinzustand angegeben. Insgesamt wurde bei 39,02% der Patienten die

Empfehlung zur Therapie (n=41) nicht umgesetzt ([Bitzer et al., 2020](#)). Im Rahmen dieser Dissertation wurden Patienten mit malignem Melanom und besonders hohem Therapiedruck (n=64) selektiert. Von diesen 64 erhielten 32 Patienten keine MTB-basierte Therapie (50%), ebenfalls mehrheitlich aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes.

Eine prospektive Studie zu Patienten mit vorgeschrittenen Tumorerkrankungen des Nervensystems mit Vorstellung im MTB Tübingen wurde hinsichtlich des Benefits der molekular zielgerichteten Therapie kürzlich veröffentlicht.

408 Patienten mit Nerventumoren wurden im MTB Tübingen vorgestellt. Für eine überwiegende Mehrheit der Patienten konnte das MTB nach einer NGS-Analyse eine Empfehlung für eine zielgerichtete Therapie formulieren. Bei 380 von 408 Patienten war dies der Fall, das entspricht 93,1% ([Renovanz et al., 2023](#)).

Im Vergleich zu den Patienten mit malignem Melanom mit 144 Empfehlungen zur molekularbasierten Therapie von insgesamt 186 im MTB vorgestellten Patienten (77,41%), konnten durch das MTB für die Patienten mit Tumoren des Nervensystems bei einem größeren Anteil Patienten eine molekular zielgerichtete Therapie empfohlen werden.

Dies liegt eventuell daran, dass das Spektrum der Tumorerkrankungen bei der Patientengruppe mit Tumoren des Nervensystems sehr heterogen ist und insbesondere auch Patienten mit Hirnmetastasen von Tumoren unterschiedlichster Genese vertreten sind. Durch diese Streuung konnte möglicherweise eine deutlich höhere Zahl an molekulargenetischen Zielstrukturen detektiert und somit eine höhere Zahl an Therapieempfehlungen ausgesprochen werden.

Eine Umsetzung der molekular zielgerichteten Therapie der Patienten mit Tumoren des Nervensystems hatten 86 von 380 Patienten mit Empfehlung (22,6%) ([Renovanz et al., 2023](#)).

Der Anteil von Patienten mit Melanom und Therapieumsetzung (n=32) lag bei 22,22% aller Patienten mit Therapieempfehlung (n=144) und bei 50% im Vergleich zu Patienten mit Empfehlung und hohem Therapiedruck (n=64).

Vergleicht man die Anzahl Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie, also die der Melanompatienten mit den Patienten und Tumoren des Nervensystems wird deutlich, dass bei allen Patientengruppen eine ähnlich niedrige Umsetzungsrate besteht, obwohl der Anteil an Patienten mit Therapieempfehlungen in der Gruppe mit Tumoren des Nervensystems im Vergleich höher ist.

Die Gründe für eine Nicht-Umsetzung bei Patienten mit Tumoren des Nervensystems sind vergleichbar mit den Gründen für eine Nicht-Umsetzung bei Patienten mit Melanom. Überwiegend wurden die Therapien wegen eines Krankheitsprogresses und einer klinischen Verschlechterung nicht umgesetzt, oder die Patienten waren verstorben. Bei den Patienten mit Tumoren des Nervensystems war dies bei 163 von 380 Patienten (42,89%) der Fall ([Renovanz et al., 2023](#)).

4.2 Benefit der Patienten mit Melanom und MTB-basierter Therapie hinsichtlich PFS und PFS2/PFS1 ratio

Als Vergleichsgrößen für den Benefit einer MTB-basierten Therapie gelten das PFS2 unter der molekular zielgerichteten Therapie und eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 . Eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 korreliert nach Auswertung mehrerer Studien mit einem klinischen Benefit bei Patienten unter molekular zielgerichteter Therapie ([Mock et al., 2019](#)).

Setzt man die Anzahl Patienten mit Melanom und einem PFS2 ≥ 3 Monate (n=10) unter der molekular zielgerichteten Therapie mit allen Melanompatienten und Vorstellung im MTB (186) ins Verhältnis wird deutlich, wie wenig Patienten, welche im MTB Tübingen vorgestellt wurden, letztendlich von einer MTB-basierten Therapie profitiert haben: 5,38%, das ist etwa jeder achtzehnte im MTB vorgestellte Patient.

Das mediane PFS2 aller Melanompatienten unter molekular zielgerichteter Therapie war mit 2,16 Monaten im Vergleich zum medianen Überleben unter der letzten verabreichten Vortherapie (2,88 Monate) um 0,72 Monate kürzer. Damit haben die Patienten im Gesamten tendenziell eher von der Vortherapie als von der molekular zielgerichteten Therapie profitiert. Das könnte an der Wirksamkeit der verabreichten Therapiewirkstoffe der letzten Vortherapien liegen. Die Wirkstoffe der Vortherapien waren bei allen Patienten in Form eines etablierten Therapieschemas im In-label Use verabreicht worden, welche nachweislich mit einem signifikant längeren PFS korrelieren. Zum anderen liegt das bessere PFS1 der letzten systemischen Vortherapie womöglich darin begründet, dass sie die letzte Therapieoption darstellte: die MTB-basierte Therapie folgte als Ultima Ratio.

Versteht man jedoch die MTB-basierte Therapie als letzten therapeutischen Versuch der Erkrankung im Endstadium entgegenzuwirken, so kann durchaus für den Patienten als Individuum, jede progressivfreie Zeit unter der molekular zielgerichteten Therapie, als wertvoller Gewinn angenommen werden. Obwohl das PFS2 unter der MTB-basierten Therapie im Mittel lediglich 2,16 Monate betrug, hatten 31,25% der 32 Patienten mit molekular zielgerichteter Therapie

im Mittel ein PFS2 von ≥ 3 Monaten, davon vier Patienten ein PFS2 von über einem Jahr. Zudem hatten neun von 31 Patienten eine PFS2/PFS1 ratio von ≥ 1.3 (29,03%), sieben von 31 Patienten sogar eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.5 (22,58%). Diese Zahlen verdeutlichen, dass einzelne Patienten durchaus erheblich von der MTB-basierten Therapie profitiert haben.

Die Ergebnisse dieser Dissertation bezogen auf die PFS2/PFS1 ratio sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer prospektiven Studie (MASTER-Studie) des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung zum Profit molekular zielgerichteter Therapien bei Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen und molekulargenetischer Analyse. Die PFS2/PFS1 ratio lag bei 35% der Patienten mit Umsetzung der molekular zielgerichteten Therapie >1.3 , also etwas höher als bei den Patienten mit malignem Melanom dieser Auswertung (29,03% der Patienten) ([Horak et al., 2021](#)).

In einer weiteren prospektiven klinischen Studie (MOSCATO-Studie) wurde für Patienten mit molekulargenetischer Analyse bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und Umsetzung einer molekular zielgerichteten Therapie eine PFS2/PFS1 ratio von > 1.3 bei 33% der Patienten ermittelt ([Massard et al., 2017](#)).

Bei sieben Patienten mit malignem Melanom und Umsetzung der MTB-basierten Therapie wurde eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.5 festgestellt (22,58%). Diese Zahl deckt sich mit den Ergebnissen der WINTHER-Studie. In dieser Studie wurde das Outcome einer molekular zielgerichteten Therapie nach genetischer Analyse des Tumors hauptsächlich für Patienten mit Lungentumoren, Kopf- Hals Tumoren und Kolonkarzinomen untersucht. Die PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.5 in dieser Studie lag bei 22,4% ([Rodon et al., 2019](#)).

4.3 Patienten mit besonderem Therapieprofit

Neun von 32 Patienten konnten besonders von der molekular zielgerichteten Therapie profitieren. Der Therapieerfolg zeichnete sich zum einen bei allen neun Patienten durch ein verlängertes progressivfreies Überleben im Vergleich zur letzten Vortherapie aus (PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3). Zum anderen konnte der Therapieerfolg durch das Therapieansprechen vorhandener Metastasen radiologisch für sieben Patienten nachvollzogen werden. Zu Beginn der MTB-basierten Therapie hatten alle neun Patienten einen Krankheitsprogress erfahren. Unter der MTB-basierten Therapie zeigten im ersten Staging nach Therapiestart lediglich zwei Patienten weiterhin radiologisch einen Krankheitsprogress. 5 Patienten hatten ein Teilansprechen auf vorhandene Metastasen. Ein Patient zeigte einen stabilen Verlauf, bei einem weiteren Patienten konnten im ersten Staging keine Metastasen mehr nachgewiesen werden.

