

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Vom 17. Juli 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Medizinischer Hintergrund	5
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung	7
3.	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	8
3.1	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts vom 21.10.2024.....	8
3.1.1	Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten (D23-01A)	8
3.1.2	Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (D23-01B)	12
3.2	Bewertung des Nutzens durch den G-BA	15
3.2.1	Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten.....	16
3.2.2	Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.....	18
3.2.3	Zwischenfazit	20
3.3	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	20
4.	Sektorspezifische Bewertung	21
4.1	Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	21
4.2	Wirtschaftlichkeit.....	21
4.3	Qualitätssicherung Anpassung Patientinnenmerkblatt.....	22
5.	Gesamtbewertung.....	22
6.	Würdigung der Stellungnahmen	23

7.	Bürokratiekostenermittlung	23
8.	Verfahrensablauf	23
9.	Fazit.....	25
10.	Literaturverzeichnis.....	26

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach **§ 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V)** für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Falls die Bewertung positiv ausfällt, hat er die entsprechende Beschlussfassung zu verbinden mit einer Empfehlung über die für die sachgerechte Anwendung der Methode erforderlichen Anforderungen an die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung sowie die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung (vgl. § 135 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2, 3 SGB V).

Gelangt der G-BA bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss er gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 VerfO beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach **§ 135 Absatz 1 Satz 2 SGB V** für die vertragsärztliche Versorgung der in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Personen

die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen und vertragszahnärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 1 SGB V entsprechen. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die vertragsärztliche oder vertragszahnärztliche Leistung weiterhin zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Im Falle einer Ausschlussentscheidung von biomarkerbasierten Tests beim primären Mammakarzinom von prämenopausalen Patientinnen bedarf es gemäß § 91 Absatz 7 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 15 Absatz 2a GO einer Mehrheit von neun Stimmen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 20. Juni 2019 hat der G-BA beschlossen, der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in Anlage I die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ anzufügen. Vom Beschluss umfasst war der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nichtmetastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX®.

Im Zuge dieses Beschlusses hat der G-BA auch beschlossen, die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten fortzusetzen. Mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 erfolgte die Aufnahme weiterer Vorgehensweisen im beschlossenen Anwendungsgebiet des Beschlusses vom 20. Juni 2019.

Gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 Verfahrensordnung (VerfO) soll der G-BA überprüfen, welche Auswirkungen seine Entscheidungen haben und begründeten Hinweisen nachgehen, dass sie nicht mehr mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmen.

Im Rahmen dieser Beobachtungspflicht ist dem G-BA eine Publikation zum Einsatz bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von einem bis drei Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® bekannt geworden, die hinreichenden Anlass zur am 20. Juni 2019 beschlossenen Weiterberatung gab.

Der Antrag auf Bewertung der „Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall“ gemäß § 135 Absatz 1 Satz 2 SGB V wurde vom Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (GKV-SV) am 31. Juli 2023 gestellt.

2.1 Medizinischer Hintergrund¹

In den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20. Juni 2019 [5] sind die wesentlichen medizinischen Informationen zu einer Brustkrebserkrankung und zur Rolle der adjuvanten Chemotherapie bei einem primären Mammakarzinom aufgeführt.

Im Folgenden wird näher betrachtet, wie ein Primärtumor und wie ein Biomarker definiert ist. Des Weiteren werden die Begriffe „Prämenopause“ und „Postmenopause“ erläutert.

Der **Begriff Primärtumor** beschreibt den ursprünglichen Ort des ersten Auftretens eines Tumors im Körper. Primärer Brustkrebs (Mammakarzinom, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems ([ICD-10] [1] C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung. Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Das Wiederauftreten des Mammakarzinoms nach einem Zeitraum, in dem der Krebs nach einer vorangegangenen Behandlung nicht mehr festgestellt werden konnte, wird als Rezidiv bezeichnet. Ein lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv kann u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla auftreten. Darüber hinaus können Fernmetastasen auftreten, bei denen sich der Krebs vom Primärtumor auf entfernt liegende Lymphknoten oder in andere Organsysteme wie z. B. das Gehirn ausgebreitet hat [11].

Der **Begriff „Biomarker“** setzt sich aus den Wörtern „biologisch“ und „Marker“ zusammen. Dabei bezieht sich der Begriff auf eine ausgedehnte Unterkategorie von medizinischen Zeichen. Gemeint sind damit Anzeichen des Gesundheitszustands z. B. einer Patientin. Diese Anzeichen können von außen betrachtet sowie genau und reproduzierbar gemessen werden. Medizinische Zeichen sind als Gegensatz zu medizinischen Symptomen zu sehen, da sich die Symptome eher auf z. B. von der Patientin subjektiv wahrgenommene Anzeichen von Krankheit oder Gesundheit beschränken [16].

Bei Biomarkern ist es nötig zwischen diagnostischen, Überwachungs-, pharmakodynamischen, responsiven, prognostischen oder prädiktiven Biomarkern zu unterscheiden. Ein diagnostischer Biomarker identifiziert oder attestiert dabei das Vorhandensein einer spezifischen Krankheit oder ermittelt beispielsweise eine Patientin mit einem Subtyp einer Krankheit. Es ist auch möglich, Biomarker seriell zu messen, um beispielsweise eine Krankheit oder einen medizinischen Zustand zu beurteilen. Solche Biomarker werden als Überwachungsbiomarker bezeichnet. Ein pharmakodynamischer oder responsiver Biomarker ist als eine Konzentrationsänderung als Reaktion auf einen Umweltfaktor oder ein Arzneimittel zu sehen. Ein prognostischer Biomarker wird verwendet, um z. B. die Wahrscheinlichkeit eines spezifischen Krankheitsverlaufs oder Krankheitsrückfalls zu ermitteln. Mittels eines prädiktiven Biomarkers kann eine Aussage zum Ansprechen auf eine bestimmte Behandlung getroffen werden [2]. Im

¹ Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht D23-01 [5] übernommen

Fall der 2 vorliegenden Fragestellungen geht es um den Nutzen von prädiktiven Biomarkern zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

Der Begriff „Prämenopause“ setzt sich aus den Wörtern „prä“ (vor) und „Menopause“ (letzte Monatsblutung) zusammen. Prämenopausale Frauen befinden sich vor dem Einsetzen der Menopause und haben eine regelmäßige oder unregelmäßige Menstruation. Der Übergang zur Menopause, die Perimenopause, ist durch Schwankungen der Hormonspiegel, insbesondere von Östrogen und FSH (follikelstimulierendes Hormon), gekennzeichnet. Postmenopausale Frauen hingegen weisen dauerhaft niedrige Östrogenspiegel und erhöhte FSH-Werte auf.

Der **Begriff „Postmenopause“** setzt sich aus den Wörtern „post“ (nach) und „Menopause“ zusammen. Die **Begriffe "Menopause" und "Postmenopause"** werden oft synonym verwendet, sind aber medizinisch unterschiedlich definiert: Der Begriff **Menopause** bezeichnet „die letzte Menstruation im Leben einer Frau ohne Entfernung der Gebärmutter (und ohne Einnahme von Hormonen). Erst 12 Monate nach der letzten Blutung kann man davon ausgehen, dass dies wirklich die letzte Blutung war, sodass die Menopause oft erst rückblickend festgelegt werden kann. Nach diesen 12 Monaten, also ein Jahr nach der letzten Blutung, beginnt die Postmenopause.“ [4]. Die Menopause tritt in der Regel zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr ein, wobei individuelle Schwankungen bestehen. Hormonelle Veränderungen nach der Menopause beeinflussen das biologische Verhalten von Tumoren sowie das Ansprechen auf unterschiedliche Therapieoptionen, weshalb die Bestimmung des Menopausalstatus für die Behandlung des Mammakarzinoms von zentraler Bedeutung ist.

Mammakarzinome sind heterogene Tumoren, deren Wachstum unter anderem durch hormonelle Faktoren beeinflusst wird. Der prätherapeutische Menopausalstatus spielt eine entscheidende Rolle bei der Wahl der systemischen Therapie, insbesondere im Rahmen der endokrinen Behandlung.

Zur Unterstützung der Therapieentscheidung werden biomarkerbasierte Tests eingesetzt, die das individuelle Rezidivrisiko hormonrezeptor-positiver, HER2-negativer Mammakarzinome bestimmen. Dies ist besonders relevant für Patientinnen, bei denen unklar ist, ob ihnen eine adjuvante systemische Chemotherapie, die nach den etablierten klinisch-pathologischen Kriterien angezeigt sein könnte, von Nutzen ist oder ob auf eine solche Chemotherapie auf Basis des biomarkerbasierten Testresultats verzichtet werden kann. Da ein großer Teil dieser Patientinnen von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben bzw. die, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht davon profitieren werden.

Ein relevanter Faktor für die biomarkerbasierten Tests ist der Menopausalstatus, da einige der analysierten Gene in hormonabhängigen Signalwegen eine Rolle spielen. Dies könnte insbesondere für prämenopausale Patientinnen von Bedeutung sein, deren Hormonspiegel sich im Verlauf der Erkrankung oder durch eine Therapie (z. B. Ovarialsuppression) verändern.

In Deutschland wird der Menopausalstatus in der Regel ärztlich anhand von Alter, Zyklusverhalten und anamnestischen Angaben bestimmt. Gegebenenfalls kann dies durch

laborchemische oder sonografische Untersuchungen ergänzt werden, wobei diese keine Regelleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) darstellen.

Weiterführende Informationen z. B. zu intrinsischen Mammakarzinom-Subtypen, zur Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung, zur Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom sowie zur Behandlung der Erkrankung nach einer Primäroperation sind im Abschlussbericht D14-01 [7] genauer beschrieben.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Der G-BA hat mit Beschluss vom 20. Juni 2019 biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom, spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom, unter Anwendung der Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*[®] und mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 zusätzlich der Vorgehensweisen *EndoPredict*[®], *MammaPrint*[®] und *Prosigna*[®] in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind die folgenden Patientinnengruppen:

1. Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-2 (HER2)/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ) mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten

und

2. prämenopausale Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ ohne Lymphknotenbefall).

3. Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Abschlussbericht D23-01 Version 1.0 vom 21.10.2024 [6] des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen.

3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts vom 21.10.2024

Das IQWiG hat mit den Projekten D23-01A und D23-01B auftragsgemäß separate Nutzenbewertungen durchgeführt. Es gibt eine Überschneidung im Studienpool der Projekte. Die Ergebnisse werden jedoch getrennt nach den Fragestellungen der Projekte dargestellt.

Es handelt sich um ein Update zu den vorangegangenen Berichten, dem Abschlussbericht D14-01 [7], dem Addendum D18-01 [8] und dem Rapid Report D19-01 [9]. Daher wird der Studienpool aus diesen vorherigen Projekten um die neu identifizierten Dokumente bzw. Studien aus den aktuellen Recherchen ergänzt.

In beiden Projekt wurden keine geplanten und keine weiteren laufenden Studien identifiziert. Des Weiteren wurden auch keine zusätzlichen Studien mit unklarem Status, keine abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse und keine weiteren abgebrochenen Studien identifiziert.

3.1.1 Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten (D23-01A)

Im Projekt D23-01A des IQWiG-Abschlussberichtes wurde „die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-2 (HER2)/neu-negativem Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten“ durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung ergab 2 für die Fragestellung im Projekt D23-01A relevante RCTs mit verwertbaren Daten (MINDACT, RxPONDER), die in die Nutzenbewertung eingingen. RxPONDER wurde zusätzlich als laufende Studie klassifiziert mit einem geplanten Studienende ca. im Jahr 2032 gemäß Studienregistereintrag. In den Berichten D14-01 und / oder D19-01 waren 2 laufende Studien (ICORG12-01 SWOG S1007, OPTIMA) und 1 abgebrochene Studie (OPTIGEN) identifiziert worden, zu denen auch weiterhin keine Ergebnisse berichtet werden.

Die Studie **MINDACT** [3] ist eine RCT im Strategiedesign, in der der Biomarker MammaPrint untersucht wurde. In dieser prospektiven multizentrischen Studie wurden 6693 Patientinnen, die überwiegend in einem Alter von über 50 Jahren waren, aus 9 europäischen Ländern eingeschlossen. Alle Patientinnen hatten zu Studienbeginn einen histologisch bestätigten primären und invasiven Brustkrebs (operabel). Ursprünglich wurden ab dem Jahr 2007 nur Patientinnen mit nodalnegativem Mammakarzinom eingeschlossen. Im August 2009 wurde das Protokoll aktualisiert. Bis zum Ende der Rekrutierung im Jahr 2011 wurden dann auch zusätzlich Patientinnen mit bis zu 3 positiven Axillarknoten eingeschlossen. Ein annähernder

Menopausenstatus wurde durch eine Altersgrenze von 50 Jahren definiert (≤ 50 Jahre versus > 50 Jahre).

Die Studie hat 6 Studienarme. Patientinnen mit den diskordanten Risikoeinschätzungen hohes klinisches und niedriges genomisches Risiko (High clinical Risk [C-high]/Low genomic Risk [G-low], n = 1497) oder niedriges klinisches und hohes genomisches Risiko (Low clinical Risk [C-low]/High genomic Risk [G-high], n = 690) wurden randomisiert einer Behandlung mit einer chemoendokrinen Therapie oder einer endokrinen Therapie zugeteilt. Patientinnen mit übereinstimmender Einschätzung aus klinischem und genomischem Risiko erhielten entweder eine endokrine Therapie (konkordant niedriges Risiko, C-low/G-low, n = 2634) oder eine chemoendokrine Therapie (konkordant hohes Risiko, C-high/G-high, n = 1873).

Das Ziel dieser internationalen RCT war es, den klinischen Nutzen einer Ergänzung der klinisch-pathologischen Standardkriterien durch MammaPrint bei der Auswahl von Patientinnen für eine adjuvante Chemotherapie zu untersuchen. Erhoben wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben (einschließlich Duktales Carcinoma in situ [DCIS]) und 2 Endpunkte zum fernrezidivfreien Überleben.

Das klinische Risiko wurde in MINDACT mittels einer abgewandelten Form von Adjuvant! Online (Version 8.0) bestimmt. Dabei wurden Informationen zum Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Tumorgrad und zur -größe sowie zur Zahl der befallenen Lymphknoten einbezogen. Abhängig vom Nodalstatus wird ein niedriges klinisches Risiko in MINDACT wie folgt definiert (ergänzt um die Klassifizierung G1 bis G3 bzw. T1 und T2 aus [12]):

1. Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten:
 1. geringes histologisches Grading (G1) und Tumorgröße bis zu 2 cm (T1)
2. Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:
 1. geringes histologisches Grading (G1) und Tumorgröße bis zu 3 cm (T2)
 2. mittleres histologisches Grading (G2) und Tumorgröße bis zu 2 cm (T1) oder
 3. hohes histologisches Grading (G3) und Tumorgröße bis zu 1 cm (T1)

Alle anderen Fälle als die beschriebenen gelten als hohes klinisches Risiko [3].

In der Studie MINDACT liegt für die Population mit der diskordanten Risikoklassifikation C high/G low endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen führt zu einer potenziellen Verzerrung. Von 1497 nodalnegativen und nodalpositiven (1 bis ≥ 4 befallene Lymphknoten) C high/G low-Patientinnen wurde 749 eine chemoendokrine Therapie zugeteilt, von denen 128 keine Chemotherapie erhielten (17,1 %). 748 Patientinnen wurde eine endokrine Therapie zugeteilt, von denen 85 eine Chemotherapie erhielten (11,4 %) [3]. Es lagen zwar keine entsprechend differenzierten Ergebnisse für die in dieser Bewertung relevanten Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der hohe Anteil an Protokollverletzerinnen auch in dieser Teilpopulation vorhanden ist. Die Richtung der Verzerrung in MINDACT wird in Hinblick auf

die Nichtunterlegenheitsfragestellung in der C high/G low-Population dahin gehend eingeschätzt, dass in einer Intention-to-treat(ITT)-Analyse das Ziel der Studie begünstigt wird, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen.