Das längste progressivfreie Überleben unter der MTB-basierten Therapie lag bei über 4 Jahren. Die MTB-basierte Therapie bestand hier aus einer kombinierten Standardtherapie aus den BRAF- und MEK Inhibitoren Dabrafenib und Trametinib bei detektierter BRAF-Mutation. Zuvor hatte der Patient unter einer Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab einen raschen Krankheitsprogress erfahren (PFS < 3 Monate). Von allen Patienten unter MTB-basierter Therapie war dies der einzige Patient bei dem die Systemtherapie des malignen Melanoms bei anhaltender CR innerhalb des Auswertungszeitraums geplant und mit Ausbleiben relevanter Nebenwirkungen beendet werden konnte. Der Therapieerfolg von BRAF- und MEK Inhibitoren zeigt sich auch in Studien bei Patienten mit fernmetastasiertem malignem Melanom und ebenfalls einer Therapie aus Dabrafenib und Trametinib ([Robert et al., 2019](#)),([Dummer et al., 2020](#)).

Ein CR unter der MTB-basierten Therapie bis zum Ende des Auswertungszeitraums zeigte zudem ein Patient mit der molekularen Rationalen einer erhöhten Mutationslast in der Sequenzanalyse. Tumore mit zahlreichen somatischen Mutationen exprimieren Neo-Antigene und zeigen eine Sensitivität gegenüber einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Sie verstärken die tumorspezifische Immunantwort des Patienten ([Merino et al., 2020](#)). Die Gabe der Immuncheckpoint-Inhibitoren Ipilimumab und Nivolumab wurde durch das MTB empfohlen und umgesetzt und letztendlich ein progressivfreies Überleben von > 18 Monaten erreicht. Zuvor hatte der Patient unter einer Therapie mit Trametinib innerhalb der ersten drei Monate einen Krankheitsprogress erlitten. Die Gabe von Ipilimumab und Nivolumab entsprach in diesem Fall einer leitliniengerechten und etablierten Standardtherapie ([C. Garbe, 2020](#)). Relevante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Schwere Nebenwirkungen waren lediglich bei zwei der neun Patienten der Grund für einen Abbruch der MTB-basierten Therapie: Beide Patienten zeigten eine Mutation des NRAS-Gens sowie Veränderungen im CDK4/6- Signalweg. In einer Phase 1b/ 2-Studie zum NRAS-mutiertem Melanom konnten vielversprechende Ergebnisse unter Kombinationstherapie bestehend aus dem MEK-Inhibitor Binimetinib und dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib aufgezeigt werden ([Schuler et al., 2017](#)). Das MTB empfahl daher die Kombinationstherapie aus dem MEK-Inhibitor Binimetinib und dem Kinasehemmer Ribociclib. Diese Wirkstoffkombination wurde bei beiden Patienten umgesetzt. Beide Patienten zeigten im Verlauf ein Teilansprechen vorhandener Metastasen in der radiologischen Bildgebung. Leider musste die Therapie bei beiden Patienten trotz des Therapieansprechens wegen schwerer Nebenwirkungen (Patient A: Pneumonitis, Herzinsuffizienz, Patient B: schwere Diarrhoen, Pyrexie, schwere Nausea) abgebrochen werden. Diese Nebenwirkungen entsprechen dem typischen Nebenwirkungsprofil von Ribociclib als auch von Binimetinib. In einer Studie zur Therapie des NRAS-mutiertem Melanoms mit Ribociclib und Binimetinib musste die Behandlung in der Phase 1b bei 34,5% wegen starker Nebenwirkungen abgebrochen werden, unter anderem wegen Nausea, Diarrhoe und Pyrexien ([Schuler et al., 2022](#)).

4.4 Benefit der Patienten mit Melanom im Vergleich zum Benefit weiterer Patienten anderer Tumorentität des MTB Tübingen

Der Benefit molekular zielgerichteter Therapien, empfohlen vom MTB Tübingen, wurde bereits für weitere Patientengruppen anderer Fachbereiche und

Tumorentitäten evaluiert und bereits publiziert. Die Ergebnisse dieser Dissertation bezüglich des Profites der MTB-basierten Therapie können nun mit den Ergebnissen dieser Arbeiten verglichen werden.

4.4.1 *Benefit der MTB-basierten Therapie des MTB Tübingen: Patienten mit Melanom vs. Patienten mit Tumoren des Nervensystems*

In einer prospektiven Studie wurden Patienten mit Vorstellung im MTB Tübingen und Tumoren des Nervensystems mit Hinblick auf das klinische Ansprechen einer molekular zielgerichteten Therapie untersucht und die Ergebnisse bezüglich des Therapieerfolgs kürzlich veröffentlicht. Dabei wurde das PFS und die PFS2/PFS1 ratio unter einer MTB-basierten Therapie bestimmt.

70 Patienten mit Tumoren des Nervensystems hatten unter der MTB-basierten Therapie ein medianes PFS von 3,3 Monaten bei einem Range von 0,04 und 30,9 Monaten.

Im Vergleich dazu ist das mediane PFS mit 2,16 Monaten bei den Patienten mit malignem Melanom (n=32) unter MTB-basierter Therapie ähnlich kurz.

20 Patienten mit Tumor des Nervensystems und Umsetzung einer MTB-basierten Therapie hatten eine PFS2/PFS1 ratio > 1.3, das entspricht 31,3% aller Patienten für die eine PFS2/PFS1 ratio ermittelt wurde (n=64). Damit unterscheiden sich die Patienten des MTB Tübingen mit malignem Melanom (n=31) hinsichtlich der PFS2/PFS1 ratio unter MTB-basierter Therapie mit 29,03% nicht wesentlich von den Patienten des MTB Tübingen mit Tumoren des Nervensystems.

Im Einzelfall scheinen Patienten jedoch unabhängig ihrer Tumorentität von einer molekular zielgerichteten Therapie deutlich zu profitieren (PFS max. bei einem Patienten mit malignem Melanom: 51,48 Monate versus PFS max. bei einem Patienten mit Tumor des Nervensystems: 30,9 Monate).

4.4.2 Benefit der MTB-basierten Therapie des MTB Tübingen: Patienten mit Melanom vs. Patienten mit GI-Tumoren

Eine weitere Studie zum MTB Tübingen liegt für Patienten mit gastrointestinalen Tumoren vor. 25 Patienten hatten nach Erstellen eines molekulargenetischen Profils mit NGS und anschließender Vorstellung im MTB Tübingen eine molekular zielgerichtete Therapie erhalten. In der Studie wurde keine PFS2/PFS1 ratio bestimmt, ein PFS unter der molekularbasierten Therapie wurde für 20 Patienten ermittelt. Dennoch lassen sich Ergebnisse dieser Studie mit den Auswertungen zu den Patienten mit malignem Melanom vergleichen.

Im Rahmen der Dissertation konnte für die Patienten mit malignem Melanom und Umsetzung der MTB-basierten Therapie (n=32) ein PFS von median 2,16 Monaten festgestellt werden. Im Vergleich dazu betrug das mediane PFS bei den Patienten des MTB Tübingen mit GI-Tumoren unter MTB-basierter Therapie 2,8 Monate mit einem Range von 1,0-9,0 Monaten (n=20) ([Bitzer et al., 2020](#)). Bezogen auf das mediane PFS unterscheiden sich die Ergebnisse nicht wesentlich (Melanompatienten 2,16 vs. Patienten mit GI-Tumoren 2,8 Monate), bei unterschiedlicher Tumorentität. Mit über 4,29 Jahren liegt das maximal detektierte mediane PFS bei einem Patienten mit malignem Melanom deutlich über dem maximalen medianen PFS von 9 Monaten bei einem Patienten mit GI-Tumor ([Bitzer et al., 2020](#)).

Das mediane OS, gemessen von Therapiestart bis Tod, bei Patienten mit GI-Tumoren und Umsetzung der MTB-basierten Therapie betrug 5,2 Monate ([Bitzer et al., 2020](#)). Im Vergleich dazu lag das mediane OS von Therapiestart bis Stichtag bei den Patienten mit malignem Melanom und Umsetzung der MTB-basierten Therapie bei 6,4 Monaten und war somit nicht wesentlich länger als das OS der Patienten mit GI-Tumoren.

Unabhängig der Tumorentitäten bleibt also der durchschlagende Erfolg der molekularbasierten Therapie im Sinne eines PFS über zwei bis drei Monate hinaus, sowie ein deutlich verlängertes OS bei der Mehrheit der verglichenen Patientengruppen (Melanom, GI-Tumore, Tumor des Nervensystems), aus.

Dennoch gibt es in allen Vergleichsgruppen einzelne Patienten mit deutlichem Therapieprofit.

4.5 Gesamtüberleben von Patienten mit MTB-basierter Therapie in Abhängigkeit bestimmter Faktoren

Das Gesamtüberleben ab Start der MTB-basierten Therapie wurde unter der Berücksichtigung bestimmter Ausgangswerte der Patienten als Einflussfaktoren untersucht. Genauer betrachtet wurde den dabei die Anzahl an bestehenden Vortherapien, die Laborwerte LDH und S100B sowie der ECOG- Status.