In der C low/G high-Population der Studie MINDACT liegt nur bei 2,5 % der Patientinnen ein Befall von 1 bis 3 Lymphknoten vor (n = 15) [13], somit ist diese Population für das Projekt D23 01A nicht verwertbar.

Die **Studie RxPONDER** [10] ist eine RCT im Anreicherungsdesign, in der der Biomarker Oncotype DX untersucht wird. In dieser international durchgeführten, prospektiven Studie wurden 5083 überwiegend postmenopausale Patientinnen eingeschlossen. Alle Patientinnen hatten ein Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom ohne Fernmetastasen mit einem bis drei befallenen Lymphknoten. Die Prämenopause war definiert als weniger als sechs Monate seit der letzten Menstruation, und die Postmenopause als vorherige bilaterale Ovariectomie oder mehr als 12 Monate seit der letzten Menstruation und keine vorherige Hysterectomie. Wenn diese Definitionen nicht zutrafen, wurden die Patientinnen als prämenopausal eingestuft, wenn sie 50 Jahre alt oder jünger waren (≤ 50 Jahre), und als postmenopausal, wenn sie älter als 50 Jahre waren (> 50 Jahre).

Anhand einer Tumorprobe des invasiven Primärtumors wurde der Recurrence Score (RS) gemäß Oncotype DX bestimmt (Spanne: 0 bis 100). Patientinnen mit einem RS > 25 wurden in RxPONDER ausgeschlossen und es wurde empfohlen, diese Patientinnen mit einer adjuvanten chemoendokrinen Therapie zu behandeln. Patientinnen mit einem RS von 0 bis 25 wurden auf eine endokrine Therapie oder auf eine chemoendokrine Therapie randomisiert. Es wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: RS (0 bis 13 oder 14 bis 25), Menopausenstatus (prämenopausal oder postmenopausal) und Art der axillären Operation (Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder axilläre Lymphknotenentfernung).

Das primäre Ziel der Studie war es, den Effekt der Chemotherapie auf das krankheitsfreie Überleben zu beurteilen. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob der relative Nutzen einer Chemotherapie mit einem höheren RS zunimmt (für Patientinnen mit einem RS bis 25). Es wurde überprüft, ob der Unterschied im krankheitsfreien Überleben von Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden im Vergleich zu Patientinnen ohne Chemotherapie, direkt vom Ausmaß des kontinuierlichen RS abhängt.

RxPONDER wurde im Rapid Report D19 01 als laufende RCT identifiziert mit einer geplanten Nachbeobachtungsdauer von 15 Jahren nach Randomisierung. Zum Zeitpunkt der Berichterstellung im Projekt D23-01A lagen die 5-Jahres-Zwischenergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, invasives krankheitsfreies Überleben und fernrezidivfreies Überleben vor.

Das klinische Risiko wurde in RxPONDER unter Verwendung einer modifizierten Version von Adjuvant! Online bestimmt. Ein niedriges klinisches Risiko wurde als Tumorgröße < 2 cm UND histologisches Grading G1 definiert. Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko [10].

Das Verzerrungspotenzial für die Studie RxPONDER wird im vorliegenden Bericht endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen führt zu einer potenziellen Verzerrung. Von 2487 Patientinnen, denen eine chemoendokrine Therapie

zugeteilt wurde, lehnten 402 (16,2 %) diese Behandlung ab. Von 2497 Patientinnen, denen eine endokrine Therapie zugeteilt wurde, lehnten 144 (5,8 %) diese Behandlung ab [10]. Die Richtung der Verzerrung in RxPONDER wird in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population dahin gehend eingeschätzt, dass in einer ITT-Auswertung das Ziel der Studie begünstigt wird, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurde entsprechend für RxPONDER als hoch bewertet.

Für die zusammenfassende Bewertung einer biomarkerbasierte Entscheidung beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten merkt das IQWiG an, dass die Berücksichtigung des Schadens durch eine Chemotherapie nur indirekt über die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgen kann, weil in den eingeschlossenen Studien die unerwünschten Ereignisse entweder nicht publiziert oder nicht systematisch erhoben wurden, was einen direkten Vergleich ermöglicht hätte.

Im Ergebnis leitet das IQWiG für eine biomarkerbasierte Entscheidung unter Anwendung der Vorgehensweise des Biomarkers MammaPrint® ab, dass sich insgesamt für die Gesamtpopulation mit einem hohen klinischen Risiko mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ergibt. Diese Aussage basiert auf einer Einschätzung der Nichtunterlegenheit beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Basierend auf den 8-Jahres-Daten ist nicht gezeigt, dass durch diesen biomarkerbasierten Test Patientinnen identifiziert werden können, die nur in allenfalls geringem Maß von einer adjuvanten systemischen Chemotherapie profitieren. Es zeigte sich keine Effektmodifikation bezüglich des Alters (Patientinnen ≤ 50 bzw. > 50 Jahre).

Im Ergebnis leitet das IQWiG für eine biomarkerbasierte Entscheidung unter Anwendung der Vorgehensweise des Biomarkers Oncotype DX® ab, dass sich insgesamt für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem RS von 0 bis 25 ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ergibt. Diese Aussage basiert primär auf Basis des statistisch signifikanten Unterschieds zugunsten der chemoendokrinen Therapie beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren.

Für die Patientinnen > 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem RS von 0 bis 25 ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Diese Aussage basiert primär auf einer Einschätzung der Nichtunterlegenheit beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren. Patientinnen, die basierend auf dem Testergebnis von Oncotype DX auf eine Chemotherapie verzichten, haben allenfalls ein nur gering erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, im Vergleich zu Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden.

3.1.2 Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (D23-01B)

Im Projekt D23-01B des IQWiG-Abschlussberichtes wurde „die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall“ durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung ergab 2 für die Fragestellung im Projekt D23-01B relevante RCTs mit verwertbaren Daten (MINDACT, TAILORx), die in die Nutzenbewertung eingingen. TAILORx wurde zusätzlich als laufende Studie klassifiziert mit einem geplanten Studienende ca. im Jahr 2030 gemäß Studienregistereintrag. In den Berichten D14-01 und / oder D19-01 war 1 laufende Studie (OPTIMA) und 1 abgebrochene Studie (OPTIGEN) identifiziert worden, zu denen auch weiterhin keine Ergebnisse berichtet werden.

Die Charakteristika der Studie **MINDACT** [3] werden detailliert im Abschnitt 3.1.1 beschrieben. Die Untersuchung der C high/G low Population aus MINDACT bearbeitet die Frage, ob diese Patientinnen durch den Einsatz des Biomarkers MammaPrint trotz ihres hohen klinischen Risikos auf eine Chemotherapie verzichten können. Diese Anwendung des Biomarkers steht im Fokus der nachfolgenden Darstellung, weil diese Anwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung als das hauptsächliche Ziel der Anwendung der Brustkrebs-Biomarker betrachtet wird.

Die Untersuchung der C low/G high Population aus MINDACT bearbeitet die Frage, ob diese Patientinnen durch den Einsatz des Biomarkers MammaPrint entgegen der Einschätzung des klinischen Risikos als niedrig mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten. Diese Anwendung des Biomarkers steht wie oben begründet nicht im Fokus der nachfolgenden Darstellung.

In der Studie MINDACT liegt für die Population mit der diskordanten Risikoklassifikation C-high/G-low auf Studienebene und damit auch für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es lagen zwar keine entsprechend differenzierten Ergebnisse für die in dieser Bewertung relevanten prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich diese Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial aus dem Abschlussbericht D14-01 auf die relevante Teilpopulation übertragen lassen.

Die Charakteristika der Studie **TAILORx** [15] wurden bereits detailliert im Addendum D18-01 beschrieben und werden an dieser Stelle um weitere Informationen ergänzt.

Die Studie TAILORx ist eine RCT im Anreicherungsdesign, in der der Biomarker Oncotype DX untersucht wird. In der international durchgeführten, prospektiven Studie wurden 10 273 überwiegend postmenopausale Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall abhängig von ihrem genomischen Rezidivrisiko in einen von 4 Studienarmen eingeschlossen. 1629 Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 wurde eine endokrine Therapie zugeteilt. 1737 Patientinnen

mit einem hohen RS von ≥ 26 wurde eine chemoendokrine Therapie zugeteilt. Randomisiert wurden 6907 Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25, wobei diese entweder eine endokrine Therapie oder eine chemoendokrine Therapie erhielten.

Postmenopausale Patientinnen wurden nach den folgenden Kriterien definiert:

1. Patientinnen im Alter von 60 Jahren oder älter
2. Patientinnen im Alter von 45 bis 59 Jahren mit spontanem Ausbleiben der Menstruation seit mindestens 12 Monaten vor der Registrierung
3. Patientinnen im Alter von 45 bis 59 Jahren mit Ausbleiben der Menstruation seit weniger als 12 Monaten vor der Registrierung UND einem Wert des Follikelstimulierenden Hormons (FSH-Wert) im postmenopausalen Bereich (oder $> 34,4$ IU/l, wenn kein institutionell festgelegter Bereich verfügbar ist)
4. Patientinnen im Alter von 45 bis 59 Jahren mit Hormonersatztherapie, die zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms die Hormonersatztherapie abgesetzt haben und einen FSH-Wert im postmenopausalen Bereich gemäß der institutionellen Standards bzw. Laborstandards aufweisen (oder $34,4$ IU/l, wenn kein institutionell festgelegter Bereich verfügbar ist)
5. Patientinnen mit vorheriger bilateraler Ovariectomie
6. Patientinnen, die jünger als 60 Jahre sind, die eine vorherige Hysterektomie (ohne bilaterale Ovariectomie) hatten UND einen FSH-Wert im postmenopausalen Bereich haben (oder $> 34,4$ IU/l, wenn kein institutionell festgelegter Bereich verfügbar ist).

Als prämenopausale oder perimenopausale Patientinnen wurden alle Patientinnen definiert, die nicht die genannten Kriterien für postmenopausale Patientinnen erfüllen.

Ziel der Studie TAILORx ist es zu zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen ist (Nichtunterlegenheitsfragestellung). Damit soll die Frage beantwortet werden, ob diese Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten können. Gemäß dem Studienprotokoll ist ein weiteres Ziel dieser Studie, die prognostische und prädiktive Aussagekraft des klinischen Risikos, gemessen mittels Adjuvant!, mit dem RS zu vergleichen und festzustellen, ob die klassischen pathologischen Informationen, die in Adjuvant! enthalten sind, den RS wesentlich ergänzen. Dies ist durch einen Vergleich der durch Adjuvant! anhand von Informationen wie Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus und histologischem Grad prognostizierten Ergebnisse mit denen von Oncotype DX geplant.

Es werden Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, invasives krankheitsfreies Überleben, fernrezidivfreies Überleben, rezidivfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Funktion, Fatigue und Endokrine Symptome berichtet. Die Nachbeobachtungsdauer beträgt 12 Jahre (im Median 11,0 Jahre) für die randomisierte Population mit einem RS von 11 bis 25.

Das klinische Risiko wurde in TAILORx gemäß dem Algorithmus von Adjuvant! (Version 8.0) bestimmt. Ein niedriges klinisches Risiko wurde analog zu MINDACT wie folgt definiert

(ergänzt um die Klassifizierung G1 bis G3 bzw. T1 und T2 aus [13]): geringes histologisches Grading (G1) und Tumorgöße bis zu 3 cm (T2), mittleres histologisches Grading (G2) und Tumorgöße bis zu 2 cm (T1) oder hohes histologisches Grading (G3) und Tumorgöße bis zu 1 cm (T1). Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko [14].

Das Verzerrungspotenzial für die Studie TAILORx wurde im Addendum D18-01 endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial ist der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen infolge fehlender Adhärenz zur zugeteilten Behandlung: Während von den 3399 der endokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 185 (5,4 %) eine Chemotherapie erhielten, verzichteten von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4 %) auf die Chemotherapie. Die Richtung der Verzerrung in TAILORx wird in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population dahin gehend eingeschätzt, dass in einer ITT-Auswertung das Ziel der Studie begünstigt wird, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen. Es lagen zwar keine entsprechend differenzierten Ergebnisse für die in dieser Bewertung relevanten prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vor. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass sich diese Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial aus dem Addendum D18-01 auf die relevante Teilpopulation übertragen lassen.

Für die zusammenfassende Bewertung einer biomarkerbasierte Entscheidung beim primären Mammakarzinom von prämenopausalen Frauen oder Frauen unter 50 Jahren merkt das IQWiG an, dass die Berücksichtigung des Schadens durch eine Chemotherapie nur indirekt über die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgen kann, weil in den eingeschlossenen Studien die unerwünschten Ereignisse entweder nicht publiziert oder nicht systematisch erhoben wurden, was einen direkten Vergleich ermöglicht hätte.

Im Ergebnis leitet das IQWiG für eine biomarkerbasierte Entscheidung unter Anwendung der Vorgehensweise des Biomarkers MammaPrint® ab, dass sich insgesamt für Patientinnen unter 50 Jahren mit einem hohen klinischen Risiko ohne Lymphknotenbefall ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ergibt. Diese Aussage basiert auf einem jeweils statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie bei den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben.

Im Ergebnis leitet das IQWiG für eine biomarkerbasierte Entscheidung unter Anwendung der Vorgehensweise des Biomarkers Oncotype DX® ab, dass sich insgesamt für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen unter 50 Jahren ohne Lymphknotenbefall und mit einem RS von 0 bis 25 insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ergibt. Diese Aussage basiert primär auf einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren.

Im IQWiG-Addendum D18-01 wurde in Ermangelung vergleichender Daten und auf Basis der differierenden Ergebnisse des RS-Bereichs 11 bis 15 gegenüber denen von 16 bis 20 und 21 bis 25 eine Annahme getroffen. Diese Annahme betraf prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall und lautete wie folgt: Bei einem RS-Bereich von 0 bis 10 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben würde sich der

Chemotherapieeffekt im Vergleich zu höheren RS-Werten weiter verringern. Somit wäre kein relevanter Vorteil der Chemotherapie mehr zu erwarten. Diese Patientinnen könnten daher erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

Die beschriebene Annahme, welcher auch der G-BA ausweislich der Tragenden Gründe zum Beschluss vom 20. Juni 2019 [5] gefolgt ist, wird nach der Betrachtung der neuen Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich der Studie RxPONDER für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten infrage gestellt. Es wird keine separate und abweichende Aussage mehr für prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall mit einem RS von 0 bis 10 getroffen.

3.2 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Ein Nutzen des Einsatzes von biomarkerbasierten Tests ist dann gegeben, wenn in der Gesamtbewertung des Nutzens und Schadens durch die Nutzung eines Biomarkers zusätzlich zur Nutzung der bereits vorliegenden Tumor- bzw. Erkrankungscharakteristiken (wie Tumorgröße und Grading) ein Vorteil erkennbar ist. Dies betrifft die Entscheidungsfindung über eine kombinierte adjuvante Chemo- und endokrine Therapie oder eine alleinige endokrine Therapie. Der Nutzen kann auch in Abhängigkeit von Charakteristiken der Erkrankung oder der Patientinnen (Lymphknotenstatus, Alter, Menopausen Status u. a.) differenziert bewertet werden, bzw. gegeben oder nicht gegeben sein. Der vorliegende IQWiG-Bericht [6] und, soweit einschlägig, bereits vorliegende Berichte des IQWiG zu den biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs stellen die geeignete Grundlage zur Bewertung des Nutzens dar. Der G-BA macht sich dabei die Nutzenbewertung des IQWiG zu eigen (s. Abschnitt 3.1).