4.5.1 Gesamtüberleben in Bezug auf die Anzahl an Vortherapien

Die Anzahl an systemischen Vortherapien vor dem Start einer MTB-basierten Therapie unterscheiden sich deutlich und reichen im Einzelfall von keiner Vortherapie bis zu sieben systemischen Vortherapien. Das lässt sich unter anderem mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung erklären. Patienten mit Diagnosestellung in einem frühen Stadium der Erkrankung hatten bis zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung bereits mehrere Therapielinien erhalten. Erfolgte die Diagnose bei Stadium IV der Erkrankung, zudem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, kam es zu einer geringeren Anzahl an Vortherapien. Vor diesem Hintergrund erklärt sich zum Beispiel das rasche Versterben eines Patienten mit malignem Melanom ohne einer systemischer Vortherapie bereits 25 Tage nach Start der MTB-basierten Therapie.

Im Rahmen der Auswertung wurde das mittlere Gesamtüberleben der Patienten nach Start einer MTB-basierten Therapie in Abhängigkeit der Anzahl an systemischer Vortherapien untersucht. Dabei konnte kein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit einer Anzahl Vortherapien von 0-2 im Vergleich zu Patienten mit 3-4 oder >4 Vortherapien gezeigt werden. Es ergibt sich jedoch eine Tendenz zu einem längeren Überleben. Patienten mit 0-2 Vortherapien lebten im Mittel 5 Monate länger als Patienten mit 3-4 Vortherapien und 9,2 Monate länger als Patienten mit >4 Vortherapien.

Erstens lässt sich die Tendenz zu einem längeren Überleben bei geringerer Anzahl von 0-2 Vortherapien durch den besseren Allgemeinzustand dieser Patienten zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung im Vergleich zu den Patienten mit

3-4 oder >4 Vortherapien erklären. Von insgesamt neun Patienten mit ECOG 1 bei Vorstellung im MTB lässt sich eine Mehrheit von sechs Patienten der Gruppe mit 0-2 Vortherapien zuordnen.

Zweitens gilt es bei Patienten mit raschem Progress unter einer Vortherapie und hoher Tumorlast eine Stabilisierung der Erkrankung zu erreichen, um im Idealfall weitere Therapieoptionen evaluieren zu können. Häufig kommt die Chemotherapie als Last-Line Therapie im In-label Use zum Einsatz und ist häufig mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Die Chemotherapie bringt durchaus einen Vorteil hinsichtlich des progressivfreien Überlebens bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV ([Hauschild et al., 2009](#)), hat jedoch keine signifikante Auswirkung auf das mediane Gesamtüberleben ([Eigentler et al., 2003](#)).

Vor dem Hintergrund des Einsatzspektrums der Chemotherapie lässt sich die Tendenz zu einem schlechteren mittleren Gesamtüberleben der Patienten mit einer hohen Anzahl an Vortherapien und Chemotherapie als letzte Therapielinie erklären. Von den Patienten mit malignem Melanom aus der Gruppe mit 0-2 Vortherapien (n=12) hatte lediglich ein Patient zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung eine Chemotherapie als letzte Therapielinie erhalten. In der Gruppe mit >4 Vortherapien (n=4) hatten alle Patienten eine Chemotherapie als letzte Vortherapie erhalten.

Zur Rolle der Anzahl an Vortherapien als Einflussfaktor vor Start einer molekular zielgerichteten Therapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben, gibt es, bezogen auf Patienten mit malignem Melanom, zum aktuellen Zeitpunkt keine vergleichbaren Daten.

Die Anzahl an systemischen Vortherapien vor Start einer MTB-basierten Therapie wurde bereits in einer Arbeit zu Patienten mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren welche ebenfalls im MTB Tübingen vorgestellt wurden und eine MTB-basierte Therapie erhalten hatten gezeigt ([Bitzer et al., 2020](#)). In dieser Arbeit lag die maximale Anzahl an Vortherapien bei 7 und die minimale Anzahl bei einer Vortherapie. Trotz unterschiedlicher Tumorentität ist die Verteilung der Anzahl an systemischen Vortherapien in der Arbeit zu den

GI-Tumoren ähnlich zu der Verteilung der Patienten mit malignem Melanom. Dies deutet zum einen darauf hin, dass Patienten mit fortgeschrittenen GI-Tumoren, welche eine durch das MTB Tübingen empfohlene molekularbasierte Therapie erhalten hatten, sich zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung in einem ähnlich vorgeschrittenen Krankheitsstadium befanden wie die Patienten im Rahmen der Auswertung mit fortgeschrittenem Malignen Melanom. Zudem sind die zugelassenen Therapieoptionen im In-Label Use zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung bei Patienten mit GI-Tumoren und malignen Melanom ähnlich ausgeschöpft. Das Überleben der Patienten mit GI-Tumoren unter MTB-basierter Therapie in Abhängigkeit der Anzahl der Vortherapien wurde in der Vergleichsstudie nicht untersucht.

4.5.2 Gesamtüberleben in Bezug auf den LDH-Wert

Die Bedeutung von LDH als prognostischer Parameter bei Patienten mit malignem Melanom im fortgeschrittenen Stadium konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden und ist nach aktueller AJCC-Klassifikation bei Eintritt in das fernmetastasierte Stadium zu bestimmen. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen der Datenanalyse der LDH-Wert bei Start und Ende der MTB-basierten Therapie ausgewertet, um die Entwicklung der Werte zu zeigen und um das OS der Patienten mit normalen und erhöhten LDH-Werten bei Therapiestart zu vergleichen. Bei einer Mehrheit von 18 der 31 Patienten mit LDH-Bestimmung vor Umsetzung der MTB-basierten Therapie zeigte sich ein erhöhter LDH-Wert bei > 250 U/L, bei 13 Patienten lag dieser im Normbereich. Im Median lebten Patienten mit normalen LDH-Werten bei Therapiestart mit 9,9 Monaten insgesamt 5,4 Monate länger als Patienten mit erhöhten LDH-Werten, diese hatten ein OS von 4,5 Monaten nach Therapiestart. Der Überlebensvorteil für Patienten mit normalen vs. erhöhten LDH-Werten ist nicht signifikant. Eine Erklärung für das nicht signifikant längere Überleben der Patienten mit normalen LDH-Werten ist die Tatsache, dass ein überwiegender Teil der Patienten mit MTB-basierter Therapie, unabhängig davon ob der LDH-Wert eingangs der Therapie hoch oder normal ist, als austherapiert und weit fortgeschritten in ihrer Erkrankung gelten. Dennoch zeigt sich eine Tendenz zu einem besseren Überleben unter der MTB-basierten Therapie bei eingangs

normalen LDH-Werten. Generell gilt der LDH-Wert als hochsignifikanter Parameter für das Überleben bei Patienten im Stadium IV, das zeigen die Daten der AJCC Melanoma Staging Data Base 2008. Die 2-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit normalen LDH-Werten bei Eintritt in das Stadium IV der Erkrankung lag bei 40% im Vergleich zu 18% mit erhöhten LDH-Werten bei einem p-Wert $<0,0001$ ([Balch et al., 2009](#)). Der LDH-Wert gilt zudem als wichtiger, statistisch signifikanter Marker hinsichtlich des Progresses der Erkrankung, dies zeigt eine Studie anhand von 71 Patienten im Stadium IV. Für LDH als Prognosemarker ergab sich bei Krankheitsprogress eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 92% ([Deichmann et al., 2004](#)). Das trifft auf die Patienten aus der Datenanalyse mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie nicht zu. Unabhängig des Ausgangswertes für LDH und unabhängig ob die LDH-Werte unter der MTB-Basierten Therapie steigend oder fallend waren, kam es im Verlauf zu einem Krankheitsprogress bei einer überwiegenden Anzahl der Patienten. Somit konnte im Rahmen dieser Auswertung zwischen der Entwicklung der LDH-Werte und einem Krankheitsprogress ja/nein, kein Zusammenhang hergestellt werden. Das fortgeschrittene Krankheitsstadium bei ausgeschöpften Therapieoptionen kann eine Erklärung dafür sein, warum der LDH-Wert bei dieser Patientengruppe kein signifikanter Marker für einen Krankheitsprogress darstellt. Zu bedenken ist jedoch, dass diese Erkenntnisse im Rahmen der Dissertation lediglich für ein kleines Patientenkollektiv zutreffen. Ob der LDH-Wert ein Marker für einen Krankheitsprogress bei Patienten mit malignem Melanom unter einer individuell molekular zielgerichteten Therapie bei ausgeschöpften Therapieoptionen im In-Label-Use sein kann, sollte, bei aktuell fehlenden Daten, bei größeren Patientenkollektiven weiter untersucht werden.