Ein Vorteil des Verzichts auf eine zusätzliche, adjuvante Chemotherapie entsteht, wenn das Erreichen patientenrelevanter Zielgrößen, wie des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens, höchstens irrelevant reduziert ist gegenüber den unerwünschten Wirkungen bzw. Schäden durch die Chemotherapie. Dies entspricht der Hypothese der Nicht-Unterlegenheit einer alleinigen adjuvanten endokrinen Therapie gegenüber einer kombinierten adjuvanten endokrinen Therapie und Chemotherapie. Zur Prüfung der Nicht-Unterlegenheit einer endokrinen Therapie ohne Chemotherapie bei durch den Biomarker designierten Gruppen ist es erforderlich, das Ausmaß der unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie zu quantifizieren und diesen den durch die Chemotherapie erzielten zusätzlichen Nutzen (z. B. beim krankheitsfreien Überleben) gegenüberzustellen.

Da, wie das IQWiG berichtet, die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie in den zugrundeliegenden Studien nicht hinreichend erfasst wurden, ist es notwendig einen Bewertungsmaßstab zu entwickeln, der eine Verbesserung der Therapieergebnisse durch die Chemotherapie und deren Relevanz in Gegenüberstellung zu deren zu erwartenden, unerwünschten Wirkungen definiert. Dies wurde im vorliegenden IQWiG-Bericht ([6], S. 63) sowie im Bericht D18-01 [8] dargestellt. Demnach wird eine Nichtunterlegenheitsschwelle für die Risikodifferenz beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren von 3 Prozentpunkten (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls) als Maßstab festgelegt. Für kürzere Beobachtungszeiträume als 10 Jahre wird eine geringere Schwelle angesetzt, da mit weiteren Ereignissen im Zeitverlauf gerechnet werden muss.

Basierend auf der Nutzenbewertung durch das IQWiG stehen für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten Ergebnisse zur Anwendung der Vorgehensweise des Biomarkers MammaPrint® (Studie MINDACT), sowie unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX (Studie RxPONDER) zur Verfügung.

Zur Nutzenbewertung für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall liegen Ergebnisse aus der MINDACT-Studie sowie der TAILORx-Studie (Oncotype DX) vor. In der Studie MINDACT wurden Patientinnen randomisiert, bei denen die klinische Einstufung („C“) von der Einstufung durch den Biomarker („G“) abwich. In der RxPONDER-Studie wurden alle Patientinnen randomisiert, bei denen gemäß des zur Einstufung des genutzten Biomarkers Oncotype DX von einem mäßigen Risiko ausgegangen wurde („Recurrence Score“ (RS) < 15). In der TAILORx-Studie wurden nur Patientinnen mit einem intermediären RS von 11-25 randomisiert, während Patientinnen mit einem RS < 11 nur endokrine Therapie erhielten und Patientinnen mit einem RS > 25 eine kombinierte Chemotherapie und endokrine Therapie.

Die einschlägigen vorliegenden Studienergebnisse und die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen sind in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 detailliert beschrieben.

3.2.1 Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten

Es liegen Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens der Studien MINDACT (MammaPrint) sowie RxPONDER (Oncotype DX) vor, bei Beobachtungszeiträumen nach 8 Jahren (Median 8,7 Jahre, ergänzend 10-Jahresergebnisse, ([6], S. 18) bzw. 5,3 Jahren (Median, ([6], S. 21). Aus der MINDACT-Studie sind dabei nur Ergebnisse der Teilgruppe mit hoher klinischer Risikoeinstufung und niedriger Risikoeinstufung durch den genutzten MammaPrint-Test nutzbar, auf die im Folgenden ausschließlich Bezug genommen wird, da die Anzahl der Patientinnen der Gruppe mit niedriger klinischer und hoher Risikoeinstufung durch den Test zu klein ist (N=15, vgl. [6], S. 15.).

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterscheiden sich in Bezug auf die Nutzung des **MammaPrint-Tests** in der MINDACT Studie nach 8 Jahren nicht wesentlich (95,5% vs. 94,9%, OR n. s.). Interaktionstests, insbesondere bezogen auf die Altersgruppen ≤ 50 Jahre vs. 50 Jahre und mehr, zeigen keinen Effekt ([6], S. 19 f.). Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben resultieren in Werten von 85,3 % (95 %-KI: [80,6; 88,9]) in der Gruppe mit zusätzlicher Chemotherapie gegenüber 82,8 % (95 %-KI: [78,0; 86,6]) in der Gruppe mit lediglich Hormontherapie. Die resultierende Risikodifferenz von 2,50 Prozentpunkten (95 %-KI: [-3,49; 8,49]) überschreitet die auf eine der Beobachtungszeit von 8 Jahren angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten und selbst der Punktschätzer (2,5 Prozentpunkte) überschreitet diese bereits. Interaktionstests, insbesondere bezogen auf die Altersgruppen kleiner oder gleich 50 Jahre vs. älter als 50 Jahre, zeigen keinen Effekt ([6], S. 19 f.). Die verfügbaren 10-Jahres-Ergebnisse führen nicht zu relevant anderen Resultaten.

Im Ergebnis ist daher festzuhalten, dass der Test nicht geeignet ist, eine Gruppe mit hinreichend geringem Risiko in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben abzugrenzen. Bei einer Nutzung der Testergebnisse könnte nicht ausgeschlossen werden, dass das krankheitsfreie

Überleben in einem Ausmaß verkürzt wäre, das schwerer wiegt als die durch die entfallende Chemotherapie in geringerem Ausmaß erwartbaren unerwünschten Wirkungen.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Nutzung des **Oncotype DX**, in der RxPONDER-Studie untersucht, unterscheiden sich nach 5 Jahren nicht wesentlich (93% vs. 93,5%, OR n. s.). Interaktionstests bezogen auf den menopausalen Status oder Altersgruppen sind aufgrund fehlender Daten nicht möglich ([6], S. 21 f.). Das krankheitsfreie Überleben war nicht signifikant differenz, 92,2% vs. 91% ([6], S. 22, Tab. 36, S. 92.). Dieses Ergebnis wurde in der, generell zunächst relevanten ITT (Intention-to-Treat)-Population (d. h. jede Patientin wird zur Analyse der Gruppe zugeordnet, zu der sie randomisiert wurde, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Therapie bzw. Intervention) erzielt. Ergebnisse in der PP (per-protocol)-Population (hier werden nur Patientinnen in die Analyse einbezogen, die die Therapie bzw. Intervention wie vorgesehen erhalten haben) zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der zusätzlichen Chemotherapie (HR: 1,25; 95 %-KI: [1,03; 1,52]; p = 0,024). Dies entspricht einem krankheitsfreien Überleben von 92,6 % bei zusätzlicher Chemotherapie gegenüber 90,9% ohne zusätzliche Chemotherapie. Hierzu wird durch das IQWiG angemerkt, dies weise darauf hin, dass durch Protokollverletzungen (nicht in PP-Population vertretene Patientinnen) eine Verzerrung der Ergebnisse hin zu einer resultierenden kleineren Differenz gegeben sein dürfte. Dies erscheint nachvollziehbar und hierzu ist generell anzumerken, dass bei Nicht-Unterlegenheitsfragestellungen die Nutzung der ITT-Population (generell relevanter bei üblichen Hypothesen zur Überlegenheit einer Intervention gegenüber einer Kontrolle) fälschlich zur Annahme der Nichtunterlegenheit führen kann und daher die Ergebnisse der PP-Population von größerer Bedeutung sein können.