4.5.3 Gesamtüberleben in Bezug auf den S100B-Wert

Laut aktueller S3-Leitlinie soll bei Patienten mit Metastasen S100B bei nachgewiesener Korrelation mit dem Erkrankungsstadium bestimmt werden ([C. Garbe, 2020](#)). Im Rahmen der Datenanalyse konnte für die Patienten mit erhöhten S100B-Werten $>0,1$ $\mu\text{g/L}$ vor Start in die MTB-basierte Therapie ein kürzeres OS im Vergleich zu den Patienten mit normalen S100B-Werten $\leq 0,1$

ug/L vor Therapiestart detektiert werden. Patienten mit normalen S100B-Werten bei Therapiestart lebten mit median 9,9 Monaten 4,7 Monate länger als Patienten mit erhöhten Werten und einem medianen Überleben von 4,7 Monaten. Der Überlebensvorteil ist nicht signifikant jedoch besteht eine Tendenz zu einem längeren Überleben bei normalen S100B-Werten. Ursächlich für das Fehlen eines signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit normalen S100B-Werten könnte das weit fortgeschrittene Krankheitsstadium der Patientengruppe bei ausgeschöpften Therapieoptionen sein. Die Erkenntnis des Überlebens hinsichtlich S100B deckt sich mit einer Metastudie welche bereits 2008 ein signifikant erhöhtes Risiko für ein schlechteres Überleben bei Patienten im Stadium IV und positiven Werten für S100B zeigte ([Mocellin et al., 2008](#)). Es konnten im Zuge der Dissertation keine vergleichbaren Daten zum Überleben bei Patienten mit malignem Melanom unter einer MTB-basierter Therapie (teilweise Therapien im Off-label Use) in Abhängigkeit des S100B Wertes gefunden werden. Daten liegen jedoch zum OS bei Patienten mit zugelassenen Therapieschemata vor. In einer Studie wurde das OS von 238 Patienten in Abhängigkeit eines erhöhten ($>0,3$ ug/L) oder normalem ($\leq 0,3$ ug/l) S100B-Wertes mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium III und IV unter einer Therapie mit dem PD-1 Antikörper Pembrolizumab, sowie unter dem Therapieschema aus dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab und dem PD-1 Antikörper Nivolumab untersucht. Dabei konnte ein signifikant kürzeres OS für Patienten mit erhöhten S100B-Werten festgestellt werden ([Wagner et al., 2018](#)).

4.5.4 Gesamtüberleben in Bezug auf den ECOG-Status

Ein guter Allgemeinzustand des Patienten gilt in der Onkologie als wichtige Voraussetzung für eine wirksame und verträgliche Therapie und ist zudem ein relevanter klinischer und prognostischer Faktor bei Patienten mit malignem Melanom ([Tas, 2012](#)), ([Manola et al., 2000](#)).

Nach aktuellem Stand liegen keine vergleichbaren Daten zur Rolle des ECOG-Status als prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens bei Patienten mit

malignem Melanom vor, welche als austherapiert gelten und vor der Umsetzung einer individuellen molekulargestützten Therapie stehen.

In einer retrospektiven Studie wurde ein signifikant längeres Überleben von Patienten mit malignem Melanom in Abhängigkeit ihres ECOG-Status bei Eintritt in das Stadium IV festgestellt. Von 161 Patienten hatten im Verlauf 126 eine Immuntherapie, eine zielgerichtete Therapie oder beides erhalten. 24 Patienten hatten eine andere Therapie, 11 Patienten erhielten keine Therapie. Von den Patienten mit ECOG-Status 1 bei Eintritt in Stadium IV waren nach sechs Monaten 80% und nach 12 Monaten 59% am Leben. Bei ECOG-Status 2 lebten nach sechs Monaten 43% und nach 12 Monaten noch 25% der Patienten. Von den Patienten mit ECOG-Status 3 bei Eintritt in das Stadium IV lebten nach sechs Monaten noch 17% und nach 12 Monaten 0% ([Hu et al., 2023](#)).

Im Vergleich zu ([Hu et al., 2023](#)) konnte im Rahmen dieser Dissertation für die Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie kein signifikant längeres Überleben in Abhängigkeit des ECOG-Status bei MTB-Vorstellung gezeigt werden, jedoch zeigt sich eine Tendenz zu einem längeren Überleben mit ECOG-Status 1 und ECOG-Status 2 im Vergleich zu ECOG-Status 3. Mit einem mittleren Gesamtüberleben von 10,4 Monaten bei Patienten mit ECOG-Status 1 war dieses vergleichbar mit dem mittleren Gesamtüberleben von 11,7 Monaten bei ECOG-Status 2. Patienten mit ECOG-Status 1 hatten also keinen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten mit einem ECOG-Status 2. Patienten mit ECOG-Status 3 hingegen zeigten ein deutlich kürzeres mittleres Überleben (6,2 Monate) im Vergleich zu den Gruppen mit ECOG-Status 1 und ECOG-Status 2.

Die Gründe, warum Patienten mit ECOG-Status 1 und Umsetzung einer MTB-basierten Therapie kein signifikant längeres Überleben im Vergleich zur Gruppe mit ECOG-Status 2 zeigen, könnten folgende sein:

Erstens kann eine Ursache für die fehlende Signifikanz für ein längeres Überleben bei besserem ECOG-Status an der kleinen Stichprobengröße (n=32) liegen. Zweitens wird bei der Patientenkohorte dieser Auswertung im Vergleich

zu ([Hu et al., 2023](#)) nicht der ECOG-Status zum Zeitpunkt des Eintrittes in das Stadium IV gewertet, sondern der ECOG-Status bei Vorstellung im MTB. Zum Zeitpunkt der Vorstellung im MTB ist zu bedenken, dass sich eine Mehrzahl der Patienten schon längere Zeit Stadium IV der Erkrankung befinden und die In-Label Therapien ausgeschöpft wurden. Drittens erfolgte im Rahmen dieser Auswertung die Erhebung des ECOG-Status retrospektiv. War der ECOG-Status nicht explizit in den MTB-Briefen dokumentiert wurde der Status anhand von Arztbriefen, Ambulanznotizen oder sonstige Berichte (Sozialdienst, Entlassmanagement) subjektiv geschätzt. Dies führt zu einer gewissen Unsicherheit und einer begrenzten Aussagekraft der Ergebnisse bezüglich des ECOG-Status.

4.6 Das MTB Tübingen als lernendes System

Der in dieser Untersuchung erfasste Zeitraum zwischen der ersten (12.06.2017) und letzten (14.10.2022) ausgewerteten MTB-Vorstellung beträgt 5 Jahre und 124 Tage. Die gewonnenen Erkenntnisse zeigen auf, dass sich das MTB Tübingen funktional aus seiner Frühphase der Implementierung heraus weiterentwickelt und verbessert hat und somit seiner Aufgabe als lernendes System gerecht wird.

Im Rahmen der Dissertation konnte diesbezüglich die Veränderung bestimmter Merkmale nachvollzogen werden. Die Geschlechterverteilung und auch die Variabilität der verschiedenen Melanomsotypen blieben im Erhebungszeitraum im Wesentlichen unverändert.

4.6.1 Früheres Krankheitsstadium

Als Erstes konnte eine Entwicklung zur vermehrten Vorstellung von Patienten im MTB festgestellt werden, welche sich in einem nicht fernmetastasierten Krankheitsstadium befanden. Die Vorstellung der Patienten zu einem früheren Krankheitsstadium erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine Umsetzung der MTB-basierten Therapie.

Die Dringlichkeit Patienten nicht erst im Stadium IV der Erkrankung im MTB vorzustellen, zeigt sich bereits in einer Studie zum Überleben von Patienten im Stadium III.

Patienten mit malignem Melanom im Stadium IIIA zeigten nach einer Operation und systemischer Therapie ein 5 Jahres Überleben von 93% und blieben mehrheitlich rezidiv-frei. Das Rezidivrisiko stieg jedoch über Stadium IIIB und IIIC an. Im Stadium IIID war das Rezidivrisiko bereits stark erhöht, das 5 Jahres Überleben lag bei lediglich 32% ([Gershenwald et al., 2017](#)).

Bereits Patienten im Stadium III, besonders im Stadium IIID des malignen Melanoms, sind also rasch mit einer limitierten Verfügbarkeit an systemischen Therapien bei Krankheitsprogress konfrontiert. Sie stellen somit eine geeignete Gruppe für die Suche nach einer molekular zielgerichteten Therapie bei Therapieausschöpfung dar. Die Vorstellung in einem früheren Krankheitsstadium und damit verbunden eine frühe molekulargenetische Analyse des Tumors ermöglicht bei Ausschöpfung der zugelassenen Therapieoptionen die rasche Umsetzung eines individuellen Heilversuches bei Progress. Dieser Umstand wurde durch das MTB Tübingen erkannt und konnte durch die Analysen dieser Dissertation belegt werden.