Interaktionstests, insbesondere auf die Altersgruppen ≤ 50 Jahre vs. > 50 Jahre sowie bezogen auf den Menopausalstatus zeigen signifikante Interaktionseffekte ([6], S. 22 f.). Das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren ist mit 89% vs. 93,9 % (prämenopausal) bzw. 94,1 % vs. 88,2 % (bis 50-Jährige) ohne zusätzliche Chemotherapie geringer. Die resultierenden Differenzen von 4,93 Prozentpunkten (95 %-KI: [1,92; 7,94]) bzw. 5,84 Prozentpunkte (95 %-KI: [2,54; 9,14]) liegen deutlich über den anzuwendenden Nichtunterlegenheitsschwellen. Für postmenopausale Patientinnen und solche, die älter als 50 Jahre sind, resultieren dagegen keine relevanten Unterschiede und die Nichtunterlegenheitsschwellen werden nicht unterschritten.

Im Ergebnis ist daher festzuhalten, dass die Anwendung des Tests Oncotype DX in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen sinnvoll sein kann, da die Patientinnen von der zusätzlichen Chemotherapie zumindest keinen so großen Effekt erwarten können, dass die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie aufgewogen würden. Der Nutzen des Tests ist somit in dieser Gruppe von postmenopausalen Patientinnen als gegeben anzusehen.

Der Nutzen des Tests ist dagegen nicht für prämenopausale Patientinnen gegeben. Bei einer Nutzung der Testergebnisse bei diesen könnte nicht ausgeschlossen werden, dass das krankheitsfreie Überleben in einem Ausmaß verkürzt wäre, das schwerer wiegt als die durch die entfallende Chemotherapie in geringerem Ausmaß erwartbaren unerwünschten Wirkungen.

Es wird davon ausgegangen, dass die differenten Effekte in Zusammenhang mit den hormonellen Veränderungen des Klimakteriums gesehen werden können und das numerische Lebensalter wesentlich nur auf diesen Sachverhalt verweist.

Eine besondere Situation liegt vor, wenn prämenopausale Patientinnen bereits eine Ovarialsuppression erhalten oder eine solche sicher geplant ist. Dies kann entweder durch eine bilaterale Ovariectomie oder durch eine medikamentöse Ovarialsuppression (in der Regel mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge) erfolgen. In diesem Fall ist die Ovarialsuppression als eine induzierte Menopause anzusehen. Solche Patientinnen sind in Bezug auf den vorliegenden Beschluss den postmenopausalen Patientinnen gleichgestellt. Da die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie typischerweise vor Beginn der endokrinen Therapie und Ovarialsuppression getroffen wird, reicht es jedoch nicht aus, sich nur auf eine bereits bestehende Ovarialsuppression zu beziehen. Vielmehr ist es entscheidend, dass die geplante Ovarialsuppression auch konsequent durchgeführt wird, falls im Ergebnis des Biomarker-Tests auf eine Chemotherapie verzichtet wird. Andernfalls bestünde für diese Patientinnen das gleiche erhöhte Rückfallrisiko, das für prämenopausale Patientinnen ohne Chemotherapie nachgewiesen wurde.

Die insgesamt durch das IQWiG beschriebenen Einschränkungen der Ergebnissicherheit (s. Abschnitt 3.1) sind nicht so gravierend, dass eine Infragestellung der Ergebnisse insgesamt resultierte. Insbesondere kann die Bewertung auch auf der Grundlage von Ergebnissen nach 5 Jahren erfolgen ([6], S. 55)), wenn Daten aus längerer Nachbeobachtung noch nicht vorliegen.

3.2.2 Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Es liegen Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens der Studien MINDACT sowie TAILORx-Studie, bei Beobachtungszeiträumen von Jahren 8 Jahren (Median 8,7 Jahre, ergänzend 10-Jahresergebnisse) bzw. 9-10 Jahren und ergänzend 12 Jahren ([6], S. 24) vor. Hierbei werden aus der MINDACT-Studie nur Ergebnisse zu randomisierten Patientinnen, bei denen der Biomarker ein niedriges, die klinischen Kriterien jedoch ein hohes Risiko signalisiert betrachtet ([6], S. 10 f.). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterscheiden sich in Bezug auf die Nutzung des **MammaPrint-Tests** in der MINDACT Studie bei Patientinnen unter 50 Jahren nach 8 Jahren signifikant (OR: 26,74; 95 %-KI: [1,56; 459,30]; $p < 0,001$), wobei das Gesamtüberleben in der zusätzlich mit Chemotherapie behandelten Gruppe 100% betrug, gegenüber 91,1% in der Gruppe ohne Chemotherapie ([6], S. 25). Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben in derselben Patientinnengruppe zeigen gleichsinnige Ergebnisse, mit einem statistisch signifikanten Vorteil zusätzlicher Chemotherapie (HR: 2,04; 95 %-KI: [1,03; 4,04]; $p = 0,040$), mit einem krankheitsfreien Überleben von 89,6 % vs. 84,0 %). Die Differenz von 5,60 Prozentpunkten (95 %-KI: [-3,74; 14,94]) überschreitet die anzulegende Nicht-Unterlegenheitsschwelle deutlich ([6], S. 25 f.).

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Nutzung des **Oncotype DX** aus der TAILORx-Studie zeigen mit 95,9% vs. 94,1% keine signifikante Differenz bei den 10-Jahres Daten für bis zu 50-jährige Patientinnen und die Daten nach 12 Jahren zeigen keine abweichenden Ergebnisse ([6], S. 28 f.). Für das krankheitsfreie Überleben nach 9 Jahren zeigte sich bei prämenopausalen Patientinnen (in der randomisierten Gruppe, mit einem RS von 11 bis 25) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Gruppe mit zusätzlicher Chemotherapie (HR: 1,36; 95 %-KI: [1,06; 1,75]; $p = 0,016$), sowie bei den Patientinnen bis 50 Jahren (HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; $p = 0,002$). Nach 10 Jahren ist das krankheitsfreie Überleben mit 87,9 % bei zusätzlicher Chemotherapie höher als bei Verzicht auf diese mit 82,3 %. Dies entspricht einer

Risikodifferenz von 5,6 Prozentpunkten (95 %-KI: [2,24; 8,96]) und somit einer Überschreitung der anzulegenden Nichtunterlegenheitsschwelle. In Subgruppenanalysen (RS 16-20, RS 21-25) resultieren ähnliche Ergebnisse [6], S. 29 f.].

Die durch das IQWiG im Rahmen der Analyse der Ergebnisse der TAILORx-Studie zu einem früheren Zeitpunkt vorgenommene Abschätzung [8] der möglichen Ergebnisse für Patientinnen mit einem geringen RS < 11, die in der Studie nicht randomisiert worden waren und für die daher auch keine vergleichenden Daten in Bezug auf Ergebnisse zur Nutzung oder Nicht-Nutzung des Oncotype DX-Tests vorlagen, werden nunmehr nicht mehr aufrechterhalten. Hier war zuvor die Vermutung leitend, dass der RS hinreichende Aussagekraft biete, um, trotz ungünstiger Ergebnisse bei höheren RS für jüngere bzw. prämenopausale Patientinnen ein so geringes Risiko anzeigen zu können, dass auch diese Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten könnten. Der G-BA war dieser Überlegung bzw. Abschätzung seinerzeit gefolgt. Die aktuellen Daten aus der RxPONDER-Studie zeigen jedoch, dass auch RS von 10 und darunter mit erheblichen Risiken einher gehen können ([6], S. 37 f.). Ohne dies als Übertragung von Ergebnissen einer Studie in einer etwas anderen Population (mit begrenzter Lymphknotenbeteiligung in RxPONDER vs. ohne Lymphknotenbeteiligung in TAILORx) zu werten, erscheint dieses Ergebnis doch hinreichend, um die ursprüngliche Vermutung und darauf basierende Abschätzung nicht mehr aufrecht zu erhalten. Der G-BA folgt dieser Überlegung auch vor dem Hintergrund, dass ohnehin keine randomisierten oder vergleichenden Daten vorliegen und somit zumindest die Annahmen deutlich belastbar sein müssten und insbesondere keine mindestens ebenso überzeugenden, anderen Annahmen diesen entgegenstehen dürften. Solche liegen aber, mit der Fraglichkeit der Zuverlässigkeit der Risikoprädiktion bei kleinen RS, wie dargestellt, nunmehr vor.

Es wird davon ausgegangen, dass die Effekte bei Patientinnen unter 50 Jahren in Zusammenhang mit den hormonellen Veränderungen des Klimakteriums gesehen werden können und das numerische Lebensalter wesentlich nur auf diesen Sachverhalt verweist.

Im Ergebnis ist daher festzuhalten, dass der Nutzen der Tests nicht für prämenopausale Patientinnen gegeben ist, da für keinen Test in dieser Patientinnengruppe Ergebnisse vorliegen, die eine Nichtunterlegenheit bestätigen. Bei einer Nutzung der Testergebnisse könnte nicht ausgeschlossen werden, dass das krankheitsfreie Überleben in einem Ausmaß verkürzt wäre, dass schwerer wiegt als die durch die entfallende Chemotherapie in geringerem Ausmaß erwartbaren unerwünschten Wirkungen. Teilweise (Ergebnisse der MINDACT-Studie für bis 50-jährige Patientinnen) ist zudem auch das Gesamtüberleben reduziert.

Eine besondere Situation liegt vor, wenn eine prämenopausale Patientin bereits eine Ovarialsuppression erhält oder eine solche sicher geplant ist. Dies kann entweder durch eine bilaterale Ovarektomie oder eine medikamentöse Ovarialsuppression (z.B mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge) erfolgen. In diesem Fall kann die durch Ovarialsuppression induzierte herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden. Somit sind diese Patientinnen in Hinblick auf den vorliegenden Beschluss den postmenopausalen Patientinnen gleichgestellt. Da die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie in der Regel vor Beginn der endokrinen Therapie und einer potenziellen Ovarialsuppression getroffen wird, reicht eine bereits bestehende Ovarialsuppression allein nicht aus, um eine Entscheidung über den Chemotherapie-Verzicht zu rechtfertigen. Es ist jedoch

entscheidend, dass die geplante Ovarialsuppression tatsächlich durchgeführt wird, falls auf eine Chemotherapie verzichtet wird. Andernfalls besteht das erhöhte Rückfallrisiko, das bei prämenopausalen Frauen ohne Chemotherapie beobachtet wurde.

Die insgesamt durch das IQWiG beschriebenen Einschränkungen der Ergebnissicherheit (s. Abschnitt 3.1) sind nicht so gravierend, dass eine Infragestellung der Ergebnisse insgesamt resultierte.

3.2.3 Zwischenfazit

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine differenzierte Evidenzlage für prämenopausale und postmenopausale Frauen, sowie für Frauen ohne und solche mit begrenzter Lymphknotenbeteiligung (N1).

Die vorliegende Nutzenbewertung kommt, auf der Grundlage der dargestellten Kriterien und der relevanten Studien zu dem Ergebnis, dass auch postmenopausale Frauen mit begrenzter Lymphknotenbeteiligung von der Nutzung des Oncotype DX einen Nutzen erwarten können, wenn die Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie aufgrund bereits vorliegenden Tumor- bzw. Erkrankungscharakteristiken unsicher ist. Für prämenopausale Frauen kann nicht von einem Nutzen der Tests ausgegangen werden. Bei einer Nutzung der Testergebnisse könnte nicht ausgeschlossen werden, dass das krankheitsfreie Überleben in einem Ausmaß verkürzt wäre, das schwerer wiegt als die durch die entfallende Chemotherapie in geringerem Ausmaß erwartbaren unerwünschten Wirkungen. Hiermit ist zugleich, auf Grundlage von zur Nutzenbewertung geeigneter Studien, nicht mehr das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegeben, insbesondere weil die Anwendung der Methode schädlich wäre.

Eine besondere Situation liegt vor, wenn eine zunächst prämenopausale Patientin bereits eine Ovarialsuppression erhält oder diese sicher geplant ist. Dies kann entweder durch eine bilaterale Ovarektomie oder eine medikamentöse Ovarialsuppression (z.B. mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoge) erfolgen. In diesem Fall kann die durch Ovarialsuppression induzierte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden. Diese Patientinnen sind in Hinblick auf den vorliegenden Beschluss den postmenopausalen Patientinnen gleichgestellt. Da die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie in der Regel vor Beginn der endokrinen Therapie und einer potenziellen Ovarialsuppression getroffen wird, reicht eine bereits bestehende Ovarialsuppression allein nicht aus, um einen Verzicht auf Chemotherapie zu rechtfertigen. Es ist jedoch entscheidend, dass die geplante Ovarialsuppression tatsächlich konsequent durchgeführt wird, falls auf eine Chemotherapie verzichtet wird. Andernfalls besteht das erhöhte Rückfallrisiko, das bei prämenopausalen Frauen ohne Chemotherapie beobachtet wurde.

3.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit wurde in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 20. Juni 2019 [5] dargestellt und gilt auch auf die hier betrachtete Patientinnengruppe. Es haben sich keine neuen Aspekte in Bezug auf die hier betrachteten Patientinnengruppen ergeben.

Bei prämenopausalen Frauen ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz biomarkerbasierter Tests nicht gegeben. Dies liegt, wie unter 3.2 dargestellt, darin begründet, dass der Nutzen für diese Patientinnengruppe nicht hinreichend belegt werden konnte und bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von einem bis drei Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom sie auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist.

4. Sektorspezifische Bewertung

4.1 Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Zur Notwendigkeit des Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom in Bezug auf die betrachteten Patientinnengruppen haben sich gegenüber den Beschlüssen der Jahre 2019 und 2020 (s. Abschnitt 2.2) keine entscheidenden neuen Hinweise ergeben, vielmehr gelten die dort dargelegten Ausführungen auch für die hier betrachtete Patientinnengruppe.

Für die vertragsärztliche Versorgung bleibt der Einsatz biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom für postmenopausale Frauen möglich, und kommt für postmenopausale Frauen mit begrenzter Lymphknotenbeteiligung (N1) hinzu, wenn andere Kriterien (Lymphknotenstatus, Alter, Menopausen Status u. a.) keine eindeutige Entscheidung ermöglichen um unnötige Chemotherapien zu vermeiden.

Wie im Kapitel 3.2 dargelegt, ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz biomarkerbasierter Tests bei prämenopausalen Frauen nicht gegeben.

4.2 Wirtschaftlichkeit

Es liegen eine Reihe von Studien aus verschiedenen Ländern zur Wirtschaftlichkeit des Einsatzes von biomarkerbasierten Tests bei primärem Mammakarzinom vor. Dabei wurde entweder die Kosteneffektivität in Bezug auf qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY) oder der Einfluss auf die Ausgaben (Budget-Impact) untersucht.

Die Kosteneffektivitätsanalysen ergeben überwiegend, dass Biomarker kostensenkend oder zumindest kosteneffektiv (in Bezug auf die jeweils hierzu angesetzten Maßstäbe) sind. Auch die Budget-Impact Studien kommen überwiegend zu dem Ergebnis, dass die Biomarker zu Kosteneinsparungen führen, insbesondere durch die Vermeidung von Chemotherapie-Kosten. Die Ergebnisse aus internationalen Studien werden für den deutschen Versorgungskontext bestätigt durch eine Budget-Impact-Modellierungsstudie von Lux et al. (2024) zum Oncotype DX. Danach führt der Einsatz des Biomarkers zu Kosteneinsparungen von etwa €4.200 pro Patientin. Die Abschätzung stützt sich u.a. auf die Ergebnisse der RxPonder-Studie und bezieht sich auf nodal-positive (N1) Fälle, wobei in Bezug auf prämenopausale Patientinnen durchgängig von einer Therapieempfehlung ausgegangen wird. Die Ergebnisse in Bezug auf Deutschland unterliegen der Unsicherheit, dass hier von einer durchgängigen Nutzung des Tests bei postmenopausalen N1-Patientinnen ausgegangen wird und bestimmte Annahmen in Bezug auf die Nutzung der Chemotherapie aufgrund von Testergebnissen zugrunde gelegt wurden.