Waren in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraumes lediglich drei der im MTB Tübingen vorgestellten Patienten im Stadium III, so stellten sich in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes bereits 14 Patienten mit Stadium III vor.

Vier der 32 Patienten unter MTB-basierter Therapie waren zum Zeitpunkt der MTB-Vorstellung und Therapiestart im Stadium III der Erkrankung. Somit wurde die MTB-basierte Therapie im Verhältnis öfter bei Patienten im Stadium III umgesetzt (4 von insgesamt 17 Patienten) als bei Patienten im Stadium IV (28 von 169 Patienten). Die Möglichkeit der Umsetzung einer MTB-Empfehlung im Stadium III ist demnach wahrscheinlicher als im Stadium IV. Dies dürfte im Wesentlichen am besseren Allgemeinzustand und am jüngeren Alter der Patienten im Stadium III liegen. Die Patienten mit Stadium III bei MTB-Vorstellung waren im median 57 Jahre alt und damit median vier Jahre jünger als die Patienten im Stadium IV und einem medianen Erkrankungsalter von 61 Jahren. Dennoch ist der Anteil der im MTB insgesamt vorgestellten Patienten im Stadium III mit 9,1 % gering. Hier besteht noch ein großes Potential durch

eine frühere Patientenvorstellung die Wahrscheinlichkeit einer Therapieumsetzung der MTB-Empfehlung zu erhöhen.

4.6.2 Besserer Allgemeinzustand

Zweitens wurde festgestellt, dass sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes zunehmend Patienten mit einem besseren Performance-Status vorgestellt wurden. Bis ins Jahr 2020 hatten über 50% der vorgestellten Patienten im MTB einem ECOG-Status 2 oder schlechter. Das kehrte sich im Verlauf des Untersuchungszeitraumes um. Von 2021 bis ins Jahr 2022 wurden über 50% der Patienten mit einem ECOG-Status zwischen 0 und 1 vorgestellt. 2022 hatten 15,6 % aller vorgestellten Patienten einen ECOG- Status 0. Damit hatten allerdings auch 74,4% der Patienten im Jahr 2022 weiterhin einen schlechteren Allgemeinzustand. Das bedeutet, dass die Patientenauswahl bezogen auf den Allgemeinzustand selektiver erfolgte. Ein guter körperlicher und geistiger Allgemeinzustand und damit verbunden eine höhere Widerstandskraft gegenüber potenziellen Nebenwirkungen einer molekular zielgerichteten Therapie sind eine grundlegende Basis für eine erfolgreiche Umsetzung der vom MTB empfohlenen Therapie. Da Patienten im fortgeschrittenem Krankheitsstadium und einem guten Allgemeinzustand eher von einer Systemtherapie profitieren als Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand, wird der Performance-Status als wichtige Eingangsgröße für die Abwägung einer Vorstellung im MTB gesehen. Die Rolle des ECOG-Status bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV wurde bereits mit Blick auf den Profit der Gabe einer letzten systemischen Therapie vor ihrem Tod aus dem Jahr 2021 gezeigt. Mittels einer retrospektiven Datenanalyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem ECOG 0 bei Start der letzten Systemtherapie einen signifikant höheren Nutzen der Therapie in Form eines längeren OS und einem besseren radiologischen Ansprechen im Vergleich zu den Patienten die einen ECOG 1 oder schlechter hatten ([Forschner et al., 2021](#)). Der hohe Teil der Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand legt für die Zukunft nahe, dass mehr Patienten mit diesem Zustand rekrutiert werden sollten. Ein längeres OS in Abhängigkeit des ECOG-Status bei Patienten mit

Umsetzung der MTB-basierten Therapie konnte auch im Rahmen dieser Dissertation nachgewiesen werden.

Das MTB Tübingen hat erkannt, dass der ECOG-Status eine wesentliche Entscheidungsgröße dafür ist, ob eine MTB-basierte Therapie umgesetzt werden kann und hat ebenso erkannt, dass Patienten mit besserem Allgemeinzustand durch ein längeres OS profitieren. Dennoch hatten 2022 74,4% der Patienten einen ECOG-Status 1 oder schlechter. Hier zeigt sich das Dilemma des Einsatzes der molekular zielgerichteten Therapie als Ultima ratio: Da die molekular zielgerichtete Therapie des MTB häufig die letzte Therapieoption darstellt und die Patienten sich mehrheitlich am Ende einer limitierten Erkrankung befinden ist ein selten guter bis sehr guter Allgemeinzustand eine logische Konsequenz. Dies wirft die Hypothese auf, ob es sinnvoll sein könnte, molekular zielgerichtete Therapien, auch wenn im Off-label-Use, nicht als letzte mögliche Therapieoption einzusetzen, sondern diese Therapieform etablierten Systemtherapien vorzuschalten. Ob dies für einzelne Patientengruppen mit bestimmtem molekulargenetischem Profil einen Vorteil bringen könnte, muss Gegenstand zukünftiger wissenschaftlicher Untersuchungen sein.

4.6.3 Steigende Anzahl MTB-Vorstellungen und häufiger prophylaktisch

Viele Patienten im Endstadium einer onkologischen lebenszeitlimitierenden Erkrankung und ausgeschöpften etablierten Therapieoptionen setzen eine große Hoffnung in die molekular zielgerichteten Therapien. Die Hautklinik des UKT sowie das MTB sind bestrebt, möglichst vielen Patienten mit malignem Melanom, unter Prüfung der Voraussetzungen, den Zugang zu dieser individuell zugeschnittenen Systemtherapie zu ermöglichen. Dieses Bestreben konnte durch die Ergebnisse dieser Dissertation gezeigt werden. Wurden im Jahr 2019 lediglich 6 Patienten mit malignem Melanom im MTB Tübingen vorgestellt und eine Empfehlung ausgesprochen, waren es bis 2022 (Januar bis Oktober) bereits 64 Patienten! Ein Grund hierfür ist auch die zunehmende Anzahl an Patienten, welche aus prophylaktischen Gründen aus Vorsorge für einen erneuten Progress vorgestellt werden. Dies war 2022 bei der Mehrheit der

Vorstellungsgrund. Zu Beginn der MTB-Vorstellungen im Jahr 2017 bis 2021 überwog noch der Anteil Patienten mit akuter Suche nach einer molekularbasierten Therapie. Sollten die Anzahl an Patientenvorstellung weiter steigen, weil z.B. häufiger Patienten in einem früheren Krankheitsstadium und aus Prophylaxe vorgestellt werden, wird das MTB Tübingen mit einer erhöhten Anforderung an zeitliche und personelle Ressourcen konfrontiert sein. Hier gilt es die Effizienz einzelner Teilbereiche des MTB Tübingen zu überprüfen und gegebenenfalls Abläufe des MTB den steigenden Patientenzahlen anzupassen oder neu zu strukturieren.

4.7 Diskussion der Methode

Kernmethode der durchgeführten Untersuchung ist eine retrospektive Datenanalyse. Durch die retrospektive Datenanalyse können Kausalzusammenhänge nicht nachgewiesen werden. Die gewonnenen Erkenntnisse stärken oder schwächen somit eingangs formulierter Hypothesen.

Ein positiver Bescheid der Ethikkommission Tübingen lag vor. Die Datenanalyse erfolgte pseudonymisiert. Die Daten zur Auswertung lagen in digitaler Form vor. Durch die retrospektive Analyse ließ sich somit gegenüber einer prospektiven Studie ein Zeitvorteil verschaffen, zumal für die Fragestellungen dieser Arbeit bei einer prospektiven Studie mit einer Datenerhebungsdauer von mehreren Jahren zu rechnen wäre.

Die grundsätzliche potenzielle Fehleranfälligkeit retrospektiver Studien hinsichtlich der Datenqualität ist ein bekanntes Problem. Durch fehlerhafte Dokumentation der Primärdaten oder das Fehlen von Daten können die Ergebnisse verfälscht werden. Sachverhalte, welche nicht dokumentiert wurden, jedoch im Nachhinein relevant gewesen wären sind für die retrospektive Datenanalyse verloren. Dem Problem verlorener Daten wurde durch Investigation entgegengewirkt.

Eine weitere Fehlerquelle sind Übertragungsfehler durch manuelles Übertragen von Patientendaten in das Programm zur statistischen Analyse. Durch Falscheingaben kann es bei der Datenauswertung zu verfälschten Ergebnissen

kommen welche anschließend fehlinterpretiert werden können. Insbesondere bei kleinen Patientenkollektiven ist dies problematisch.

Um diese Fehler auszuschließen, wurden die erhobenen Daten in SPSS stichprobenartig mit der originalen Datenquelle verglichen. Zudem wurde der Datensatz inhaltlich auf Konsistenz durch Vergleich einzelner Variablen auf deren Zusammenhänge und Logik überprüft, um ggf. Abweichungen festzustellen. Zusätzlich wurde im Verlauf der Datenerhebung das Patientenkollektiv erhöht.

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

In diesem Kapitel werden Schlussfolgerungen aus den gewonnenen Erkenntnissen und der Diskussion gezogen und ein Ausblick auf mögliche Veränderungen und Anpassungen gegeben.

4.8.1 Umsetzungsraten der MTB-basierten Therapie

Fasst man die Erkenntnisse zur Umsetzung der molekular zielgerichteten Therapien des MTB Tübingen für Melanompatienten, Patienten mit GI-Tumoren und Patienten mit Tumoren des Nervensystems zusammen wird deutlich, dass die Umsetzung der Therapie, beziehungsweise die Nicht-Umsetzung der Therapie wesentlich vom Allgemeinzustand der Patienten abhängig ist. Die Umsetzungsrate der MTB-Empfehlungen für die Patientengruppen mit malignem Melanom, GI-Tumoren und Tumore des Nervensystems ist im Mittel mit 35,3% eher niedrig.

Daraus ergibt sich die Konsequenz zur Vorstellung von Patienten mit besserem Allgemeinzustand im MTB Tübingen, um die Wahrscheinlichkeit einer Therapieumsetzung zu erhöhen. Das gilt nicht nur für Patienten mit malignem Melanom, diese Empfehlung kann Entitäten übergreifend für alle Tumorpatienten mit Ausblick auf eine molekular zielgerichtete Therapie ausgesprochen werden.

Andererseits gilt es eine Akzeptanz darüber zu schaffen, dass nicht bei allen Patienten mit einer Empfehlung des MTB Tübingen eine Therapieumsetzung möglich oder gewollt ist.

4.8.2 *Benefit der MTB-basierten Therapie*

Der Benefit der MTB-basierten Therapie der Patienten mit malignem Melanom ist, gemessen an der PFS2/PFS1 ratio, vergleichbar mit Erkenntnissen bekannter Studien zum Benefit molekular zielgerichteten Therapien bei wesentlich größeren Patientenkohorten. Auch innerhalb des MTB Tübingen konnte im Vergleich der verschiedenen Patientengruppen ein ähnlicher Benefit bezüglich der MTB-basierten Therapien festgestellt werden.

Somit besteht für Patienten mit malignem Melanom keine wesentliche Abweichung hinsichtlich des Profits der molekular zielgerichteten Therapie im Vergleich zu anderen Patientengruppen.

Studienübergreifend bleibt der große Erfolg der molekular zielgerichteten Therapie bei Tumorpatienten im Endstadium ihrer Erkrankung mehrheitlich aus, auch bei den Patienten mit malignem Melanom ist dies der Fall. Dies mag eine gewisse Ernüchterung nach sich ziehen. Umso mehr gilt es in weitere Forschung und Studien zum Profit molekular zielgerichteter Therapien zu investieren. Einzelfälle, über alle Tumorentitäten hinweg und unter Berücksichtigung des individuellen molekulargenetischen Profils zeigen, dass die molekular zielgerichtete Therapie mit einem deutlich längeren Überleben einhergehen kann. Diese Einzelfälle gilt es genauer auf Übereinstimmungen im molekulargenetischen Profil und umgesetzter Therapien zu untersuchen und zu vergleichen, um ggf. zielgenauere Therapieempfehlungen für ähnliche Patientenkonstellationen ableiten zu können.

4.8.3 *Einflussfaktoren auf Therapieerfolg*

Patienten mit wenig systemischen Vortherapien zeigten im Vergleich zu Patienten mit vielen systemischen Vortherapien ein längeres Gesamtüberleben. Dies zeigte sich auch in der Studie zu Patienten mit GI-Tumoren des MTB Tübingen. Der Faktor „Anzahl an systemischen Vortherapien“ könnte ein nützlicher Parameter sein, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges vorauszusagen. Zusätzlich könnten zukünftig versucht werden, Patienten zu einem früheren Krankheitsstadium mit einer niedrigeren Anzahl an systemischen Vortherapien vorzustellen.

Patienten mit malignem Melanom und einem guten ECOG-Status bei Start der MTB-basierten Therapie hatten ein besseres Gesamtüberleben im Vergleich zu Melanompatienten in einem schlechten Allgemeinzustand. Die Rolle des ECOG-Status als prognostisch günstiger Marker ist in der Therapie onkologischer Patienten bekannt. Er spielt im Rahmen der molekular zielgerichteten Therapie, unabhängig der Art der vorliegenden Tumorerkrankung, eine herausragende Rolle. Der ECOG-Status sollte bei jedem Patienten mit geplanter MTB-Vorstellung evaluiert und im Rahmen der MTB-Vorstellung und Dokumentation erfasst werden. Eine MTB-Vorstellung und die Durchführung einer geplanten molekular zielgerichteten Therapie bei Patienten im schlechtem Allgemeinzustand sollte mit Hinblick auf die Resilienz, den zu erwartenden Nebenwirkungen und den wahrscheinlich zu erwartenden (begrenzten) klinischen Benefit äußerst kritisch hinterfragt werden.

Normale Werte für LDH und S100B bei Start der MTB-basierten Therapie waren bei den Patienten mit malignem Melanom mit einem längeren Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit erhöhten Werten vor Start der MTB-basierten Therapie assoziiert. Die prognostische Relevanz dieser beiden Laborparameter ist in der Behandlung des malignen Melanoms bekannt. Sie scheint auch für die Therapie unter molekular zielgerichteten Optionen zu gelten. LDH und S100B Werte könnten in Zukunft vermehrt bei der Entscheidungsfindung, ob eine Patientenvorstellung im MTB erfolgt oder eine MTB-basierte Therapie umgesetzt wird, hinzugezogen werden. Die Erkenntnisse dieser Dissertation lassen jedoch keine Aussage darüber zu, ob fallende oder steigende Werte für LDH und S100B unter einer molekular zielgerichteten Therapie mit einem Krankheitsprogress korrelieren.

4.8.4 Anpassungen des MTB

Im Rahmen der Dissertation wurde der Zeitraum von der Implementierung des MTB Tübingen an betrachtet. Bereits früh hat das MTB Tübingen erkannt, dass eine Umsetzung der MTB-Empfehlung wesentlich vom Allgemeinzustand und vom Krankheitsstadium der Patienten abhängt. Eine Entwicklung in diese Richtungen konnte durch diese Dissertation aufgezeigt werden. Zusätzlich legte

das MTB Tübingen bei Patienten mit malignem Melanom zunehmend Rücksicht auf eine prophylaktische Vorstellung der Patienten aus Vorsorge für einen Progress. Durch die fortlaufende Anpassung durch neue Erkenntnisse wird das MTB Tübingen seinem Qualitätsanspruch gerecht. Dennoch gibt es unausgeschöpfte Potentiale bei der Patientenselektion (früheres Krankheitsstadium mit niedrigerer Tumorlast, besserer Allgemeinzustand, weniger Vortherapien). Dadurch könnte das MTB Tübingen helfen die Zahl der Therapieempfehlungen und Therapieumsetzungen zu steigern.

5 Zusammenfassung

Die zu Beginn der Dissertation gestellten Fragen, insbesondere die Frage, ob Patienten von einer molekular zielgerichteten Therapie profitiert haben, konnten im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden.

Von 186 Patienten mit malignem Melanom welche im MTB Tübingen vorgestellt wurden, erhielten 144 Patienten eine Empfehlung zur molekular zielgerichteten Therapie. Bei 32 Patienten erfolgte die Umsetzung einer molekular zielgerichteten Therapie. Bei 104 Patienten mit Nicht-Umsetzung der MTB-basierten Therapie waren die drei Hauptgründe (1) ein Fortführen der bestehenden Therapie (35%), (2) das Versterben der Patienten (18%) sowie (3) die Umsetzung einer alternativen Leitlinientherapie (17%).

Für die 32 Patienten mit Umsetzung der MTB-basierten Therapie wurde das Therapieansprechen untersucht. Dabei zeigte ein Patient eine Komplettremission, neun Patienten ein Teilansprechen sowie ein Patient einen stabilen Befund. Eine Mehrheit von 21 Patienten hatte einen Krankheitsprogress.

Prognostisch günstig auf das Gesamtüberleben unter der MTB-basierten Therapie wirkten sich ein normaler LDH-Wert und ein normaler Wert für S100B bei Therapiestart, sowie ein guter ECOG-Status und eine niedrige Anzahl an systemischen Vortherapien aus.

Das mediane progressivfreie Überleben unter der MTB-basierten Therapie lag bei 66 Tagen. Neun Patienten hatten dabei eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 , lebten also länger progressivfrei unter der MTB-basierten Therapie als unter der letzten Vortherapie und profitierten somit besonders von der molekular zielgerichteten Therapie.

Patienten mit besonders hohem Therapiedruck lebten bei Umsetzung der MTB-basierten Therapie insgesamt länger als Patienten mit hohem Therapiedruck ohne Therapieumsetzung.

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden mit Ergebnissen weiterer Studien, insbesondere mit Arbeiten zu Patienten des MTB Tübingen mit Tumoren des

Gastrointestinaltraktes und Nervensystems, verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Umsetzungsraten der MTB-basierten Therapien ähnlich niedrig waren. Außerdem zeigte sich bei allen Patientengruppen unabhängig von ihrer Grunderkrankung unter der MTB-basierten Therapie mehrheitlich ein Krankheitsprogress und kein wesentlich verlängertes progressivfreies Überleben. Der Anteil Patienten, welcher bezogen auf eine PFS2/PFS1 ratio ≥ 1.3 von der der MTB-basierten Therapie profitierte, war bei Patienten mit malignem Melanom mit 29,03% vergleichsweise niedrig.

Der erhoffte Erfolg der molekular zielgerichteten Therapie auf Basis einer molekulargenetischen Analyse, im Sinne eines deutlich verlängerten Überlebens ohne Krankheitsprogress, blieb bei den Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom bis auf Einzelfälle aus. Zukünftig gilt es, den klinischen Nutzen der molekular zielgerichteten Therapien zu steigern. Dazu könnte (1) eine optimierte Patientenstratifikation umgesetzt werden. Dabei scheinen der ECOG-Status des Patienten, wenige systemische Vortherapien und normale Ausgangswerte für LDH und S100B, hilfreiche prognostische Parameter zu sein. Zudem gilt es, die Patienten im individuellen Kontext über die Chancen und Risiken einer molekular zielgerichteten Therapie aufzuklären.

Die Patientenvorstellung in einem früheren Krankheitsstadium ist anzustreben. Durch eine Verfeinerung der Diagnostik, insbesondere bei der molekularen Profilerstellung könnten zukünftig Therapieempfehlungen (2) optimiert und die Evidenz angehoben werden. Der weiteren Forschung im Bereich der molekular zielgerichteten Therapie bei Patienten mit malignem Melanom kommt (3) eine große Rolle zu:

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine Daten anderer MTBs im deutschsprachigen Raum zum Profit molekular zielgerichteter Therapien bei Patienten mit malignem Melanom vor.

6 Quellenverzeichnis

- Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., Buzaid, A. C., Cochran, A. J., Coit, D. G., Ding, S., Eggermont, A. M., Flaherty, K. T., Gimotty, P. A., Kirkwood, J. M., McMasters, K. M., Mihm, M. C., Jr., Morton, D. L., Ross, M. I., Sober, A. J., & Sondak, V. K. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*, 27(36), 6199-6206.
<https://doi.org/10.1200/jco.2009.23.4799>
- Bitzer, M., Ostermann, L., Horger, M., Biskup, S., Schulze, M., Ruhm, K., Hilke, F., Öner, Ö., Nikolaou, K., Schroeder, C., Riess, O., Fend, F., Zips, D., Hinterleitner, M., Zender, L., Tabatabai, G., Beha, J., & Malek, N. P. (2020). Next-Generation Sequencing of Advanced GI Tumors Reveals Individual Treatment Options. *JCO Precis Oncol*, 4.
<https://doi.org/10.1200/po.19.00359>
- S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, (2020). https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf
- Datenbankabfrage des RKI mit Schätzung der Inzidenz des malignen Melanoms.* (2022, 13.09.2022). Zentrum für Krebsregisterdaten. Retrieved 24.05.2023 from https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M. J., Bottomley, W., Davis, N., Dicks, E., Ewing, R., Floyd, Y., Gray, K., Hall, S., Hawes, R., Hughes, J., Kosmidou, V., . . . Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949-954.
<https://doi.org/10.1038/nature00766>
- Deichmann, M., Kahle, B., Moser, K., Wacker, J., & Wüst, K. (2004). Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. *Br J Cancer*, 91(4), 699-702.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602043>
- Dr. Friederike Erdmann, D. C. S. D. K., Kapitel 4), Prof. Dr. Alexander Katalinic (GEKID, K., 1.2), Monika Christ, D. J. F., Dr. Jutta Hansmann, Dr. Kristine Kranzhöfer, Dr. Beatrice Kunz,, Dr. Katrin Manegold, D. A. P., Dr. Kornelia Treml, Dr. Grit Vollmer, Dr. Susanne Weg-Remers, (Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums, T. z. R., 3), u. F. i. K., Dr. Benjamin Barnes, D. N. B.-S., Dr. Stefan Dahm, Julia Fiebig, Manuela Franke,, Ina Schönfeld, D. J. H., Maren Imhoff, Dr. Klaus Kraywinkel, Anne Starker,, & Dr. Petra von Berenberg-Gossler, D. A. W. R. K.-I. (2021). Krebs in Deutschland für 2017/2018.
- Dummer, R., Hauschild, A., Santinami, M., Atkinson, V., Mandalà, M., Kirkwood, J. M., Chiarion Sileni, V., Larkin, J., Nyakas, M., Dutriaux, C., Haydon, A., Robert, C., Mortier, L., Schachter, J., Lesimple, T., Plummer, R., Dasgupta, K., Gasal, E., Tan, M., . . . Schadendorf, D. (2020). Five-Year

- Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 383(12), 1139-1148.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005493>
- Eigentler, T. K., Caroli, U. M., Radny, P., & Garbe, C. (2003). Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The Lancet Oncology*, 4(12), 748-759.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(03\)01280-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(03)01280-4)
- Fachkonzeption für „Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM)“ in Baden-Württemberg. (2019). Sozialministerium Baden-Württemberg. Retrieved 22.05.2023 from https://sozialministerium.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-sm/intern/downloads/Downloads_Krankenh%C3%A4user/Fachplanung_ZPM_28-03-2019.pdf
- Forschner, A., Loquai, C., Meiss, F., Huening, S., Pawlowski, J., Bradfisch, F., Lehr, S., & Nashan, D. (2021). Gibt es eine Überbehandlung von Melanompatienten am Ende ihres Lebens? Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 193 Melanompatienten [https://doi.org/10.1111/ddg.14501_g]. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 19(9), 1297-1306.
https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ddg.14501_g
- Friedrich, S., & Kraywinkel, K. (2018). Faktenblatt: Epidemiologie des malignen Melanoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 24(6), 447-452.
<https://doi.org/10.1007/s00761-018-0384-1>
- Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty, K. T., Balch, C. M., & Thompson, J. F. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 67(6), 472-492.
<https://doi.org/10.3322/caac.21409>
- Goodman, A. M., Kato, S., Bazhenova, L., Patel, S. P., Frampton, G. M., Miller, V., Stephens, P. J., Daniels, G. A., & Kurzrock, R. (2017). Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*, 16(11), 2598-2608. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-17-0386>
- H. Mohme, A. T., B. Heindl, J. Böttjer, R. Stadle. (2009). Lange Überlebenszeit von Patienten bei malignem Melanom im Stadium IV.
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0028-1119648.pdf>
- Hainsworth, J. D., Meric-Bernstam, F., Swanton, C., Hurwitz, H., Spigel, D. R., Sweeney, C., Burris, H., Bose, R., Yoo, B., Stein, A., Beattie, M., & Kurzrock, R. (2018). Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol*, 36(6), 536-542.
<https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3780>
- Hauschild, A., Agarwala, S. S., Trefzer, U., Hogg, D., Robert, C., Hersey, P., Eggermont, A., Grabbe, S., Gonzalez, R., Gille, J., Peschel, C., Schadendorf, D., Garbe, C., O'Day, S., Daud, A., White, J. M., Xia, C.,

- Patel, K., Kirkwood, J. M., & Keilholz, U. (2009). Results of a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Sorafenib in Combination With Carboplatin and Paclitaxel As Second-Line Treatment in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(17), 2823-2830. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7636>
- Horak, P., Heining, C., Kreutzfeldt, S., Hutter, B., Mock, A., Hülle, J., Fröhlich, M., Uhrig, S., Jahn, A., Rump, A., Gieldon, L., Möhrmann, L., Hanf, D., Teleanu, V., Heilig, C. E., Lipka, D. B., Allgäuer, M., Ruhnke, L., Laßmann, A., . . . Fröhling, S. (2021). Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer discovery*, 11(11), 2780-2795. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0126>
- Hu, H. P., Archer, C., Yip, D., & Peters, G. (2023). Clinical predictors of survival in real world practice in stage IV melanoma. *Cancer Rep (Hoboken)*, 6(2), e1691. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1691>
- Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Lao, C. D., Cowey, C. L., Schadendorf, D., Wagstaff, J., Dummer, R., Ferrucci, P. F., Smylie, M., Hogg, D., Hill, A., Márquez-Rodas, I., Haanen, J., Guidoboni, M., Maio, M., Schöffski, P., . . . Wolchok, J. D. (2019). Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 381(16), 1535-1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
- Manola, J., Atkins, M., Ibrahim, J., & Kirkwood, J. (2000). Prognostic Factors in Metastatic Melanoma: A Pooled Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 18(22), 3782-3793. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.22.3782>
- Massard, C., Michiels, S., Féré, C., Le Deley, M.-C., Lacroix, L., Hollebecque, A., Verlingue, L., Ileana, E., Rosellini, S., Ammari, S., Ngo-Camus, M., Bahleda, R., Gazzah, A., Varga, A., Postel-Vinay, S., Loriot, Y., Even, C., Breuskin, I., Auger, N., . . . Soria, J.-C. (2017). High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer discovery*, 7(6), 586-595. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1396>
- Merino, D. M., McShane, L. M., Fabrizio, D., Funari, V., Chen, S.-J., White, J. R., Wenz, P., Baden, J., Barrett, J. C., Chaudhary, R., Chen, L., Chen, W. S., Cheng, J.-H., Cyanam, D., Dickey, J. S., Gupta, V., Hellmann, M., Helman, E., Li, Y., . . . Consortium, T. M. B. H. (2020). Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *Journal for immunotherapy of cancer*, 8(1), e000147. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000147>
- Metzker, M. L. (2010). Sequencing technologies — the next generation. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 31-46. <https://doi.org/10.1038/nrg2626>
- Mocellin, S., Zavagno, G., & Nitti, D. (2008). The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: A meta-analysis [<https://doi.org/10.1002/ijc.23794>]. *International Journal of Cancer*, 123(10), 2370-2376. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.23794>

- Mock, A., Heilig, C. E., Kreutzfeldt, S., Huebschmann, D., Heining, C., Schröck, E., Brors, B., Stenzinger, A., Jäger, D., Schlenk, R., Glimm, H., Fröhling, S., & Horak, P. (2019). Community-driven development of a modified progression-free survival ratio for precision oncology. *ESMO Open*, 4(6), e000583. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000583>
- Renovanz, M., Kurz, S. C., Rieger, J., Walter, B., Becker, H., Hille, H., Bombach, P., Rieger, D., Grosse, L., Häusser, L., Skardelly, M., Merk, D. J., Paulsen, F., Hoffmann, E., Gani, C., Neumann, M., Beschorner, R., Rieß, O., Roggia, C., . . . Tabatabai, G. (2023). Clinical outcome of biomarker-guided therapies in adult patients with tumors of the nervous system. *Neurooncol Adv*, 5(1), vdad012. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad012>
- Robert, C., Grob, J. J., Stroyakovskiy, D., Karaszewska, B., Hauschild, A., Levchenko, E., Chiarion Sileni, V., Schachter, J., Garbe, C., Bondarenko, I., Gogas, H., Mandalá, M., Haanen, J. B. A. G., Lebbé, C., Mackiewicz, A., Rutkowski, P., Nathan, P. D., Ribas, A., Davies, M. A., . . . Long, G. V. (2019). Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 381(7), 626-636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>
- 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, G. V., Flaherty, K., Nathan, P., . . . Schadendorf, D. (2014). Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 30-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., . . . Ribas, A. (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521-2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>
- Rodon, J., Soria, J.-C., Berger, R., Miller, W. H., Rubin, E., Kugel, A., Tsimberidou, A., Saintigny, P., Ackerstein, A., Braña, I., Lorient, Y., Afshar, M., Miller, V., Wunder, F., Bresson, C., Martini, J.-F., Raynaud, J., Mendelsohn, J., Batist, G., . . . Kurzrock, R. (2019). Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINTHER trial. *Nature medicine*, 25(5), 751-758. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0424-4>
- Schuler, M., Ascierto, P., De Vos, F., Postow, M., Herpen, C., Carlino, M., Sosman, J., Berking, C., Long, G., Weise, A., Gutzmer, R., Kaatz, M., McArthur, G., Schwartz, G., Daud, A., Maharry, K., Yerramilli-Rao, P., Zimmer, L., Bozon, V., & Amaria, R. (2017). Phase 1b/2 trial of ribociclib+binimetinib in metastatic NRAS -mutant melanoma: Safety, efficacy, and recommended phase 2 dose (RP2D). *Journal of Clinical Oncology*, 35, 9519-9519. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9519

- Schuler, M., Zimmer, L., Kim, K. B., Sosman, J. A., Ascierto, P. A., Postow, M. A., De Vos, F., van Herpen, C. M. L., Carlino, M. S., Johnson, D. B., Berking, C., Reddy, M. B., Harney, A. S., Berlin, J. D., & Amaria, R. N. (2022). Phase Ib/II Trial of Ribociclib in Combination with Binimetinib in Patients with NRAS-mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*, 28(14), 3002-3010. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-3872>
- Schumann, K., Mauch, C., Klespe, K.-C., Loquai, C., Nikfarjam, U., Schlaak, M., Akçetin, L., Kölblinger, P., Hoellwerth, M., Meissner, M., Mengi, G., Braun, A. D., Mengoni, M., Dummer, R., Mangana, J., Sindrilaru, M.-A., Radmann, D., Hafner, C., Freund, J., . . . Posch, C. (2023). Real-world outcomes using PD-1 antibodies and BRAF + MEK inhibitors for adjuvant melanoma treatment from 39 skin cancer centers in Germany, Austria and Switzerland [<https://doi.org/10.1111/jdv.18779>]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(5), 894-906. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jdv.18779>
- Tas, F. (2012). Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol*, 2012, 647684. <https://doi.org/10.1155/2012/647684>
- Wagner, N. B., Forschner, A., Leiter, U., Garbe, C., & Eigentler, T. K. (2018). S100B and LDH as early prognostic markers for response and overall survival in melanoma patients treated with anti-PD-1 or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies. *British Journal of Cancer*, 119(3), 339-346. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0167-x>

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Universitäts-Hautklinik unter der Betreuung von PD Dr. med. Andrea Forscher durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig. Die statistische Beratung erfolgte durch Lena Nanz, Mathematikerin am Zentrum für Dermatoonkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Die graphische Darstellung der Kaplan Meier Überlebenskurven als Teil der jeweiligen Gesamtabbildung (Abbildungen 14 bis 18), wurden durch das Überspielen der von mir erhobenen und ausgewerteten SPSS-Überlebensdaten durch Frau Dr. Teresa Amaral unter Zuhilfenahme des Programmes STATA® vorgenommen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Lautenbach, den 23.01.2024

8 Anlagen

Tabelle 17: Evidenzgraduierung der ZPM für die MTB

Tabelle 17 (vgl. ([Fachkonzeption für „Zentren für Personalisierte Medizin \(ZPM\)“ in Baden-Württemberg, 2019](#))) stellt den Evidenzgrad von ZPM für die unterschiedlichen Therapieempfehlungen dar).

Gleiche Tumorentität	m1A	In der gleichen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer Biomarker-stratifizierten Kohorte einer adäquat gepowerten prospektiven Studie oder Metaanalyse gezeigt.
	m1B	In der gleichen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer retrospektiven Kohorte oder Fall-Kontroll-Studie gezeigt.
	m1C	Ein oder mehrere Fallberichte in der gleichen Tumorentität.
Andere Tumorentität	m2A	In einer anderen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer Biomarker-stratifizierten Kohorte einer adäquat gepowerten prospektiven Studie oder Metaanalyse gezeigt.
	m2B	In einer anderen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die

		Klinische Wirksamkeit in einer retrospektiven Kohorte oder Fall-Kontroll-Studie gezeigt.
	m2C	Unabhängig von der Tumorentität wurde beim Vorliegen des Biomarkers eine klinische Wirksamkeit in einem oder mehreren Fallberichten gezeigt.
In vitro oder Tiermodell	m3	Präklinische Daten (in vitro-/in vivo-Modelle, funktionelle Untersuchungen) zeigen eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation, welche durch eine wissenschaftliche Rationale gestützt wird.
Biologische Rationale	m4	Eine wissenschaftliche, biologische Rationale legt eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation nahe, welche bisher nicht durch (prä-)klinische Daten gestützt wird.

Tabelle 18: WHO-Aktivitätsindex/ ECOG-Status

WHO-Aktivitätsindex (Grad)	
Normale Aktivität ohne Einschränkungen	0
Leicht verminderte Aktivität und Belastbarkeit, ambulant und in der Lage, sich selbst zu versorgen.	1
Arbeitsunfähigkeit, aber in der Lage, sich selbst zu versorgen. Tagsüber weniger als 50% der Zeit im Bett.	2
Nur eingeschränkt in der Lage, sich selbst zu versorgen, ständige Pflege und Hilfe notwendig, tagsüber mehr als 50% der Zeit im Bett.	3
Nicht in der Lage, sich selbst zu versorgen, komplett pflegebedürftig, bettlägerig.	4
Tod	5