Die dargestellten Ergebnisse zur Wirtschaftlichkeit sind wie dargestellt mit Unsicherheiten behaftet. Gleichwohl ergeben sich für den G-BA aus den vorliegenden Daten hinreichende Anhaltspunkte für die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der biomarkerbasierten Tests bei primärem Mammakarzinom mit Befall von einem bis drei Lymphknoten.

4.3 Qualitätssicherung | Anpassung Patientinnenmerkblatt

Die in Anlage I Nummer 30 § 3 geregelten Eckpunkte der Qualitätssicherung behalten ihre Geltung. Das in Anlage I Nummer 30 § 3 Absatz 1 zur Aufklärung pflichtig zu verwendende Patientinnenmerkblatt wird entsprechend der Änderungen in § 2 (Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen) angepasst.

Ein zusätzlicher Abschnitt „Was gilt vor der Menopause?“ wird eingefügt, um den Patientinnen, bei denen eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, aber die sich noch nicht in der natürlichen Menopause befinden, die notwendigen Informationen bereitzustellen. Dies umfasst insbesondere den Hinweis, dass eine lediglich geplante Ovarialsuppression konsequent durchgeführt werden sollte, falls aufgrund des Biomarker-Testergebnisses auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet wird. Andernfalls könnte das erhöhte Rückfallrisiko, das mit dem Schadenspotenzial der Tests bei prämenopausalen Frauen verbunden ist, nicht ausreichend reduziert werden.

5. Gesamtbewertung

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ an. Dieser Nutzen ist spezifiziert auf den Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®. Der G-BA bewertet deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit als gegeben. Diese Vorgehensweisen werden daher in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen. Hierfür wird in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) die Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) angepasst.

In Zusammenhang mit den Beschlüssen des G-BA vom 20. Juni 2019 und 15. Oktober 2020 zur Aufnahme biomarkerbasierter Tests beim primären Mammakarzinom hat die Überprüfung ergeben, dass die Kriterien nach § 135 Absatz 1 Satz 1 bei prämenopausalen Patientinnen, wenn keine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, nicht erfüllt werden. Daher dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche oder vertragszahnärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden. Hierfür bedarf es einer expliziten Ausschlussentscheidung im Sinne eines *actus contrarius*² zur ursprünglichen Einschlussentscheidung und damit einer Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen).

² Umkehrung einer vorherigen (Rechts)Handlung

6. Würdigung der Stellungnahmen

Eine detaillierte Darstellung und Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen findet sich in Kapitel B der Zusammenfassenden Dokumentation zum gegenständlichen Beratungsverfahren. Für den gegenständlichen Beschlussentwurf ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.“

7. Bürokratiekostenermittlung

Gemäß § 91 Absatz 10 SGB V ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Hierzu identifiziert der G-BA gemäß Anlage II 1. Kapitel VerFO die in den Beschlussentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss sieht gemäß § 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung weiterhin vor, dass die Patientin als Grundlage für Aufklärung und Beratung vor der Entscheidung über die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ein Patientenmerkblatt erhält. Eine Versicherteninformation als solche zählt nicht zu den Informationspflichten im Sinne des Standardkosten-Modells. Allerdings entsteht den Leistungserbringern Aufwand durch die Beschaffung und Bevorratung der schriftlichen Aufklärungsmaterialien. Dieser Aufwand entspricht jedoch in erster Linie einem aus inhaltlichen Vorgaben resultierenden Erfüllungsaufwand, welcher an dieser Stelle vom G-BA nicht zu quantifizieren ist.

8. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.06.2019	G-BA	Beschluss zur Änderung der MVV-RL gemäß § 135 Absatz 1 SGB V Beschluss zur Einstellung des Beratungsverfahrens gemäß § 137c SGB V Fortsetzung der Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten
15.10.2020	G-BA	2. Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
09.03.2023	UA MB	Beauftragung der zuständigen Arbeitsgruppe mit der Vorbereitung der weiteren Verfahrensschritte zur Einleitung eines Beratungsverfahrens gem. § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
27.04.2023	UA MB	Vorbereitende Beratung zur Einleitung des Bewertungsverfahrens; Vorbehaltlich Plenum: Beauftragung der GS zur Bekanntmachung des Bewertungsverfahrens sowie zur Übermittlung der Beauftragung des IQWiG (nach Plenumsbeschluss)
12.05.2023	Plenum	Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V (Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten)
19.05.2023		Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses 1. über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch sowie 2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen über Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten
21.09.2023	Plenum	Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 2 SGB V (Primäres Mammakarzinom bei prämenopausalen Frauen ohne Lymphknotenbefall)
21.10.2024	IQWiG	Übermittlung IQWiG-Abschlussbericht D23-01 zu den Projekten D-23-01A und D-23-01B
27.03.2025	UA MB	Einleitung Stellungnahmeverfahren (Frist: 24.04.2025)
22.05.2025	UA MB	Anhörung
26.06.2025	UA MB	Abschließende Befassung
17.07.2025	Plenum	Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

9. Fazit

Zusammenfassend wird die Anlage I Nr. 30 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) im Hinblick auf die Vorgehensweise der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom sowie des Patientenmerkblattes und Anlage II geändert. Damit werden die biomarkerbasierten Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Onco-type DX für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten in die MVV-RL aufgenommen und für alle Vorgehensweisen auf Patientinnen nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, eingeschränkt.

10. Literaturverzeichnis

1. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).** ICD-10-GM Version 2023; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification; Version 2023 [online]. [Zugriff: 20.01.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/vorgaenger/icd10gm2023_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=841246.
2. **Califf RM.** Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* (Maywood) 2018;243(3):213-221.
3. **Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al.** 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
4. **Deutsche Menopause Gesellschaft e.V.** [online]. [Zugriff: 25. Februar 2025]. URL: <https://www.meno-pause-gesellschaft.de/>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom vom 20.06.2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 19.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5786/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_TrG.pdf.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (D23-01), Abschlussbericht [online]. IQWiG-Berichte. Köln (GER): IQWiG; 2024. [Zugriff: 19.12.2024]. (Band 1870). URL: <https://www.iqwig.de/projekte/d23-01.html>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (D14-01); Abschlussbericht [online]. 27.10.2016. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 20.01.2025]. (IQWiG-Berichte; Band 457). URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_abschlussbericht_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (D18-01), Addendum zu D14-01 [online]. 05.09.2018. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 20.01.2025]. (IQWiG-Berichte; Band 655). URL: https://www.iqwig.de/download/d18-01_biomarker-bei-mammakarzinom_addendum-zum-auftrag-d14-01_v1-1.pdf.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom (D19-01), Rapid Report [online]. 26.02.2020. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 20.01.2025]. (IQWiG-Berichte; Band 883). URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
10. **Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al.** 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336-2347.
11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Wissenschaftlichen Ad, Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; S3- Leitlinie, Kurzversion 4.3 [online]. AWMF-Registernummer: 032-045OL. Berlin (AWMF): DKG; 2021. [Zugriff: 20.01.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Wissenschaftlichen Ad, Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 4.4 [online]. AWMF-Registernummer: 032-045OL. Berlin (GER): DKG; 2021. [Zugriff: 20.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
13. **Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al.** 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncology* 2021;22(4):476-488.
14. **Sparano JA, Crager M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner FL, et al.** Clinical and genomic risk for late breast cancer recurrence and survival. *NEJM Evid* 2024;3(8):EVIDoA2300267.
15. **Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al.** Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-121.
16. **Strimbu K, Tavel JA.** What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(6):463-6.

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken