

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren Methodenbewertung

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
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 10.10.2025

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhalt

A	Beschluss und Tragende Gründe	6
A-1	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V.....	6
A-2	Anhang	6
A-2.1	Auslöser des Methodenbewertungsverfahrens.....	6
A-2.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	6
A-2.3	IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht	6
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	8
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	8
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	8
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	8
B-4	Übersicht	9
	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde.....	9
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	10
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	10
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	11
B-7	Mündliche Stellungnahmen	130
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten	130
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	132
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	132
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	132
C	Anlagen	133
C-1	Auslöser des Methodenbewertungsverfahrens	133
C-1.1	a: Beschluss über die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten.....	133
C-1.2	b: Antrag zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V	133
C-2	Unterlagen zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	133
C-2.1	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	133
C-2.2	Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 27.09.2023 B5)	133
C-2.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen	133
C-2.4	Wortprotokoll zum Einschätzungsverfahren.....	133

C-3	Beauftragung des IQWiG mit Konkretisierung zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall	133
C-4	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	133
C-4.1	Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde	133
C-4.2	Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden	133
C-4.3	Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext Methoden vertragsärztliche Versorgung	133
C-4.4	Schriftliche Stellungnahme Agendia NV	133
C-4.5	Schriftliche Stellungnahmen Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e.V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V., Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e.V.	133
C-4.6	Schriftliche Stellungnahme EUROBIO SCIENTIFIC GMBH	134
C-4.7	Schriftliche Stellungnahme Exact Sciences Deutschland GmbH	134
C-4.8	Schriftliche Stellungnahme VDPH – Verband der Diagnostica-Industrie e.V.....	134
C-4.9	Schriftliche Stellungnahme Veracyte	134
C-4.10	Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren	134
C-5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (wird nach BMG Prüfung eingefügt).....	134
C-6	Beschluss (BANZ AT).....	134
C-7	Tragende Gründe	134

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Bewertungsverfahren ist unter folgendem Link dokumentiert:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/316/>

A-1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V wird nach Beschlussfassung veranlasst. Nach Vorliegen des Prüfergebnisses ist dieses in Kapitel C abgebildet.

A-2 Anhang

A-2.1 Auslöser des Methodenbewertungsverfahrens

Unter Zugrundelegung der Beschlüsse vom 20. Juni 2019 und 15. Oktober 2020 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom wird ein Beratungsverfahren gemäß I. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA zu folgendem Thema am 12. Mai 2023 eingeleitet:

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten

Gemäß Antrag des GKV-Spitzenverbands zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V wird ein weiteres Beratungsverfahren gemäß I. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA zu folgendem Thema am 21. September 2023 eingeleitet.

Der UA MB entscheidet am 9. November 2023 beide Beratungsverfahren zu einem Gesamtverfahren zusammenzuführen.

A-2.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-2.2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in Kapitel C-2.2 abgebildet.

A-2.2.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C-2.1 abgebildet.

A-2.2.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sowie die Dokumentation der Anhörung zum Einschätzungsverfahren (Wortprotokoll) sind in Kapitel C-2.3 abgebildet.

A-2.3 IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht

Der Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Konkretisierung ist in Kapitel C-3 abgebildet.

Der Abschlussbericht des IQWiG zur [Methode] (Auftrag D23-01A und D23-01B, Version1.0, Stand: 21.10.2024) ist abrufbar unter www.iqwig.de.

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 21. Oktober 2024 dem G-BA übermittelt. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO genutzt.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 27. März 2025 den in Kapitel B-4 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V,

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 27. April 2023 und am 27. Februar 2025);
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 24. August 2023).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 27. März 2025 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (siehe Kapitel C) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 27. Februar 2025 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.
- dass bei nicht fristgerechtem Eingang einer schriftlichen Stellungnahme die Möglichkeit besteht, dass diese nicht mehr ausgewertet wird und in diesem Fall keine Einladung zur Anhörung erfolgt.

B-4 Übersicht

Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesärztekammer	Verzicht
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM)	
Gemeinsame Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie & Geburtshilfe (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.	23.04.2025
von AWMF bestimmt	
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN))	
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP))	
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)	
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW)	
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	
Deutsche Gesellschaft der der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC)	
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (PEG)	
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften, vom G-BA bestimmt	
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V. (AGD)	
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)	
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)	
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	
Pharma Deutschland e.V.	
Verband CPM Therapie e.V.	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	24.04.2025
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	
Verband der Elektro- und Digitalindustrie (ZVEI)	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V	
Agendia NV	23.04.2025
Eurobio-Scientific GmbH	24.04.2025
Exact Sciences Deutschland GmbH	23.04.2025
Veracyte, Inc.	24.04.2025

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C-4 abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C-4 abgebildet.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Zusammenfassung der Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen

Die Beschlussentwürfe werden überwiegend grundsätzlich begrüßt, sowohl bezogen auf den zusätzlich ermöglichten Einsatz Biomarkerbasierter Tests bei nodal-positiven Patientinnen mit begrenzten Lymphknotenbefall (N1) als auch bezogen auf die Anpassung des Einsatzes in der nodal-negativen (N0) Situation auf Patientinnen nach der Menopause oder wenn eine Ovarialsuppression bereits durchgeführt wird oder geplant ist. Insbesondere auch letzteres, die Gleichstellung einer Ovarialsuppression mit einer postmenopausalen Situation, wird begrüßt.

Insofern Kritik an dem Beschlussentwurf geäußert wird (und über sprachliche und redaktionelle Vorschläge hinausgeht) bezieht sich diese wesentlich auf die Nutzbarkeit weiterer Tests sowohl in der N0- als auch in der N1-Situation. Hier wird wesentlich geltend gemacht, dass eine Bewertung basierend auf den randomisierten Studien RxPONDER und MINDACT nicht ausreichend sei, es seien die Ergebnisse prognostischer Studien (in den Stellungnahmen häufig als prospektiv-retrospektive Studien bezeichnet) ebenfalls zu berücksichtigen. Insbesondere wird hier verschiedentlich in Bezug auf die Vergleichbarkeit oder, komplementär, die Über- und Unterlegenheit bestimmter Tests in Bezug auf die prognostische Aussagekraft diskutiert. Es wird angemerkt, der G-BA habe auch schon in Beschlüssen in Bezug auf die N0-Situation den Wert solcher Studien anerkannt. Zudem werden auch Überlegungen und Argumentationen sowie Studien bzw. Publikationen aus der Versorgungspraxis („Real World Data“) zu den Ergebnissen und deren Interpretation der RxPONDER- und der MINDACT-Studie (sowie zur TAILORx-Studie, die für die früheren Beschlüsse des G-BA wegweisenden Charakter hatte) dargestellt. Dabei wurden auch Bewertungskriterien in Bezug auf das Ausmaß eines relevanten Behandlungseffektes und die geeigneten Zielgrößen der Bewertung kritisch diskutiert. Schließlich wird die Wirtschaftlichkeit der Tests und Folgen für die Versorgungspraxis in Bezug auf das Testangebot thematisiert.

Die Bewertung der Kritikpunkte und diese begründenden Ausführungen sind im Einzelnen der Dokumentation der Würdigung der Stellungnahmen zu entnehmen. Der G-BA bleibt bei seiner, durch die durch das IQWiG erzielten Ergebnisse gestützten, Bewertung. Um zu einer positiven Nutzenbewertung zu kommen, sind Ergebnisse erforderlich, die zuverlässig und handlungsleitend eine Entscheidung zur Nutzung der adjuvanten Chemotherapie ermöglichen. Dies hängt wiederum entscheidend davon ab, ob die Tests nachweislich eine relevante Gruppe von Patientinnen identifizieren können, bei denen die erwünschte Wirkung der Chemotherapie in Bezug auf die Reduktion der Krankheitsrezidive geringer ausfällt als deren unerwünschte Wirkungen. Dies ist in der Regel durch randomisierte Studien nachzuweisen.

Im besonderen Fall der Ausweisung eines sehr geringen Rezidivrisikos sind hierfür auch prognostische Studien geeignet, da eine alternative Chemotherapie dann grundsätzlich nicht in Frage kommt. Lediglich prognostische Ergebnisse zu einem ggf. geringeren oder höheren Risiko oberhalb eines solchen sehr geringen Risikos sind hierbei darüber hinaus grundsätzlich nicht entscheidungsrelevant. Dies gilt, mit der Ausnahme des Falls des

Vorliegens zuverlässiger Ergebnisse aus randomisierten Studien zu einem Test, wenn aufgrund prognostischer Ergebnisse gezeigt werden kann, dass andere Test auch vergleichbare Ergebnisse erwarten lassen. Dieser Fall war für in der Vergangenheit getroffene Beschlüsse des G-BA in Bezug auf die N0-Situation gegeben, so dass weitere Tests hierauf basierend aufgenommen wurden. Dieser Fall liegt in Bezug auf den aktuellen Beratungsgegenstand nicht vor, da für die N1-Situation keine hinreichend belastbaren Ergebnisse aus Prognosestudien vorliegen. Zudem ist zu bedenken, dass nunmehr qualitativ unterschiedliche Ergebnisse aus mehr als einer randomisierten Studie zu mehr als einem Test vorliegen.

Um den patientenrelevanten Nutzen der Tests bewerten zu können, ist es unabdingbar, dass die erwünschten Effekte der adjuvanten Chemotherapie sowie die unerwünschten Effekte so gegeneinander abgewogen werden, dass eine Untergrenze des absoluten Rezidivrisikos bestimmt werden kann, ab der die Chemotherapie mehr schadet als nützt. Der G-BA folgt hier, wie auch bei bereits in der Vergangenheit getroffenen Beschlüssen, den Bewertungen des IQWiG. Demnach ist bei einem absoluten Rezidivrisiko sicher geringer als 3% innerhalb von zehn Jahren davon auszugehen, dass eine Chemotherapie überwiegend als schädlich anzusehen ist und es ist eine umfassende Rezidivdefinition (krankheitsfreies Überleben) zu verwenden. Beides ist in den Stellungnahmen verschiedentlich erneut kritisch diskutiert worden. Dies wurde bereits in der Vergangenheit - sowohl in an den G-BA als auch bereits an das IQWiG gerichteten Stellungnahmen - ausführlich diskutiert. Es sind jedoch keine entscheidenden neuen Daten oder Gesichtspunkte genannt worden, sodass an dem Bewertungsmaßstab festgehalten wird, der auch für in der Vergangenheit getroffene Beschlüsse maßgeblich war.

In verschiedenen Stellungnahmen werden die Ergebnisse der die Nutzenbewertung im Beschlussentwurf tragenden Studien MINDACT und RxPONDER, sowohl einzeln als auch vergleichend, diskutiert. Dabei werden auch heterogene Einschätzungen formuliert und teilweise auf weitere Datenanalysen gestützte Überlegungen und Hypothesen zur Einschätzung der Validität der Ergebnisse dieser Studien präsentiert. Unter Anerkennung der Limitationen der vorliegenden Studien, sieht der G-BA keine durchgreifenden Ergebnisse, die deren Eignung in Frage stellen.

In Bezug auf die Stellungnahmen zur Wirtschaftlichkeit der Tests und angenommener Folgen für die Versorgungspraxis in Bezug auf das Testangebot ist anzumerken, dass erstere für den G-BA nur dann von Bedeutung ist, wenn ein Nutzen der Tests grundsätzlich gegeben ist. Die Nutzenbewertung kann sich auch nicht an Gesichtspunkten von vermuteten Markteinflüssen orientieren.

Zusammenfassend wurden somit aufgrund der in den Stellungnahmen vorgetragenen Hinweise keine Änderungen im Beschlussentwurf vorgenommen.

Im Folgenden finden Sie die detaillierte Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Lfd. Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf (j/n)
Allgemeine Hinweise (Zusammenfassungen der SN, Kommentare zum Verfahren, wissenschaftlichen Kenntnisstand und der IQWiG-Bewertung)				
1.	DGGG und weitere FG	Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V. geben wir zum Thema „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“ vor der abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab: - Begrüßenswert, dass die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause gesehen wird. - Nicht nachvollziehbar, warum sich die Beschlussfassung ausschließlich auf den Oncotype DX® bezieht. - Sinnvoll, wenn bei nicht eindeutigen klinisch-pathologischen Faktoren weiterhin alle vier validierten Multigentests eingesetzt werden können	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen	Trifft nicht zu
2.	DGGG und weitere FG	Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie profitieren [1]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind [2]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen validierte Multigentests wie Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® und Prosigna® eine	Die Darstellungen zur Bedeutung einer individualisierten Risikoeinschätzung und zum ergänzenden Nutzen von Multigentests werden geteilt. Diese Einschätzung entspricht auch der	nein

	zunehmend wichtige Rolle [3–6]. Die Risikoeinschätzung ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben [1]. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [7]. Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass die Prognose der Patientinnen mit einem frühen Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter und nach einer rein endokrinen Therapie möglichst genau abgeschätzt werden kann. Der G-BA hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. 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. Das IQWiG hat mit den Projekten D23-01A und D23-01B auftragsgemäß separate Nutzenbewertungen durchgeführt. Es handelt sich um ein Update zu den vorangegangenen Berichten, dem Abschlussbericht D14-01, dem Addendum D18-01 und dem Rapid Report D19-01. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA-MB) des G-BA hat zu den antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten beraten und hat seine diesbezüglichen Beratungen weitestgehend abgeschlossen.	bisherigen Bewertungspraxis des G-BA. Jedoch setzt die Entscheidung über die Einbeziehung eines spezifischen Tests in die vertragsärztliche Versorgung den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens voraus. Dieser ist in der Regel daran gebunden, dass eine randomisierte Studie nachweist, dass eine durch den Test abgegrenzte Gruppe geringen Risikos keinen ausreichenden Nutzen durch die adjuvante Chemotherapie erreicht, die deren unerwünschte Folgen aufwiegt. Lediglich im Sonderfall, dass eine relevante Gruppe sehr geringen Risikos durch einen Test identifiziert wird (d. h. bei der auch eine grundsätzlich zu erwartende relative Rezidivrisikoreduktion durch die adjuvante Chemotherapie absolut nicht mehr die unerwünschten Folgen der Chemotherapie aufwäge),	

			sind auch prognostische Ergebnisse ggf. relevant. Im aktuellen Verfahren wurden für den Oncotype DX®- sowie für den MammaPrint®-Test Daten aus randomisierten Studien zur prädiktiven Aussagekraft in der relevanten Population vorgelegt, die nur im Falle des Oncotype DX®-Tests zu einer Nutzenanerkennung führen. Darüber hinaus relevante prognostische Daten liegen nicht vor. Die grundsätzliche Bedeutung der Multigentests wird anerkannt, eine Änderung der Beschlussunterlagen erfolgt jedoch nicht, da die im Verfahren zugrunde gelegte Evidenzbewertung sowie die erfolgte Gesamtabwägung keine Gleichsetzung der verfügbaren Tests erlaubt.	
3.	DGGG und weitere FG	Tatsächlich liegen umfangreiche Untersuchungen für die vier genannten validierten Multigentests beim Mammakarzinom vor. Von diesen beziehen sich allerdings nur 3 auf prospektiv randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [8–10]. Bei der Analyse und Interpretation dieser RCTs ist es wichtig zu berücksichtigen, dass sich die randomisierte Evidenz lediglich auf ausgewählte Teilpopulationen bezieht. Bei	Vielen Dank für die differenzierte die Stellungnahme zur Bedeutung biomarkerbasierter Tests	nein

	TAILORx [9] waren es Patientinnen mit Tumoren mit einem intermediären Recurrence Score (RS), bei RxPONDER [10] Tumoren mit niedrigem und intermediärem RS und bei der MINDACT-Studie [8] Tumore mit diskordanten Ergebnissen zwischen genomischer und klinisch-pathologischer Risikoeinschätzung. Es erscheint fraglich, ob Ergebnisse aus Teilpopulationen mit einem intermediär eingestuften Risiko auf andere Subgruppen übertragen werden können, die ein eindeutig hohes oder niedriges Risiko anzeigen (z.B. niedriger oder hoher RS). Die beiden Multigentests Prosigna® [11] und EndoPredict® [12] wurden prospektiv-retrospektiv entwickelt und zeigen jeweils ein niedriges oder ein hohes Rückfallrisiko an, auch über eine längere Nachbeobachtungszeit als nur 5 Jahre. Ähnlich wie bei EndoPredict® und Prosigna® kann auch bei Oncotype DX® die prognostische Aussagekraft durch zusätzliche Einbeziehung von klinisch-pathologischen Faktoren wie zum Beispiel der Tumorgröße noch gesteigert werden [13, 14]. Zu allen vier genannten Multigentests liegen zahlreiche Validierungsstudien vor, die sowohl nodal-positive als auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigen und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariabel unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 12, 15–22]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden [19, 23]. Von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden aktuell Leitlinien für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [4, 24]. Der Stellenwert von Multigentests bei Patientinnen mit 0-3 positiven Lymphknoten wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bestätigt [5]. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter,	beim frühen Mammakarzinom. Die Ausführungen bestätigen die bereits im Bewertungsverfahren gewürdigte potenzielle Relevanz der Tests zur Verbesserung der Risikoeinschätzung in klinisch unklaren Fällen. Der G-BA kommt im Bewertungsverfahren zu differenzierten Ergebnissen (siehe Zeile 2). Internationale oder nationale Empfehlungen, wie etwa die angeführte Abstimmung im Rahmen der S3-Leitlinie, können diese Bewertung nicht ersetzen.	

		Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalbefall, histologischer Typ, peritumorale Gefäßinvasion, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die sowohl nodal-positive als auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigen, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 12, 14–22]. Der unabhängige prognostische Wert der vier kommerziell erhältlichen und beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit 0-3 befallenen axillären Lymphknoten validierten Multigentests (Oncotype DX®, MammaPrint®, Prosigna®, EndoPredict®) wird auch international in Health Technology Assessments (HTA) bestätigt [25–27]. Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5]. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms befindet sich aktuell im Überarbeitungsprozess, die Ergebnisse der Abstimmungen aus den Konsensuskonferenzen müssen noch in der Konsultationsfassung durch die beteiligten Fachgesellschaften bestätigt werden. In einer strukturierten Abstimmung im Juni 2024 sprachen sich bereits 100% der Mandatsträgerinnen der Fachgesellschaften dafür aus, dass auch bei 1-3 tumorbefallenen Lymphknoten ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Prognoseeinschätzung und der therapeutischen Entscheidung herangezogen werden kann, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben. Bezüglich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen wird jedoch weiterer Forschungsbedarf aufgrund einer heterogenen Studien- und Datenlage gesehen.		

		<table><tr><td>4.79</td><td>Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024</td></tr><tr><td>Empfehlungsgrad 0</td><td>Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.</td></tr></table>	4.79	Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024	Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.		
4.79	Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024							
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.							
4.	DGGG und weitere FG	Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bearbeitet unter Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien und Verzicht auf Prognosestudien in seinem Abschlussbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D23-01A D23-01B Version 1.0 Stand 21.10.2024 zwei Fragestellungen [28]: <i>Fragestellungen</i> <i>Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)</i> Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. 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.	Vielen Dank für die Hinweise zur methodischen Herangehensweise des IQWiG im Rahmen der Projekte D23-01A und D23-01B sowie zur daraus abgeleiteten Nutzenbewertung. Die Kritik an der ausschließlichen Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) sowie der fehlenden Einbeziehung von Prognosestudien wurde bereits im Rahmen des dortigen Stellungnahmeverfahrens mehrfach adressiert.	nein				

		<i>Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)</i> Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist - die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall. So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die im Abschlussbericht D23-01A D23-01B dargelegte Interpretation der Ergebnisse einschließlich der Beschränkung auf RCTs durch das IQWiG: Das IQWiG kommt zu folgendem Fazit [28]: Projekt D23-01A: Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten Für die Population der Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker und vom Menopausenstatus ein unterschiedliches Fazit: Bei Verwendung von MammaPrint: - kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in der Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter Bei Verwendung von Oncotype DX Breast Recurrence Score (Oncotype DX): - ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre bzw. sowie - ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Patientinnen über 50 Jahre	Der G-BA folgt jedoch der Bewertung des IQWiG, wonach in diesem Fall für eine belastbare Nutzenbewertung Erkenntnisse zum Nutzen auf Basis von RCTs in der Regel erforderlich sind (siehe Zeile 2). Da für die Tests EndoPredict® und Prosigna® derzeit keine entsprechenden RCT-Daten für die Populationen gemäß D23-01A bzw. D23-01B vorliegen, kann kein Nutzen abgeleitet werden. Die Ergebnisse zu MammaPrint und Oncotype DX stützen sich auf die jeweiligen verfügbaren Studien (MINDACT, TAILORx, RxPONDER). Relevante Prognosestudien (zu deren Relevanz ggf. siehe Zeile 2) liegen nicht vor. Die weitergehenden Aspekte zur allgemeinen Bewertung der Methodik (z. B. der Stellenwert prospektiv-retrospektiver Studien als Prognosestudien) sowie der Vergleichbarkeit der Tests	

		Relevante Daten aus RCTs lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie RxPONDER) vor. Für keinen Biomarker wurden aktuelle Prognosestudien identifiziert. Projekt D23-01B: Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall Für die Population der prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker folgendes Fazit: • bei Verwendung von MammaPrint ein Anhaltspunkt für einen Schaden spezifisch für die Gruppe mit hohem klinischen Risiko • bei Verwendung von Oncotype DX ein Anhaltspunkt für einen Schaden Relevante Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie TAILORx) vor. Projektübergreifendes Fazit In beiden Projekten wurden keine RCTs identifiziert, die 2 biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien vergleichen. Aus den zuvor beschriebenen Ergebnissen lässt sich keine Einschätzung zu einer generellen biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie ableiten, da sich klare Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil der beiden in den RCTs untersuchten Biomarker zeigen. Entsprechend lassen sich aus den Ergebnissen zu MammaPrint und Oncotype DX keine Einschätzungen zu weiteren Biomarkern wie bspw. EndoPredict und Prosigna ableiten, zu denen keine geeigneten Daten vorliegen. Insgesamt kommt das IQWiG also in seinem Abschlussbericht zu den gleichen Ergebnissen wie in seinem Vorbericht, ohne dass die von den Fachgesellschaften vorgebrachten Änderungsvorschläge berücksichtigt werden.	wurden gewürdigt, führen jedoch aus Sicht des G-BA nicht zu einem Änderungsbedarf am aktuellen Beschlussentwurf.	
5.	DGGG und weitere FG	Der G-BA schließt sich in den tragenden Gründen der Einschätzung des IQWiG an, macht aber eine wesentliche Ergänzung: „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	Die Darlegung der Tragenden Gründen des G-BA zum Beschlussentwurf	Trifft nicht zu

		oder durch eine medikamentöse Ovarialsuppression (in der Regel mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga) 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.“	wird zur Kenntnis genommen.	
6.	DGGG und weitere FG	Daher führen wir erneut die für die Versorgung der Patientinnen mit frühem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom <i>in praxi</i> relevanten Argumente auf: Wie oben ausgeführt ist eine akkurate Prognoseeinschätzung zur Indikationsstellung und zur Abwägung des Nutzens im Sinne einer adjuvanten Therapie essentiell. In der konkreten Fragestellung frühes HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten stellt sich die Frage, ob bei erhöhtem Rückfallrisiko bei alleiniger endokriner Therapie eine zusätzliche Chemotherapie indiziert ist. In diese Frage gehen neben dem Patientinnenwunsch, dem Allgemeinzustand und etwaigen Komorbiditäten klinisch-pathologische Parameter zur Prognoseabschätzung wie Lebensalter der Patientin, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, ER, PR, HER2 sowie der Proliferationsmarker Ki-67 ein. Mit diesen Faktoren kann in der Mehrzahl der Patientinnen eine Risikoabschätzung vorgenommen werden, so dass Multigentests nur bei ausgesuchten Patientinnen erforderlich sind. Allerdings bleiben bei manchen Patientinnen Unsicherheiten in der Prognoseabschätzung. In diesem Kontext können validierte Multigentests zusätzliche Informationen liefern, um die Entscheidungsfindung zu erleichtern.	Die Argumentation unterstreicht die anerkannte Bedeutung einer individuellen Risikoabschätzung unter Einbeziehung klinisch-pathologischer Parameter sowie – in begründeten Einzelfällen – auch multigenomischer Testverfahren. Der G-BA teilt die Einschätzung, dass Multigentests zur Unterstützung der Therapieentscheidung bei ausgewählten Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem	nein

		Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei bis zu 3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5, 24].	Mammakarzinom hilfreich sein können. Zur Bedeutung von prognostischen Informationen siehe Zeile 2 und zur Bedeutung nationaler oder internationaler Empfehlungen siehe Zeile 3.	
7.	DGGG und weitere FG	Im Rahmen der randomisierten RxPONDER-Studie wurde die 21-Gen-Signatur, der Recurrence Score (RS), bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten untersucht [10]. Patientinnen mit einem RS ≤ 25 wurden zwischen alleiniger endokriner Therapie oder Chemotherapie plus endokriner (chemoendokriner) Therapie randomisiert. Insgesamt wurden 5083 Frauen (33,2% prämenopausal und 66,8% postmenopausal) randomisiert. Bei der vordefinierten dritten Zwischenanalyse unterschied sich der Nutzen der Chemotherapie in Bezug auf die Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens je nach Menopausenstatus ($p=0,008$ für den Vergleich des Chemotherapienutzens bei prämenopausalen und postmenopausalen Teilnehmerinnen), und es wurden separate vordefinierte Analysen durchgeführt. Bei den postmenopausalen Frauen betrug das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 5 Jahren 91,9% in der rein endokrinen Gruppe und 91,3% in der chemoendokrinen Gruppe, ohne dass die Chemotherapie einen Vorteil brachte: Hazard Ratio (HR) 1,02; $p=0,89$. Bei den prämenopausalen Frauen lag (v.a. bei denjenigen <50 Jahre alt) die DFS-Rate nach 5 Jahren bei 89,0% unter ausschließlicher endokriner Therapie und bei 93,9% unter chemoendokriner Therapie: HR 0,60; $p=0,002$; Interaktionstest negativ. Auch das metastasenfreie Überleben verbesserte sich nach chemoendokriner Therapie: HR 0,58; $p=0,009$ mit dem absoluten Unterschied von 3.3% nach 5 Jahren, das metastasenfreie Intervall konnte um 2.5% verbessert werden. Der relative Nutzen der Chemotherapie nahm allerdings nicht zu, je höher der RS war. Die Autoren schlossen daraus, dass prämenopausale Patientinnen durch eine chemoendokrine Therapie ein längeres DFS und ein längeres metastasenfreies Überleben hatten, während postmenopausale bzw. >50-jährige Frauen nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten.	Die Interpretation der RxPONDER-Studie durch die DGGG und weitere Fachgesellschaften wird zur Kenntnis genommen. Die dargestellte Überlegung, dass der beobachtete Effekt der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen auf eine endokrine Wirkung zurückzuführen sein könnte, wird in der wissenschaftlichen Literatur diskutiert. Diese differenzierte Sichtweise ist insbesondere für die klinische Umsetzung von Relevanz, da die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen ohne	nein

		Kritisch wäre jedoch anzumerken, dass bei 83 % der Patientinnen im endokrinen Arm der Studie eine alleinige Tamoxifen Therapie ohne ovarielle Funktionssuppression (OFS) eingesetzt wurde. Diese (in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer) wird aktuell von allen nationalen und internationalen Leitlinien in der Behandlung des Hochrisiko HR-positiven Mammakarzinoms (beispielweise mit positiven Lymphknoten) übereinstimmend als notwendig erachtet und ist mit einer zirka 20% relativen Reduktion der Fernmetastasierungsrate assoziiert [29]. Des Weiteren ist es <i>de facto</i> so, dass im klinischen Setting die Patientinnen als postmenopausal betrachtet werden, sobald die notwendige ovarielle Funktionssuppression bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt wird.	begleitende Ovarialsuppression mit einem erhöhten Rückfallrisiko einhergehen kann. Die Einordnung der Patientinnen mit geplanter oder durchgeführter Ovarialsuppression als postmenopausal findet sich bereits in Ziffer I des Beschlussentwurfes und im Patientinnenmerkblatt (Ziffer II des Beschlussentwurfes) wieder und trägt der differenzierten Nutzenbewertung entsprechend Rechnung. Eine weitergehende Anpassung der Beschlussfassung wird aus Sicht des G-BA nicht für erforderlich erachtet.	
8.	DGGG und weitere FG	Ähnliche Ergebnisse werden in der MINDACT Studie gezeigt, wo in der N1-Kohorte der HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinome lediglich 1.4% (+/- 2.4%) Unterschied im 8-Jahres fernmetastasenfreien-Überleben (0.1% nach 5 Jahren) für chemoendokrine vs. endokrine Behandlung beobachtet wurde. Auch hier wurde lediglich bei ca. 20% der prämenopausalen Patientinnen eine, aus der heutigen Sicht, notwendige, ovarielle Suppression eingesetzt [30]. Die unterschiedlichen Vergleichstherapien bei prä- (meistens Tamoxifen allein) und postmenopausal (Aromatasehemmer oder Tamoxifen) Patientinnen bzw. Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe als möglichem Mechanismus der divergenten Wirkung der zytotoxischen Therapie bei prä- und postmenopausalen	Der Hinweis auf den geringen absoluten Unterschied im fernmetastasenfreien Überleben wird zur Kenntnis genommen. Die MINDACT-Studie und ihre methodischen Limitationen, einschließlich der geringen Rate ovarieller Suppression (Ovarian Function	nein

		Patientinnen erschweren die Interpretation der Ergebnisse. Aktuell beim Jahresmeeting 2024 der ASCO präsentierte explorative Ergebnisse aus der RxPonder Studie zeigen des Weiteren, dass der Haupteffekt der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nur auf diejenigen mit vorhandener (vs. eingeschränkte) ovariellen Reserve (gemessen an Anti-Müller-Hormon Werten) zurückzuführen war, was als weiterer Hinweis der endokrinen Wirkung der Chemotherapie in Abwesenheit der OFS gedeutet werden kann [31]. Diese prospektive Publikation unterstützt die bereits umfänglich vorliegende prospektiv-retrospektive Evidenz, dass Multigentests, in diesem Fall Oncotype DX®, die Prognose auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten einschätzen und dadurch Hinweise auf die etwaige Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie geben können. Bei intermediärem Risiko gemäß Oncotype DX® spielt der Menopausenstatus eine Rolle. Bei nodal-negativen Patientinnen konnte in der TAILORx-Studie bei intermediärem Risiko ebenfalls gezeigt werden, dass eine Chemotherapie bei jüngeren Patientinnen unter 51 Jahren eine größere Rolle als bei postmenopausalen älteren Patientinnen spielt. Insofern unterstützen sich diese beiden Studien in der Beurteilung des altersabhängigen Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie bei intermediärem Risiko im Recurrence Score. Wie oben ausgeführt liegen zahlreiche und zum Teil auch vergleichende Studien zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests beim frühen Mammakarzinom vor, die neben nodal-negativen auch nodal-positive Patientinnen berücksichtigten, und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 9, 12, 14–17, 19, 20, 22, 23, 32].	Suppression, OFS) bei prämenopausalen Patientinnen, wurden im IQWiG-Abschlussbericht umfassend berücksichtigt und in den Tragenden Gründen des Beschlusses systematisch eingeordnet. Die Einschätzung, dass eine fehlende oder unvollständige OFS die Interpretation der Studienergebnisse erschweren könnte, wird geteilt. Ob ein höherer Anteil an OFS in der MINDACT-Studie dazu geführt haben würde, dass die Risikounterschiede zwischen den Gruppen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie bei einer durch den Test abgegrenzten Gruppe so gering ausgefallen wäre, dass der Test als nützlich zu bewerten gewesen wäre bleibt jedoch hypothetisch. Eine Anpassung der Bewertung auf Grundlage der vorgebrachten Argumente ist daher nicht angezeigt.	

9.	DGGG und weitere FG	Auch aus Deutschland liegen die Ergebnisse der prospektiven WSG PlanB- und der ADAPT Studien vor, die bei N0 und N1 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom beispielsweise den OncotypeDX® zum Einsatz gebracht haben [18, 21]. In beiden Studien wird eine sehr hohe Sicherheit beim RS 0-11 mit der alleinigen endokrinen Therapie auch bei Patientinnen mit N1 gezeigt. Im Rahmen der ADAPT Studie wurde auch in der intermediären Risiko-Gruppe (RS 12-25) das genomische Profil mit der Messung von Ki-67 nach einer 2-4-wöchigen endokrinen präoperativen Therapie kombiniert. Hier zeigt sich bei einem Ki-67 von $\leq 10\%$ nach einer solchen präoperativen endokrinen Induktionstherapie auch eine hohe onkologische Sicherheit mit der alleinigen endokrinen Therapie in der Adjuvant in der Gruppe mit 0-3 positiven Lymphknoten. Die hohe biologische Heterogenität der Gruppe der jüngeren Patientinnen zeigt sich in der Tatsache, dass die ≤ 50 Jahre alten Patientinnen mit RS 11-25 und postendokrinem Ki-67 $>10\%$, die alle mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine signifikant schlechtere Prognose vs. ET-Responder ohne Chemotherapie-Behandlung gezeigt haben. In der neoadjuvanten Kohorte der Studie konnte keine höhere Chemosensitivität bei prä- vs. postmenopausalen Patientinnen bezogen auf die pathologische Komplettremission (pCR) beobachtet werden [33]. Das hat in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der RxPonder Studie vor allem bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom und 1-3 positiven Lymphknoten einen hohen Stellenwert in der Praxis. Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict® (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei 1-3 befallenen Lymphknoten sowohl in der Prämenopause als auch in der Postmenopause belegen [34–36]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [37–39].	Die Hinweise auf Studienergebnisse zu KI67 und anderen Tests werden zu Kenntnis genommen. In Bezug auf die Relevanz prognostischer Informationen sei auf Zeile 2 verwiesen.	nein
10.	DGGG und	Auch im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) kann eine „spezifische Untersuchung mit Genexpressionsanalyse (Analysen der Genexpression/PCRbasiert oder mittels Mikroarrays) im Rahmen der Primärdiagnostik als	Die Stellungnahme weist darauf hin, dass im Rahmen	nein

weitere FG	Entscheidungshilfe im Einzelfall eingesetzt werden, wenn nach Bewertung der etablierten diagnostischen Prognoseparameter in der Frage der adjuvanten Chemotherapie Unsicherheit besteht und bei der Patientin bzw. dem Patienten mit invasivem Mammakarzinom (ICD-Kode: C50) alle der folgenden Kriterien erfüllt sind [40]: - ER positiv und - HER2 negativ und - Alter > 35 Jahre und - N+ (1-3 befallene Lymphknoten) mit einem der nachfolgenden Kriterien: - G1 oder G2 oder - Ki-67 > 10 % ≤ 30 % aber nicht gleichzeitig eines der nachfolgenden Kriterien: - G3 oder Ki-67 > 30 %	der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) Regelungen getroffen worden sind, die sich von den Regelungen für die generelle vertragsärztliche Regelversorgung unterscheiden. Es ist zu beachten, dass die ASV eine sektorenübergreifende Versorgungsform darstellt, bei der insbesondere für komplexe oder seltene Erkrankungen besondere diagnostische und therapeutische Regelungen im interdisziplinären Kontext beschlossen werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft regelhaft und anlassbezogen, insbesondere auch aus Anlass von Richtlinienänderungen, einen davon ausgehenden Anpassungsbedarf in anderen Bereichen.	

11.	DGGG und weitere FG	Der Stellenwert von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der AGO diskutiert. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Typ, Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Es ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigten, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche prognostische Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 9, 18, 21, 22, 39, 41, 42]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden, die auch prämenopausale nodal-negative Patientinnen beinhalteten [23]. Insgesamt sind in den Untersuchungen zu Multigentests mehr post- als prämenopausale Patientinnen untersucht worden, was der natürlichen Altersverteilung bei Brustkrebs entspricht. Die Untersuchungen zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied in der prognostischen Aussagekraft der Multigentests zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen. Grundsätzlich ist, bedingt wahrscheinlich durch die ungünstigere Tumorbilogie, signifikant unterschiedliche oder suboptimal durchgeführte Systemtherapien bzw. verringerte Adhärenz, das Rückfallrisiko bei vor allem sehr jungen (<35 Jahre alt) prämenopausalen Patientinnen höher als bei älteren Patientinnen [43]. Für das gesamte Studienkollektiv der TAILORx-Studie (n=10273) war bei intermediärem RS (n=6711) der nodal-negativen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine rein endokrine Therapie nicht einer zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzten Chemotherapie unterlegen (1,08; 95% Konfidenzintervall 0,94-1,24; P = 0,26) [9]. Die Autoren fanden eine signifikante Interaktion zwischen Chemotherapieeffekt und Alter (P = 0,03). In einer explorativen Analyse bei Patientinnen ≤ 50 Lebensjahre zeigte sich,	KBV/GKV-SV: Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. In Bezug auf die Relevanz prognostischer Ergebnisse sei auf Zeile 2 verwiesen. Die Ergebnisse der TAILORx-Studie wurden umfangreich gewürdigt. Im Supplement der TAILORx-Publikation (Sparano et al. 2018, s. Abb. S.11) ist erkennbar, dass in der randomisierten Gruppe (RS 11-25) ein Chemotherapieeffekt für prämenopausale Patientinnen gesehen wurde, jedoch nicht für postmenopausale Patientinnen. Eine Anpassung der Bewertung auf Grundlage der vorgebrachten Argumente ist nicht angezeigt.	nein

		anders als bei älteren Patientinnen, ein geringer Effekt einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie für ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben (DFS). Keine signifikante Interaktion fand sich dagegen zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus, so dass anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapie und Menopausenstatus hergeleitet werden kann. Zudem ist festzuhalten, dass in der prämenopausalen Situation im klinischen Alltag bei prämenopausale Frauen mit nodal negativer Situation nicht der cut-off von RS > 25 für die Indikation zur Chemotherapie verwendet wird, wie im Bericht des IQWiGs genannt, sondern auch bei RS 21-25 die Chemotherapie [13] empfohlen wird. Die gute Prognose der Patientinnen mit dem RS von 0-15/20 (je nach klinischem Risiko) ohne Chemotherapie macht die Verwendung der genomischen Tests unabdingbar, um diese sicher Niedrig-Risiko-Gruppe (ca. 50% aller Patientinnen) mit prämenopausalem nodal-negativem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom zu identifizieren und ihnen eine nebenwirkungsreiche Chemotherapie zu ersparen.		
12.	DGGG und weitere FG	Ähnlich wie in der RxPonder-Studie kann in TAILORx und in der N0-Population der MINDACT-Studie nicht zwischen dem zytotoxischen Effekt und dem ovarsupprimierenden und damit endokrinen Effekt der Chemotherapie unterschieden werden. Alle Studien haben auch in der klinischen N0-Hochrisiko Situation (T2-3, G3 etc.) nur bei wenigen Patientinnen ovarielle Suppression eingesetzt. Die explorative Subgruppen-Analyse aus der TAILORx Studie deutet auf den höchsten Effekt der chemo-endokrinen vs. endokrinen Therapie nur bei 45–50-Jährigen, jedoch nicht jüngeren Patientinnen (die mit deutlich weniger Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe konfrontiert sind), hin. Dieser Aspekt ist besonders aufgrund der präsentierten Ergebnisse aus den ADAPT/ADAPT-Cycle Studien interessant, die einen klaren Unterschied in der endokrinen Sensitivität zwischen den ≤50-jährigen (meistens Tamoxifen-behandelt) vs. >50-jährigen (meistens AI-behandelt) sehen [21]. Dieser Unterscheid scheint nicht mehr zu bestehen, sobald die ovarielle Suppression zum Einsatz gebracht wird.	Die Rolle der ovariellen Suppression in Bezug auf die Wirkungen der hormonellen Therapie bzw. der adjuvanten Chemotherapie wurde im Beschlussentwurf bereits berücksichtigt. Die Bewertung in Bezug auf die nodal-negative Patientinnengruppe basiert nicht auf der RxPonder-Studie. In Bezug auf die Bedeutung prognostischer Ergebnisse s. (siehe Zeile 2)	nein

		In der RxPonder Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten konnten Kalinsky et al. zeigen, dass bei niedrigem und intermediärem RS (0-25) in der Gesamtkohorte kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie bestand [10]. In Subgruppenanalysen profitierten hier nur prämenopausale, nicht aber postmenopausale Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie. Da diese Studie allerdings ausschließlich nodal-positive Patientinnen rekrutierte, kann auch anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall abgeleitet werden. Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict® (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten ungeachtet des Menopausenstatus belegen [34–36]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [37–39].		
13.	DGGG und weitere FG	Basierend auf dem IQWiG-Abschlussberichts vom 21.10.2024 und damit den oben erwähnten und im Detail angesprochenen Projekten D23-01A und D23-01B gibt es einen Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung [PatV: Empfehlung] für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: I. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung“ wie folgt geändert: GKV-SV/KBV PatV Keine Änderung In §1 Absatz 1 wird das Wort „Entscheidung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.	Die Darlegung des Beschlussentwurfes wird zur Kenntnis genommen.	Trifft nicht zu

		1. In § 2 Absatz 1 werden in Satz 1 hinter dem Wort „Patientinnen“ folgende Wörter eingefügt: „nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist,“. 2. In § 2 wird nach Absatz 1 ein neuer Absatz 2 eingefügt: „(2) Vom Beschluss umfasst ist ebenfalls der 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®.“ II. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. B. Patientinnenmerkblatt“ wie folgt geändert: 1. Nach der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ werden nach den Angaben „Der Biomarker-Test kann“ folgende Wörter eingefügt: „nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist,“ 2. Nach der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ werden nach den Wörtern „beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs“ die Wörter „ohne Lymphknotenbefall“ durch die Wörter „mit Befall von keinem bis drei Lymphknoten“ ersetzt. 3. Nach dem Abschnitt mit der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ wird folgender Abschnitt eingefügt: „Was gilt vor der Menopause? Ein Biomarker-Test kann auch dann eingesetzt werden, wenn die Menopause noch nicht eingetreten ist. Falls sich nach dem Testergebnis die Möglichkeit ergibt, auf eine Chemotherapie zu verzichten, kann eine begleitende Therapie erforderlich		

		sein, die zu einem dauerhaften oder vorübergehenden Ausbleiben der Regelblutung führt (sogenannte Ovarialsuppression). In diesem Fall kann die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden. Besonders wenn Sie sich aufgrund der Ergebnisse des Biomarker-Tests gegen eine Chemotherapie entscheiden und die Ovarialsuppression noch nicht durchgeführt wurde oder nicht geplant ist, ist es jedoch wichtig, dass diese wie vorgesehen umgesetzt wird. Die Ovarialsuppression kann entweder medikamentös (bspw. durch GnRH-Analoga) oder chirurgisch (durch Entfernung der Eierstöcke) oder als Strahlentherapie erfolgen. Ohne eine konsequente Durchführung dieser Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall.“ GKV-SV/KBV III. In Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird nach der Nummer 54 die folgende Nummer eingefügt: „55. Biomarkerbasierte Tests bei anerkennt vor Eintritt der Menopause, wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von keinem bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom“		
14.	VDGH	Einige methodische Aspekte werden im Folgenden diskutiert oder erwähnt. Auswahl des zu bewertenden Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ Im Rahmen der Bewertung greift das IQWiG die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studien auf. Dabei wird, wie bereits in früheren Berichten, der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ herangezogen. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimittel, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht des VDGH ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre	Die Anmerkungen zum Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (DFS), zur möglichen stärkeren Berücksichtigung alternativer Endpunkte wie dem „fernrezidivfreien Überleben“, sowie zur Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwell	nein

		Zweck einer Chemotherapie liegt in der Vermeidung der Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung, nicht mehr kurativ). Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher wären das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ ein direkteres Maß für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem teilweise auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen als einer Chemotherapie möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die Bewertung wirklich relevant sind. Dieses Thema wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beim IQWiG angebracht [4]. Im Abschlussbericht [5] verweist das IQWiG auf den prospektiv erstellten Berichtsplan, in diesem wiederum wird auf die früheren Bewertungen der Biomarkertests verwiesen. Diese Bewertungen (bzw. deren Berichtspläne) reichen teilweise bis 2014 und damit mehr als 10 Jahre zurück [6]. Grundsätzlich wäre es hier wünschenswert gewesen, die medizinischen Argumente für die Betrachtung anderer Endpunkte unter Berücksichtigung der seitdem neu gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen. Insbesondere sollten die medizinischen Argumente für die Berücksichtigung von Endpunkten auf den Wert des Gesamtüberlebens hinweisen, der im Beschlussentwurf des G-BA nicht im Detail berücksichtigt wurde, obwohl er als wichtiger Endpunkt gekennzeichnet ist. Auf der 19. St. Galler Konferenz, die vom 12. bis 15. März dieses Jahres stattfand, stimmten die Mediziner über den Mindestnutzen einer Chemotherapie ab, damit sie als klinisch relevant angesehen wird. Dabei stimmten die meisten Ärzte dafür, dass der Nutzen für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben 5 % oder mehr betragen sollte.	le wurden zur Kenntnis genommen. Der G-BA schließt sich im vorliegenden Beschlussentwurf den methodischen Vorgaben und der Vorgehensweise des IQWiG an. Das krankheitsfreie Überleben ist ein im Kontext adjuvanter Therapien bei primärem Mammakarzinom etablierter Endpunkt, der neben Fernmetastasen auch lokal-regionäre Ereignisse erfasst und somit eine umfassendere Einschätzung des krankheitsbezogenen Risikos ermöglicht. Die Festlegung der 3%-Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgte – wie bereits bei früheren Bewertungen – unter Bezugnahme durch das IQWiG und wurde auch vom G-BA in mehreren abgeschlossenen Verfahren geprüft und akzeptiert. Neuere Daten, die eine veränderte Festlegung erforderten sind nicht ersichtlich.	

Question 5: You would in general recommend chemotherapy if the likely benefit on distant-recurrence free survival is:



370



19th ST.GALLEN INTERNATIONAL BREAST CANCER CONFERENCE 2025

17 - 19 March 2025, Vienna / Austria

In discussing adjuvant chemotherapy in ER positive breast cancer, you would in general recommend chemotherapy if the likely benefit on distant-recurrence free survival is:



Total Votes - 65



Dieses jüngste Votum von Medizinern, an dem 7 deutsche Ärzte beteiligt waren, zeigt, dass die Bewertungen des IQWiG hier nicht aktuell und nicht vollständig auf den von den Ärzten identifizierten patientenrelevanten Endpunkt ausgerichtet sind.

Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle

Die Abwägung des potenziellen Nutzens einer Chemotherapie gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Abschlussbericht des IQWiG wird (schwere) Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle, einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren, berücksichtigt. Der gewählte Schwellenwert beruht dabei laut IQWiG auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology [7]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher,

Die vorgebrachten Hinweise zu möglichen Langzeittoxizitäten und zu den unterschiedlichen individuellen Auswirkungen von Nebenwirkungen auf Patientinnen sind im Grundsatz nachvollziehbar. Jede systematische Bewertung von Therapie- und Diagnoseverfahren erfordert jedoch ggf. eine relative Gewichtung der unterschiedlichen Folgen.

Eine Änderung der Bewertung in Bezug auf die Endpunktwahl oder die Nichtunterlegenheitsschwelle wird vor diesem Hintergrund nicht vorgenommen.

	lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Toxizitäten bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens 2 bis 3 % liegt [7]. Das Vorgehen des IQWiG definiert somit die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch unseres Erachtens zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % sehr konservativ und niedrig eingeschätzt. Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [8]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [9, 10]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [11]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch merklich beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [11]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie protektive Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit		

		den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden. Dieses Spannungsfeld wird in den Auswertungen des IQWiG kaum berücksichtigt, da eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizitäten herausfordernd ist. Beispielsweise wird eine instrumenten-spielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand. Ohne dass hier eine alternative Nichtunterlegenheitsschwelle vorgeschlagen werden soll, ist zumindest kritisch anzumerken, dass das IQWiG im Abschlussbericht lediglich von einer „im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle“ spricht [5]. Wie dargelegt, erscheint diese Schwelle eher konservativ gewählt und beruht auf mindestens 10 Jahre alten Daten. Grundsätzlich wäre es hier – insbesondere da das gesamte Ergebnis der Bewertung von diesem Schwellenwert abhängt – wünschenswert gewesen eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen.		
15.	Exact Sciences	Allgemeine Einführungen Die Exact Sciences Deutschland GmbH (im Weiteren: Exact Sciences) vertreibt u. a. in Deutschland den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test (Oncotype DX® Test) und ist daher unmittelbar vom zur Stellungnahme gestellten Beschlussentwurf des G BA betroffen. Daher soll im Folgenden zu verschiedenen, allgemeinen sowie spezifischen Themenbereichen Stellung genommen werden.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	Trifft nicht zu
16.	Exact Sciences	Zustimmung zum Beschlussentwurf des G BA	Die zusammengefasste Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Trifft nicht zu

		Insgesamt begrüßt Exact Sciences die Schlussfolgerungen im Beschlussentwurf des G-BA zur Anpassung des Abschnitts „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ innerhalb der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)“. Die neu aufgenommene Möglichkeit des Einsatzes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und Befall von 1 bis 3 Lymphknoten wird einen wichtigen medizinischen Bedarf bei Betroffenen decken. Gleichzeitig können auch Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall weiterhin vom bewährten Einsatz biomarkerbasierter Tests profitieren. Dadurch wird betroffenen Patientinnen die notwendige Abwägung der Therapieoptionen ermöglicht, da durch den Oncotype DX® Test ein (quantifizierbarer) Erwartungswert für den Nutzen einer Chemotherapie geschaffen wird. Dieser Erwartungswert kann dann mit weiteren patientenindividuellen Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.		
17.	Exact Sciences	Weitere Anmerkungen zur Datenlage des Oncotype DX® Test sowie zur Bewertung des IQWiG Obwohl Exact Sciences den Beschlussentwurf grundsätzlich begrüßt, sollen im Weiteren einige methodische Aspekte diskutiert bzw. erwähnt werden. Auswahl des zu bewertenden Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ Im Rahmen der Bewertung greift das IQWiG die Ergebnisse der Studien RxPONDER und TAILORx auf. Dabei wird, wie bereits in früheren Berichten, der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ herangezogen. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimittel, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht von Exact Sciences ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Vermeidung der Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung, nicht mehr kurativ). Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher wären das „fernrezidivfreie	Die Anmerkungen zur Wahl des Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ sowie zur Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle wurden zur Kenntnis genommen. Zur Bewertung der Anmerkungen siehe Zeile 14.	nein

	Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ ein direkteres Maß für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem teilweise auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen als einer Chemotherapie möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit <u>nicht</u> mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die Bewertung wirklich relevant sind. Dieses Thema wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beim IQWiG angebracht [4]. Im Abschlussbericht [5] verweist das IQWiG auf den prospektiv erstellten Berichtsplan, in diesem wiederum wird auf die früheren Bewertungen der Biomarkertests verwiesen. Diese Bewertungen (bzw. deren Berichtspläne) reichen teilweise bis 2014 und damit mehr als 10 Jahre zurück [6]. Grundsätzlich wäre es hier wünschenswert gewesen, die medizinischen Argumente für die Betrachtung anderer Endpunkte unter Berücksichtigung der seitdem neu gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen. Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle Die Abwägung des potenziellen Nutzens einer Chemotherapie gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Abschlussbericht des IQWiG wird (schwere) Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle, einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren, berücksichtigt. Der gewählte Schwellenwert beruht dabei laut IQWiG auf einer Publikation der <i>American Society of Clinical Oncology</i> [7]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Toxizitäten bei gesunden		

	Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [7]. Das Vorgehen des IQWiG definiert somit die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch unseres Erachtens zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % sehr konservativ und niedrig eingeschätzt. Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [8]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [9, 10]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [11]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch merklich beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [11]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapie-regimes sowie protektive Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen		

		kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden. Dieses Spannungsfeld wird in den Auswertungen des IQWiG kaum berücksichtigt, da eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizitäten herausfordernd ist. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand. Zugegebenermaßen kann diese Fragestellung jedoch auch nicht im Rahmen der vorhandenen Studien zu Biomarkertests (RxPONDER und TAILORx für den Oncotype DX® Test) beantwortet werden, da diese eine ganz andere Zielsetzung hatten – den Nachweis des klinischen Nutzens (<i>Clinical Utility</i>). Ohne dass hier eine alternative Nichtunterlegenheitsschwelle vorgeschlagen werden soll, ist zumindest kritisch anzumerken, dass das IQWiG im Abschlussbericht lediglich von einer „im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle“ spricht [5]. Wie dargelegt, erscheint diese Schwelle eher konservativ gewählt und beruht auf mindestens 10 Jahre alten Daten. Grundsätzlich wäre es hier – insbesondere da das gesamte Ergebnis der Bewertung von diesem Schwellenwert abhängt – wünschenswert gewesen eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen. Insgesamt liegt mit dem Oncotype DX® Test ein Test vor, der nachgewiesenermaßen eine Quantifizierung des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie erlaubt. Diese kann dann, unter individueller Abwägung, der möglichen Toxizität entgegengestellt werden. Dabei können Patientinnen zu höchst unterschiedlichen/individuellen Nutzen-Risiko-Abwägungen kommen. Allein die Kenntnis dieses Erwartungswerts bietet einen Mehrwert und damit individuellen und objektiven Nutzen für die Patientin auf Basis des Oncotype DX®.		

Beschlussentwurf (Patientinnengruppe mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten (N1))				
18.	DGGG und weitere FG	[Anm. G-BA: siehe Zeile 25] ... Wir können allerdings nicht nachvollziehen, warum sich die Beschlussfassung bei einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom ausschließlich auf den Oncotype DX® bezieht und daher die vorliegende umfangreiche Evidenz zu den übrigen Biomarkern nicht berücksichtigt. Es ist aus unserer Sicht nicht zielführend, bei der Evaluation von Biomarkern, die im Kontext niemals prospektiv zur Abschätzung des Rückfallrisikos herangezogener klinisch-pathologischer Parameter durchgeführt wird, ausschließlich RCTs zu berücksichtigen und vergleichbare Kriterien wie bei der Beurteilung neuer Medikamente heranzuziehen.	Die Anmerkung der DGGG wird zur Kenntnis genommen. Der G-BA weist darauf hin, dass die Bewertung auf Basis einer systematischen Nutzenbewertung getroffen wurde, die sich am patientenrelevanten Nutzen orientiert. In diesem Fall sieht der G-BA RCTs als Evidenzgrundlage vor (siehe Zeile 2). Ergänzend sein angemerkt, dass in dieser Bewertung deutlich wird, dass sich auch für die Tests, für die Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt, die Ergebnisse qualitativ unterscheiden.	nein
19.	DGGG und weitere FG	Aus den genannten Gründen [Anm G-BA: siehe Zeilen 2 bis 12] halten wir es weiterhin für wichtig, dass alle vier validierten Multigentests beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit 0-3 befallene axillären Lymphknoten eingesetzt werden können, falls die klassischen klinisch-pathologischen Faktoren keine eindeutige Risikoabschätzung ermöglichen. Wir gehen auch davon aus, dass die Kostenträger mit einer wirtschaftlich kompetitiven Situation umgehen können.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Zur Kommentierung in Bezug auf den Beschlussumfang bezogen auf die Tests siehe Zeilen 18 und 2. Ggf. resultierende Folgen in Bezug auf die „wirtschaftlich kompetitive Situation“ sind für den	nein

			Beschlussentwurf ohne Relevanz.	
20.	VDGH	Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten („N1“) Grundsätzlich ist eine Versorgung von nodal positiven Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten zu begrüßen, da dies einen wichtigen medizinischen Bedarf bei betroffenen Patientinnen deckt.	Dank und Kenntnisnahme.	nein
21.	Veracyte	Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten („N1“) Grundsätzlich ist eine Versorgung von nodal positiven Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten zu begrüßen, da dies einen wichtigen medizinischen Bedarf bei betroffenen Patientinnen deckt.	Dank und Kenntnisnahme.	nein
22.	Exact Sciences	Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten („N1“) Exact Sciences begrüßt ausdrücklich, dass ein Nutzen des Oncotype DX® Test auf Basis der hochwertigen Evidenz aus der prospektiven randomisierten Studie RxPONDER sowohl vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch dem G-BA im Rahmen der jeweiligen Dokumente für postmenopausale Patientinnen bestätigt wird. Auch wird der vom G-BA vorgenommen Übertragung dieser Ergebnisse auf prämenopausale Patientinnen mit (bereits erfolgreicher oder geplanter) Ovarialsuppression zugestimmt.	Dank und Kenntnisnahme.	nein
23.	Eurobio	Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten Wir können den Beschlussentwurf für „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten“ aus versorgungspolitischen und medizinisch-wissenschaftlichen Gründen nicht nachvollziehen.	Die Anmerkungen zur Versorgungssicherheit und zur Grundlage der Bewertung wurden zur Kenntnis genommen. Vermutungen über die Verfügbarkeit von Tests sind	nein

		Der aktuelle Beschlussentwurf schafft faktisch ein Monopol für Oncotype DX®, das den europäischen Zielen der Lieferkettensicherheit und Angebotsdiversifizierung entgegensteht, um Europa strategisch autonom und unabhängig von Drittstaaten aufzustellen. Des Weiteren birgt die aus der Entscheidung folgende Abhängigkeit von einem einzigen Labor für nodal-positive Patientinnen in ganz Deutschland erhebliche Risiken für die Versorgungssicherheit. Wir kritisieren insbesondere, dass bei der Bewertung biomarkerbasierter Tests für Patientinnen mit Lymphknotenbefall ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einem Follow-up von weniger als zehn Jahren berücksichtigt wurden, die zudem nur einen Teil des gesamten Patientenkollektivs abbilden, um einen vermeidlichen prädiktiven Effekt darzustellen. Dadurch werden valide Daten aus prospektiv-retrospektiven und Real-World-Studien systematisch ausgeblendet. Folglich wird wissenschaftlich anerkannte Evidenz ignoriert, die zusätzliche Erkenntnisse zur Langzeitprognose und prognostischen Aussagekraft im Alltag liefert. Im Ergebnis führt dies dazu, dass etablierte und validierte Methoden wie EndoPredict® in der Bewertung unberücksichtigt bleiben. Die Aussagekraft von EndoPredict® ist durch zahlreiche Studien belegt, deren Qualität sich an international anerkannten methodischen Standards orientiert. Die prognostische Validität ist somit wissenschaftlich gesichert. Wir halten es für dringend geboten, den vorliegenden Beschlussentwurf im Rahmen des laufenden Stellungnahmeverfahrens unter Berücksichtigung der nachfolgenden Ausführungen grundlegend zu überarbeiten, um der Versorgungssicherheit für betroffene Patientinnen in Deutschland sicherzustellen. Dazu gehört auch, die klinische Relevanz und den Nutzen der Methode EndoPredict® für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten angemessen zu berücksichtigen.	für den Beschlussentwurf ohne Relevanz. Für die Bewertung ist der Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens maßgeblich (siehe Zeile 2). In Bezug auf den EndoPredict®-Test sind demnach die Voraussetzung für eine Aufnahme nicht erfüllt. Eine Änderung des Beschlussentwurfs erfolgt daher nicht.	
24.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 1 - Allgemeiner Kommentar	Die Hinweise zur Interpretation	nein

	Agendia ist mit dem aktuellen Beschlussentwurf des GBA nicht einverstanden, der MammaPrint gegenwärtig nicht für Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten empfiehlt. Agendia ist der Ansicht, dass MammaPrint in dieser Patientinnengruppe empfohlen werden sollte und dass die vorliegenden Daten diese Empfehlung stützen. Die folgende Stellungnahme von Agendia bezieht sich auf den Änderungsvorschlag, dass in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) die Nummer 30 "Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung" MammaPrint ebenfalls in § 2 Absatz 2 als einer der Tests aufgenommen wird, die bei Patientinnen nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom eingesetzt werden können. Wir haben die verschiedenen Aspekte unserer Argumentation, die den obigen Änderungsvorschlag unterstützen, in den nachfolgenden Kommentaren einzeln aufgeführt. Begründung Kommentar Nummer 1 - Allgemeiner Kommentar Aus unserer Sicht legt der IQWiG-Bericht überproportional viel Gewicht auf einen einzelnen Datenpunkt, obwohl eine Vielzahl verfügbarer Daten insgesamt keinen klinisch bedeutsamen Nutzen der Chemotherapie belegen. Das IQWiG kam zu dem Schluss, dass kein Nutzen einer auf MammaPrint basierenden Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie besteht, und stützt dies ausschließlich auf den Unterschied beim krankheitsfreien Überleben (DFS) in der HR+/HER2-/N1-Gruppe über alle Altersgruppen hinweg von lediglich 2,5 % nach 8 Jahren.	Ergebnisse der MINDACT-Studie sowie zur Bewertung des DFS-Endpunkts wurden zur Kenntnis genommen. Im vorliegenden Verfahren erfolgte die Nutzenbewertung biomarkerbasierter Tests auf Grundlage prospektiv-randomisierter Daten (siehe Zeile 2). Der G-BA schließt sich der Bewertung des IQWiG an, welches die verfügbaren Daten systematisch analysiert und nachvollziehbar dargelegt hat und für MammaPrint® in der betrachteten Population kein belastbarer Nutzen feststellen konnte. Hierbei ist sowohl das Ausmaß der Chemotherapiewirkungen bzw. Wirkungsunterschiede und es sind die Beobachtungszeitpunkte und Subgruppeneffekte berücksichtigt. In Bezug auf die Bedeutung des Gesamtüberlebens sei darüber hinaus angemerkt, dass generell davon ausgegangen werden kann, dass die adjuvante	

		Alle anderen Belege für den fehlenden Nutzen einer Chemotherapie, die im IQWiG-Bericht enthalten sind oder IQWiG zur Verfügung gestellt wurden, wurden unseres Erachtens weder berücksichtigt noch in die tragenden Gründe des GBA aufgenommen. Wir kommen zu diesem Schluss, da aus unserer Sicht im IQWiG-Bericht eine einseitige Schlussfolgerung getroffen wurde, weil zentrale Elemente und Endpunkte nicht berücksichtigt wurden und daher weder im Bericht noch in der Entscheidungsfindung des GBA reflektiert sind. Wir sind besorgt darüber, dass die Schlussfolgerung auf einer unvollständigen Betrachtung der Gesamtdatenlage beruht, was wie wir glauben die Aussagekraft des Beschlussentwurfs einschränkt. Aus unserer Sicht fehlen folgende Aspekte: 1) Alle Beobachtungen in der HR+/HER2-/N1-Subgruppe der MINDACT-Studie weisen nur minimalen Chemotherapienutzen auf, der statistisch nicht signifikant ist. 2) Der Unterschied im DFS ist zu allen anderen Zeitpunkten konsistent niedriger als nach 8 Jahren, dem einzigen vom IQWiG bewerteten Zeitpunkt. 3) Das Hazard Ratio für DFS beträgt fast 1 (HR: 1,06), was bedeutet, dass es über die gesamte Nachbeobachtungszeit keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. 4) Der geringe Unterschied im DFS führt zu keinem Vorteil beim Gesamtüberleben (OS), was als der wichtigere Endpunkt zur Bewertung des Nutzens einer Chemotherapie gilt. 5) Der in allen Altersgruppen beobachtete geringe Unterschied wird noch geringer, wenn man sich auf die postmenopausale Untergruppe konzentriert (Surrogat, Alter >50). Auf all diese Punkte wird in den kommenden Kommentaren detailliert eingegangen.	Chemotherapie ein längeres Gesamtüberleben ermöglicht. Um bezogen auf Ergebnissen zum Gesamtüberleben auf der Grundlage eines Test-Ergebnisses auf eine Chemotherapie verzichten zu können, müsste gezeigt werden, dass dieses von diesem Verzicht nicht oder mindestens nicht erheblich beeinflusst wird. Solche Daten liegen jedoch nicht vor, insofern die Beobachtung nur geringer Unterschiede nicht mit der Abwesenheit eines geringen Unterschiedes (i. S. einer nachgewiesenen Nichtunterlegenheit) gleichzusetzen sind. Eine Änderung der Bewertung wird daher nicht vorgenommen.	

Beschlussentwurf (Patientinnengruppe bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (N0))				
25.	DGGG	Wir begrüßen, dass der G-BA die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause anerkennt („...bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist...“). Dies deckt sich mit der vorliegenden Evidenz und ist national wie international anerkannter Stand des Wissens. Aus den oben ausführlich dargelegten Gründen sollte nicht nur bei postmenopausalen sondern auch bei prämenopausalen Frauen, die mit einer Ovarialsuppression behandelt werden, mit einem HR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Jegliche validierte zusätzliche Information zur Prognoseabschätzung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapien ist für die gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie essentiell. Das zeigt sich aktuell auch in der Versorgung. Auf der Basis der eigenen, lokalen Erfahrungen der letzten Jahre werden die unterschiedlichen Tests in der Versorgung eingesetzt. Es muss betont werden, dass die vom IQWiG in seinem Abschlussbericht unter A7.1 aufgeführten systematischen Übersichten, die Ergebnisse von internationalen Health Technology Assessments enthalten, allen vier validierten Multigensignaturen bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen einen relevanten prognostischen Wert zuschreiben [28]. Aus diesem Grund haben wir die berechtigte Befürchtung, dass dieser Beschlussentwurf zu einer Verschlechterung der Versorgungsrealität führt. Darüber hinaus würde bei nodal-positiven Patientinnen eine „Zweiklassenmedizin“ im Vergleich zum ASV resultieren.	Vielen Dank für die bestätigende Rückmeldung zur Regelung der Ovarialsuppression im Beschlussentwurf. Die Einschätzung, dass unterschiedliche, validierte Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen mit durchgeführter oder geplanter Ovarialsuppression zum Einsatz kommen können sollten, wird zur Kenntnis genommen. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage der Prüfung, ob ein patientenrelevanter Nutzen vorliegt (siehe Zeile 2). Ergänzend sein angemerkt, dass in dieser Bewertung deutlich wird, dass sich auch für die Tests, für die Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt, die Ergebnisse qualitativ unterscheiden (siehe Zeile Nr. 18). Die vorgebrachte Sorge hinsichtlich einer	nein

			potenziellen Ungleichbehandlung gegenüber der ASV sowie einer Einschränkung der Versorgung wird zur Kenntnis genommen (siehe Zeile 10).	
26.	VDGH	Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten („N0“) Für Patientinnen mit N0-Status stimmen wir dem Beschlussentwurf zu, in dem die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen bei denjenigen prämenopausalen Patientinnen aufrechterhalten wird, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen.	Dank und Kenntnisnahme.	nein
27.	Veracyte	Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten („N0“) und vor der Menopause Für Patientinnen mit N0-Status stimmen wir dem Beschlussentwurf zu, in dem die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen bei denjenigen prämenopausalen Patientinnen aufrechterhalten wird, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen.	Dank und Kenntnisnahme.	nein
28.	Eurobio	Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten Für prämenopausale Patientinnen mit N0-Status stimmen wir dem Beschlussentwurf zu, der die bisherige Spezifizierung der Methode und der anerkannten Indikationen bei denjenigen prämenopausalen Patientinnen, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen, beibehält. Aus diesem Grund gehen wir in der folgenden Stellungnahme nicht tiefer auf diese Patientinnengruppe ein.	Dank und Kenntnisnahme.	nein
29.	Exact Sciences	Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten („N0“)	Die Hinweise zur Abgrenzung der Evidenzlage bei nodal-negativen	nein

		Auch [Anm. G-BA: siehe Zeile 22] für Patientinnen mit NO-Status stimmt Exact Sciences dem Beschlussentwurf grundsätzlich zu, in dem die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen bei prämenopausalen Patientinnen aufrechterhalten wird, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen. Unklar bleibt jedoch, ob evidenzseitig eine Erweiterung der bislang gültigen Spezifizierung der MVV-RL auf prämenopausale Patientinnen mit (bereits erfolgreicher oder geplanter) Ovarialsuppression für alle Biomarkertests angezeigt ist. In den vergangenen Verfahren zur Bewertung der Biomarkertests konnte initial nur für den Oncotype DX® Test auf Basis einer prospektiven randomisierten Studie (TAILORx) ein Nutzen gezeigt werden [1]. Erst später wurden die weiteren Biomarkertests vom G-BA auf Basis von Prognosestudien als „hinreichend vergleichbar“ mit dem Oncotype DX® Test eingeschätzt [2] und in die MVV-RL aufgenommen. Im nun zur Stellungnahme gestellten Beschlussentwurf wird eine Übertragung des Nutzens auf prämenopausale Patientinnen mit (bereits erfolgreicher oder geplanter) Ovarialsuppression vorgenommen. Jedoch geschieht dies vor dem Hintergrund, dass sich nach Aussage des IQWiG in „Konkordanzstudien [...] für keinen der geprüften biomarkerbasierten Tests eine ausreichende Übereinstimmung der Markerausprägungen mit denen des Oncotype DX“ zeigt [3]. Gegebenenfalls wäre hier die Datenlage der übrigen Tests kritisch zu prüfen, um eine Übertragbarkeit auf die aktuelle Fragestellung zu evaluieren.	Patientinnen und zur Übertragbarkeit der Bewertung auf verschiedene Biomarker-Tests wurden zur Kenntnis genommen. Im Rahmen der Beratungen wurde berücksichtigt, dass die Übertragung auf andere Tests auf Basis einer vergleichbaren prognostischen Aussagekraft in früheren Bewertungen des G-BA vorgenommen wurde, wenn für mindestens einen der Test auf der Basis von randomisierten Studien ein Nutzen anerkannt wurde. Da vergleichbare prognostische Ergebnisse für nodal-positive Patientinnen nicht vorliegen und sich die Ergebnisse der randomisierten Studien in Bezug auf unterschiedliche Tests qualitativ unterscheiden (siehe Zeile 18), ist eine Übertragbarkeit auf die aktuelle Fragestellung nicht gegeben. Eine erneute Bewertung der Tests in ihrer	

			Gesamtheit für nodal-negative Patientinnen war nicht Gegenstand der Beratungen.	
Beschlussentwurf (Änderung „Empfehlung“ statt „Entscheidung“)				
30.	DGGG	Weiterhin halten wir das Votum der PatV „In §1 Absatz 1 wird das Wort „Entscheidung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.“ für wichtig und zielführend.	Der Änderungsvorschlag zur Ersetzung des Begriffs „Entscheidung“ durch „Empfehlung“ wurde zur Kenntnis genommen. Der G-BA hält jedoch an der Formulierung „Entscheidung“ fest, da der Einsatz eines biomarkerbasierten Tests eine konkrete medizinische Handlungsgrundlage für die Therapieentscheidung darstellt. Die Terminologie trägt der Tatsache Rechnung, dass es sich nicht nur um eine unverbindliche Empfehlung handelt, sondern um eine evidenzbasierte Grundlage für die individuell zu treffende Therapieentscheidung im Rahmen der ärztlichen Verantwortung. Eine bloße Formulierung als „Empfehlung“ würde die intendierte Verbindlichkeit	nein

			und Klarheit der Richtlinienregelung abschwächen und könnte zu Unsicherheiten in der Versorgungspraxis führen.	
31.	VDGH	Anlage I 30. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom § 1 (1) Der VDGH unterstützt die Position des GKV-SV und der KBV. Die bisherige Formulierung „Entscheidung“ ist treffend und auf alle Tests anwendbar: „Der Test unterstützt die komplexe Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, wenn die klinisch-pathologischen Kriterien allein nicht eindeutig sind.“ (GBA Tragende Gründe vom 20. Juni 2019, S. 3 und vom 15. Oktober 2020, S. 3).	Dank und Kenntnisnahme.	nein
32.	Veracyte	Aktuelle Richtlinienänderung (MVV-RL) Anlage I 30. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom § 1 (1): Veracyte schlägt diesen Kompromiss vor: (zur Unterstützung) „der gemeinsamen Entscheidung von Patientinnen und Ärzten/innen“ (für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie). Unser Änderungsvorschlag bezweckt den Gegensatz von Entscheidung und Empfehlung im Sinne der Unterstützung der gemeinsamen Entscheidung aufzuheben.	Auch eine gemeinsame Entscheidung ist als eine solche richtig bezeichnet. Siehe dazu auch unter Zeile 30.	nein
Tragende Gründe				
33.	VDGH	Tragende Gründe 3.1.2 (S.14) Wording „Schaden“ In der Bewertung prämenopausaler nodalnegativer Frauen übernimmt der G-BA das Wording des IQWiG-Berichts und schreibt über zwei der bewerteten Produkte, dass es einen Hinweis auf einen Schaden gibt. Wir bitten den GBA, eine Umformulierung dieser Aussage in Betracht zu ziehen, da die Produkte selbst keinen Schaden verursachen. Diese Tests unterstützen die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie, wobei die Ergebnisse als Grundlage für einen gemeinsamen Entscheidungsprozess dienen sollen. Die Schwelle, ab der eine Chemotherapie als sinnvoll erachtet wird, ist von Patientin zu Patientin unterschiedlich. Daher ist es vielleicht angemessener zu sagen, dass eine	Der Hinweis auf die Formulierung „Hinweis auf einen Schaden“ wurde zur Kenntnis genommen. Diese Terminologie bezieht sich nicht auf die Produkteigenschaften der Tests selbst, sondern auf das mit ihrer Anwendung verbundene Risiko einer nicht indizierten Therapievermeidung, etwa	nein

		Chemotherapie in der prämenopausalen, nodalnegativen Gruppe, wenn keine Ovarialsuppression geplant ist einen erhöhten potenziellen Nutzen hat. Zudem können Genexpressionstests auch in prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit klinischen Faktoren einen potenziellen Nutzen in der Identifikation von Niedrigrisiko- Patientinnen darstellen. Das ist in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien, die anerkennen, dass Niedrigrisiko-Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten können, unabhängig ihres menopausalen Status.	dem Verzicht auf eine potenziell vorteilhafte Chemotherapie. Die Formulierung folgt der methodischen Systematik des IQWiG und bezieht sich ausschließlich auf patientenrelevante Endpunkte. Eine Änderung der Terminologie ist daher nicht vorgesehen. Die differenzierte Betrachtung der Evidenzlage sowie der Nutzen-Risiko-Abwägung bei prämenopausalen Patientinnen bleibt in den Tragenden Gründen des Beschlusses weiterhin abgebildet.	
34.	VDGH	Tragende Gründe 5. Gesamtbewertung 2. Textblock Satz 1 Der VDGH merkt an, dass hier eine Konkretisierung vorgenommen werden kann im Sinne des Beschlussentwurfs I 2. Satz 1: „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 durchgeführt oder geplant ist nicht erfüllt werden.“	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Tragenden Gründe werden entsprechend geändert.	Trifft nicht zu
35.	Veracyte	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Tragende Gründe 3.1. Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts:	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Sie verweist auf mehrere grundsätzliche strukturelle,	nein

	Insgesamt sind die folgenden Punkte für künftige Verfahren von Bedeutung und sollten für die vorliegende Entscheidung reflektiert werden: 1. Ein für die Erstattungsentscheidung relevanter Beobachtungszeitraum sollte bereits bei Studiendesign bekannt sein und sollte über mehrere HTAs konsistent gehandhabt werden. 2. Aktuelle medizinische Argumente und Erkenntnisse sollten für die Auswahl der Endpunkte berücksichtigt werden. Daher ist notwendig, Interessierte zum HTAProtokoll Stellung nehmen zu lassen (im Gegensatz zu § 139a Abs. 5 Satz 3) und nicht erst zum Vorbericht. Unsere grundlegenden Anmerkungen unter „Tragende Gründe 3.1. Darstellung der Ergebnisse des IQWiG Abschlussberichts“ belegen, dass eine solche Konsultation vor der Projektdurchführung notwendig ist. 3. Für die Festlegung einer Nichtunterlegenheitsschwelle ist eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen, klinische Experten zu konsultieren und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen. 4. Die HTA-Methodik hat sich über die Jahre verändert und ist nicht konsistent über die Berichte hinweg. Ein einheitlicher Evidenzstandard ist für alle Patientenpopulationen unabhängig von Einsparungsintentionen und über HTA-Berichte hinweg geboten. Daher G-BA sollte in Betracht ziehen, bei der Beauftragung von HTAs verstärkt eine konsistente Evaluationsmethodik einzufordern oder sogar vorzugeben. 5. Veracyte begrüßt die in der IQWiG-Anhörung geäußerte Offenheit von Dr. Kaiser für einen möglichen Austausch über geeignete Studiendesigns. Eine institutionelle Verankerung wäre zu wünschen, zumal es eine Ungleichbehandlung ist, einen early dialogue für Studien der pharmazeutischen Industrie anzubieten aber nicht für die Medizintechnik/Diagnostik. Begründung	methodische und prozedurale Aspekte, die für zukünftige Bewertungsverfahren von Bedeutung sein können. Der G-BA nimmt die Anregungen zu einheitlichen Bewertungsstandards, zur Einbindung klinischer Expertise in frühen Bewertungsphasen sowie zur Berücksichtigung neuerer Evidenzentwicklungen und Langzeittoxizitäten zur Kenntnis. Für die vorliegende Nutzenbewertung schließt sich der G-BA jedoch der methodischen Herangehensweise des IQWiG an. Die Auswahl des Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ sowie die Nichtunterlegenheitsschwelle wurden im Rahmen der Berichtserstellung beim IQWiG umfassend begründet. Die Bewertung orientiert sich zudem insbesondere daran, den patientenrelevanten Nutzen	

	In der Gesamtbetrachtung der Projekte D14-01, D18-01, D19- 01, D23-01A, D23-01B fallen Inkonsistenzen auf, die sowohl für künftige G-BA-HTA-Aufträge als auch für die künftige Evidenzentwicklung von Bedeutung sind. Diese sollten im Sinne aller Beteiligten geklärt werden: 1) D14-01 kritisiert die 5-Jahresnachverfolgungszeit von MINDACT (Microarray In Node-negative Disease May Avoid ChemoTherapy in Molecular Biology) während D23-01A die gleiche Nachbeobachtungszeit für RxPONDER akzeptiert. 2) Auswahl des zu bewertenden Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ Im Rahmen der Bewertung nutzt das IQWiG, wie bereits in früheren Berichten, den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimitteln, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht von Veracyte ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Verbesserung der Gesamtüberlebensrate durch Verhinderung der Entwicklung von metastasierendem Krebs in „entfernten“ Organen. Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher wären das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ direktere Maße für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem teilweise auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen als einer Chemotherapie möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die Bewertung wirklich relevant sind. Dieses Thema wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beim IQWiG angebracht [4]. Im Abschlussbericht [5] verweist das IQWiG auf den prospektiv erstellten Berichtsplan, in diesem wiederum	anhand kontrollierter klinischer Studien nachzuweisen (siehe Zeile 2). Unterschiedliche Evidenzanforderungen in früheren Verfahren sowie deren Kontext wurden im jeweiligen Beschluss berücksichtigt und stellen keine Inkonsistenz, sondern eine indikationsspezifische Bewertung dar. Eine Anpassung der Bewertungsentscheidung auf Grundlage der vorgebrachten Hinweise erfolgt nicht.	

		wird auf die früheren Bewertungen der Biomarkertests verwiesen. Diese Bewertungen (bzw. deren Berichtspläne) reichen teilweise bis 2014 und damit um etwa 10 Jahre zurück [6]. Grundsätzlich wäre es hier wünschenswert gewesen, die medizinischen Argumente für die Betrachtung anderer Endpunkte unter Berücksichtigung der seitdem neu gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen. Auf der 19. St. Galler Konferenz, die vom 12. bis 15. März dieses Jahres stattfand, stimmten die Mediziner über den Mindestnutzen einer Chemotherapie ab, damit sie als klinisch relevant angesehen wird. Auf der Konferenz stimmten die meisten Ärzte dafür, dass der Nutzen für den Endpunkt fernes Rezidiv-freies Überleben 5 % oder mehr betragen sollte. Hingegen hält Prof. Michael Gnant einen Bereich zwischen 3 und 5 % für realistisch. An dieser Abstimmung waren sieben führende deutsche Ärzte beteiligt. Dies zeigt, dass die Einbeziehung klinischer Experten wichtig ist, um die Datenanalysen des IQWiG im Versorgungskontext richtig einzuordnen. Es erscheint notwendig, dass der G-BA die Vergabe von Aufträgen an das IQWiG an bestimmte Anforderungen hinsichtlich der Einbeziehung klinischer Expertise knüpft, um die Relevanz der G-BA-Entscheidungen für die Gesundheitsversorgung auf eine bessere Grundlage zu stellen als in D23-01A und D23-01B. 3) Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle: Die Abwägung des potenziellen Nutzens einer Chemotherapie gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Abschlussbericht des IQWiG wird (schwere) Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle, einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren, berücksichtigt. Der gewählte Schwellenwert beruht dabei laut IQWiG auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology [7]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Toxizitäten bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens 2 bis 3 % liegt [7]. Das Vorgehen des IQWiG definiert somit die		

		Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen kaum zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch unseres Erachtens zu vereinfachend und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % sehr konservativ und niedrig eingeschätzt. Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [8]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [9, 10]. Patientinnen nehmen periphere Neurotoxizitäten unmittelbar. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [11]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch merklich beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [11]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie protektive Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich, sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden. Dieses Spannungsfeld wird in den Auswertungen des IQWiG kaum berücksichtigt, da eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl		

		an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizitäten herausfordernd ist. Beispielsweise wird eine instrumenten-spielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand. Ohne dass hier eine alternative Nichtunterlegenheitsschwelle vorgeschlagen werden soll, ist zumindest kritisch anzumerken, dass das IQWiG im Abschlussbericht lediglich von einer „im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle“ spricht [5]. Wie dargelegt, erscheint diese Schwelle eher konservativ gewählt und beruht auf mindestens 10 Jahre alten Daten. Grundsätzlich wäre es hier – insbesondere da das gesamte Ergebnis der Bewertung von diesem Schwellenwert abhängt – wünschenswert gewesen eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen, klinische Experten zu konsultieren und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen. 4) Gleicher Evidenzstandard für alle Patientenpopulationen unabhängig von Einsparungsintentionen und über HTA-Berichte hinweg Im Laufe eines HTA werden in der Regel Nutzen und Schäden abgewogen. Der vom IQWiG gewählte Ansatz, sich ausschließlich auf die Schadensbewertung anhand von RCTs bei prämenopausalen Patientinnen zu konzentrieren, wurde nicht im Berichtsplan (14) begründet, sondern erst im Abschlussbericht D23-01A und D23-01B A4.3.7 (5). Das IQWiG wendet für prämenopausale Patientinnen einen anderen Evidenzstandard an als der G-BA in seiner ursprünglichen Erstattungsentscheidung auf der Grundlage des Rapid Reports (3) (einschließlich Prognosestudien, prospektiv-retrospektive Studien und Konkordanzstudien) und im Vergleich zur Bewertung von nodal-positivem frühen Brustkrebs. Der Abschlussbericht D14-01 (6) stellt fest: „Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.“ sowie „Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen		

		und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), zum Beispiel Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [40] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.“ Insbesondere bei Patienten mit geringem Risiko wäre es unethisch, eine unnötige randomisierte klinische Studie durchzuführen, da jede potenzielle absolute Risikoreduktion zu gering wäre, um klinisch relevant zu sein. Retrospektiv-prospektive Studien oder einarmige Register sind ausreichend und werden in diesem Fall von der weltweiten wissenschaftlichen Gemeinschaft akzeptiert: “If a multigene expression test—as we demonstrate for PAM50-defined ROR—is consistently able to define a lowrisk group with a 10-year metastasis risk of <3.5% in multiple trial populations, it is fair to say that it is highly unlikely that additional chemotherapy would be able to improve this outcome even numerically—not to mention the unfavorable harm/ benefit ratio with respect to treatment side-effects.” (16) Das Mandat des IQWiG besteht in einer Nutzen-Schaden- Bewertung auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin. Nutzenaspekte müssen angemessen berücksichtigt werden, insbesondere wenn die Absicht des HTA eine Erstattungseinschränkung ist. Die gleiche Evidenzstufe der ursprünglichen Erstattungsentscheidung muss angewendet werden, unabhängig davon, ob eine Erstattungseinschränkung (prämenopausale Patientinnen) oder eine Erweiterung vorgenommen werden soll (Patientinnen mit positiven Lymphknoten) und alle Patientengruppen müssen in Bezug auf die Evidenz gleichbehandelt werden.		
36.	Veracyte	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Tragende Gründe 5. Gesamtbewertung 2. Textblock Satz 1 „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	Siehe Zeile 34	Trifft nicht zu

		Patientinnen, wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist nicht erfüllt werden.“ Begründung Veracyte merkt an, dass hier eine Konkretisierung vorgenommen werden kann im Sinne des Beschlussentwurfs I 2. Satz 1.		
37.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 2 – Unvollständige Bewertung Im Abschnitt 3.1.1 der Tragenden Begründung auf Seite 11, wird aufgeführt, dass das IQWiG keinen Hinweis auf einen Nutzen von MammaPrint für N1-Patientinnen sieht, basierend auf der Bewertung der Nichtunterlegenheit im Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS). Wir sind besorgt, dass die Schlussfolgerung unter unvollständiger Berücksichtigung der Gesamtdatenlage gezogen wurde, was unserer Meinung nach die Belastbarkeit des Entscheidungsentwurfs einschränkt. Begründung Kommentar Nummer 2 – Unvollständige Bewertung Wie in den folgenden Kommentaren näher ausgeführt wird, möchten wir den GBA darum bitten, bei der Bewertung des Nutzens von MammaPrint bei HR+/HER2-/N1-Patientinnen insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen: 1) Das Hazard Ratio für DFS 2) Daten zum Gesamtüberleben (OS) 3) Kaplan-Meier-Kurven 4) Überlebensdaten, beschränkt auf postmenopausale Patientinnen (Surrogat: Alter >50 Jahre)	Die Anmerkung zur aus Sicht der Stellungnehmenden unvollständigen Berücksichtigung der Gesamtdatenlage wird zur Kenntnis genommen. Die Bewertung basiert auf dem Nachweis der Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte in einem systematischen und transparenten Verfahren, basierend auf der Bewertung durch das IQWiG der der G-BA hier folgt (siehe Zeile 2). Das DFS („krankheitsfreies Überleben“) ist der primäre relevante Endpunkt (siehe Zeile 14, zur Bedeutung des Gesamtüberlebens s. Nr. 24) und relevante Subgruppen wurden berücksichtigt. Die Nutzung von HR und der Darstellung von Kaplan-	nein

			Meier-Kurven sind analytische bzw. darstellende Hilfsmittel.	
38.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 3 – Der Alterseffekt Im Abschnitt 3.1.1 der Tragenden Gründe auf Seite 11 wird ausgeführt, dass das IQWiG keinen Effektmodifikator in Bezug auf das Alter in der N1-Gruppe der MINDACT-Studie festgestellt hat. Wir erkennen an, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen ≤ 50 und > 50 Jahre festgestellt wurde, möchten jedoch betonen, dass dadurch eine unausgewogene Vergleichssituation entsteht. Diese betrifft die Bewertung von MammaPrint auf Basis der MINDACT-Studie im Vergleich zur Bewertung von Oncotype DX auf Basis der RxPONDER-Studie. Patientinnen, die wahrscheinlich von einer Ovarialfunktionssuppression profitieren, wurden aus der Bewertung von RxPONDER ausgeschlossen, während sie in MINDACT Teil der Studienpopulation und damit der Bewertung blieben. Die Unterdrückung der Eierstockfunktion durch die Chemotherapie wird vom GBA in den Tragenden Gründen anerkannt. Dennoch wurden die Ergebnisse der N1-Patientinnen > 50 Jahre aus MINDACT bei der Bewertung durch den GBA nicht berücksichtigt, obwohl sie im IQWiG-Bericht in Tabelle 33 und 35 ausgewiesen und eindeutig verfügbar sind. Wir möchten den GBA daher respektvoll darum bitten, die Ergebnisse der Gruppe > 50 Jahre angemessen in die Entscheidungsfindung zur Empfehlung von MammaPrint bei N1-Erkrankung einzubeziehen. Begründung Kommentar Nummer 3 – Der Alterseffekt	Die Hinweise zur altersbezogenen Subgruppenanalyse im Rahmen der MINDACT-Studie werden zur Kenntnis genommen. Der G-BA folgt der auch vom STN zitierten Vorgehensweise des IQWiG bei fehlender, signifikanter Interaktion die Daten der Gesamtgruppe zur Grundlage zu machen. Die Interaktion ist in den MINDACT-Ergebnissen nicht erkennbar, in den RxPONDER-Ergebnissen deutlich. Selbst die Berücksichtigung der Daten, die in der Tabelle des STN angegeben werden führt nicht zu anderen Schlüssen. Die absolute Differenz im DFS ist mit 2,1% nur geringfügig kleiner als in der Gesamtgruppe mit 2,5%.	nein

		In der folgenden Tabelle sind die DFS- und OS-Ergebnisse aus Tabelle 33 und 35 des IQWiG-Berichts dargestellt. Wie zu sehen ist, verringert sich der absolute Unterschied zwischen Chemotherapie- und Nicht-Chemotherapie-Arm deutlich, wenn die Analyse auf postmenopausale Frauen (Surrogat: Alter >50 Jahre) beschränkt wird. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg darstellt, liegt konstant nahe 1, was auf nahezu keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hindeutet (Anhang 1). <table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>85.3%</td><td rowspan="2">2.5%</td><td rowspan="2">1.06 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>82.8%</td></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>95.5%</td><td rowspan="2">0.6%</td><td rowspan="2">1.05 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>94.9%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>82.8%</td><td rowspan="2">2.1%</td><td rowspan="2">1.12 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>80.7%</td></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>94.8%</td><td rowspan="2">-1.1%</td><td rowspan="2">1.01 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>95.9%</td></tr></table> Da es sich um eine weitere Untergruppenanalyse handelt, ist zu beachten, dass das Konfidenzintervall für die Datenpunkte breit ist. Dies ist jedoch normal und zu erwarten und sollte mit Kommentar Nummer 7 abgeglichen werden, der im Wesentlichen auf den offensichtlich anderen Studienaufbau und damit die Power eingeht, die post hoc erforderlich wäre, um der IQWiG-Methodik zu folgen, sich hauptsächlich auf die DFS-Ergebnisse zu konzentrieren.	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	82.8%	8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	94.9%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	80.7%	8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	95.9%	Auch das Konfidenzintervall der absoluten Differenz von 2,1% bei den 50-Jährigen und älteren Patientinnen überschreitet deutlich die Grenze von 2,4% (s. IQWiG-Abschlussbericht, Tab.35), der (für 8 Jahre adjustierten), angemessenen Schwelle von 2,4% (vgl. IQWiG-Abschlussbericht, S. 20). Eine Änderung der Bewertung erfolgt daher nicht.	
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																																												
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																							
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																							
	no CT	82.8%																																																										
8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																																							
	no CT	94.9%																																																										
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																																												
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																							
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																							
	no CT	80.7%																																																										
8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																																							
	no CT	95.9%																																																										
39.	VDGH	Tragende Gründe 3.1.2 (S.14) Wording „Schaden“ In der Bewertung prämenopausaler nodalnegativer Frauen übernimmt der G-BA das Wording des IQWiG-Berichts und schreibt über zwei der bewerteten Produkte, dass es einen Hinweis auf einen Schaden gibt.	siehe Zeile 33	nein																																																								

		Wir bitten den GBA, eine Umformulierung dieser Aussage in Betracht zu ziehen, da die Produkte selbst keinen Schaden verursachen. Diese Tests unterstützen die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie, wobei die Ergebnisse als Grundlage für einen gemeinsamen Entscheidungsprozess dienen sollen. Die Schwelle, ab der eine Chemotherapie als sinnvoll erachtet wird, ist von Patientin zu Patientin unterschiedlich. Daher ist es vielleicht angemessener zu sagen, dass eine Chemotherapie in der prämenopausalen, nodalnegativen Gruppe, wenn keine Ovarialsuppression geplant ist einen erhöhten potenziellen Nutzen hat. Zudem können Genexpressionstests auch in prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit klinischen Faktoren einen potenziellen Nutzen in der Identifikation von Niedrigrisiko- Patientinnen darstellen. Das ist in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien, die anerkennen, dass Niedrigrisiko-Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten können, unabhängig ihres menopausalen Status.		
40.	Veracyte	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Tragende Gründe 3.1.2 Wortwahl „Schaden“: In der Bewertung prämenopausaler Frauen mit nodal-negativer Erkrankung übernimmt der G-BA die Wortwahl des IQWiG-Berichts und schreibt über zwei der bewerteten Produkte, dass es einen Hinweis auf einen Schaden gibt. Wir bitten den G-BA, eine Umformulierung dieser Aussage in Betracht zu ziehen, da die Produkte selbst keinen Schaden verursachen. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir den Eindruck, dass der G-BA nur eine begrenzte Evidenzbasis für seinen Entscheidungsentwurf heranzieht. Wir plädieren dafür, dass der G-BA den prognostischen Wert dieser genomischen Tests in der klinischen Praxis genauso anerkennt wie die AGO-Leitlinien den Wert der Tests. Die AGO-Leitlinien (2024.1E) für prognostische und prädiktive Faktoren [13] erkennen den Wert der genomischen Tests an. Begründung	siehe Zeile 33	nein

		Diese Tests unterstützen die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie, wobei die Ergebnisse als Grundlage für einen gemeinsamen Entscheidungsprozess dienen sollen. Die Schwelle, ab der eine Chemotherapie als sinnvoll erachtet wird, ist von Patientin zu Patientin unterschiedlich. Daher ist es angemessener zu sagen, dass eine Chemotherapie in der prämenopausalen, Lymphknoten-negativen Gruppe einen erhöhten potenziellen Nutzen hat.		
41.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 4 – Bedeutung des Gesamtüberlebens (OS) Im Abschnitt 3.2 der Tragenden Gründe auf Seite 15 erkennt der GBA das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) als wichtigen Endpunkt für die Bewertung an. Es wird festgestellt, dass eine Chemotherapie dann nicht gegeben werden sollte, wenn ihr Nutzen im Vergleich zu den unerwünschten Wirkungen oder dem Schaden zu gering ist. Auch das IQWiG hebt dies in seinem Bericht hervor, hat jedoch den Endpunkt des Gesamtüberlebens nicht formell in die abschließende Bewertung einbezogen. Dabei ist zu beachten, dass das krankheitsfreie Überleben (DFS) zwar frühzeitige Hinweise auf die Wirksamkeit einer Behandlung geben kann, das Gesamtüberleben jedoch der maßgebliche Endpunkt zur Beurteilung des langfristigen Nutzens einer Therapie bleibt. Wir möchten den GBA daher respektvoll darum bitten, den Endpunkt Gesamtüberleben in die Entscheidungsfindung einzubeziehen, da die verfügbaren Daten klar auf einen fehlenden klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie hinweisen. Begründung Kommentar Nummer 4 – Bedeutung des Gesamtüberlebens (OS) In der folgenden Tabelle sind die OS-Ergebnisse aus Tabelle 33 des IQWiG-Berichts dargestellt [Anm. G-BA: die folgende Tabelle ist Tabelle 35 aus dem IQWiG-Bericht	Der Hinweis auf die Relevanz des Gesamtüberlebens (OS) als patientenrelevanter Endpunkt wird zur Kenntnis genommen. Der G-BA teilt die Einschätzung, dass das OS ein wichtiger Endpunkt ist, insbesondere zur langfristigen Bewertung des Therapieerfolgs. Zur Nutzung des OS im Rahmen der Bewertung s. Nr. 24. Eine Änderung der Bewertung erfolgt vor diesem Hintergrund nicht.	nein

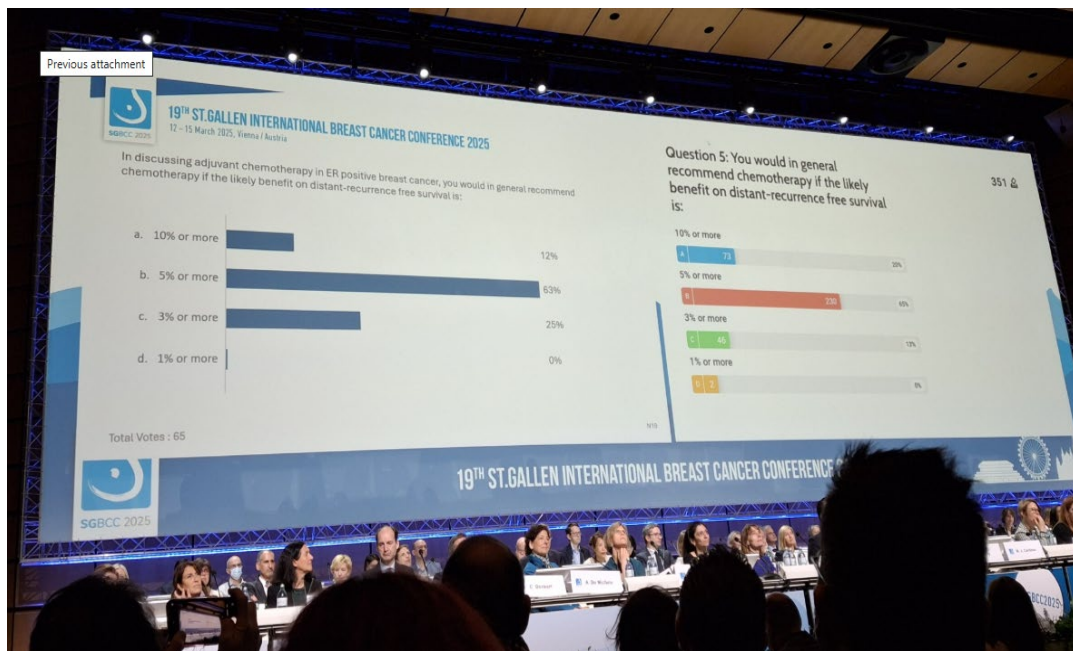
		zum DFS]. Wie zu sehen ist, ist der absolute Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie sehr gering und verschwindet nahezu vollständig, wenn die Analyse auf postmenopausale Frauen (Surrogat: Alter >50 Jahre) beschränkt wird. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg darstellt, liegt konstant nahe bei 1 und weist damit auf nahezu keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen hin (Anhang 1). <table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>85.3%</td><td rowspan="2">2.5%</td><td rowspan="2">1.06 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>82.8%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>82.8%</td><td rowspan="2">2.1%</td><td rowspan="2">1.12 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>80.7%</td></tr></table> Da es sich hierbei um eine Subgruppenanalyse handelt, sei angemerkt, dass die Konfidenzintervalle entsprechend breit sind. Dies ist jedoch zu erwarten und wird ausgeführt in Kommentar 7, der die methodischen Herausforderungen im Hinblick auf die statistische Power im Kontext der IQWiG-Methodik erläutert.	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	82.8%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	80.7%		
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																												
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																							
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																							
	no CT	82.8%																																										
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																												
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																							
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																							
	no CT	80.7%																																										
42.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 5 – Nicht-Linearität der Ereignisse Im Abschnitt 3.2 der Tragenden Gründe auf Seite 15 wird die Herleitung der 3 %-Nichtunterlegenheitsgrenze als 10-Jahres-Benchmark erläutert. Wir sind der Auffassung, dass diese 3 %-Grenze nicht mehr dem aktuellen Standard medizinischer Fachkreise zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Chemotherapie entspricht. Näheres dazu folgt in Kommentar 6. Darüber hinaus ist die Annahme eines niedrigeren Schwellenwerts für Beobachtungszeiträume unter 10 Jahren sehr fragwürdig, da sie eine lineare Progression beider Behandlungsarme unterstellt. Das Hazard Ratio hingegen sollte	Die vorgebrachte Kritik an der Annahme einer linearen Ereignisverteilung sowie der daraus resultierenden Herleitung der Nichtunterlegenheitsschwelle wird zur Kenntnis genommen. Zur Festlegung der 3%-Nichtunterlegenheitsschwelle s. Nr. 14. Die auch vom	nein																																								

	zur Beurteilung herangezogen werden, ob eine relative Risikoreduktion im Zeitverlauf zu einem klinisch relevanten Behandlungsvorteil führt (weitere Informationen zum Hazard Ratio finden sich in Kommentar 8 und 9). Das Verfahren des IQWiG, von Linearität auszugehen, wurde durch die dem IQWiG vorgelegten MINDACT-Analysen mit den Kaplan-Meier-Kurven, den Hazard Ratios und sogar den Punktschätzungen für die Jahre 5, 6, 7, 8, 9 und 10 widerlegt. Dennoch wird dies im IQWiG-Bericht beibehalten, wodurch eine unnötig hohe Hürde für das Bestehen des Nichtunterlegenheitstests geschaffen wird. Das ist besonders kritisch, weil es nach dem Verfahren des IQWiG unvermeidbar ist, Subgruppenanalysen durchzuführen, die aufgrund eines geringeren Stichprobenumfangs und einer geringeren Anzahl von Ereignissen wegen der Breite der Konfidenzintervalle im Allgemeinen nicht für eine Nicht-Unterlegenheitsbewertung geeignet sind. Mehr dazu in Kommentar Nummer 7. Wir bitten den GBA daher respektvoll, diese Aspekte bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. Begründung Kommentar Nummer 5 – Nicht-Linearität der Ereignisse Die Annahme der Linearität wurde auf der Grundlage der beobachteten statistischen Varianz über die Zeit widerlegt. Die minimalen Unterschiede, die zwischen -1,3 % und 2,5 % für das DFS und zwischen -1,9 % und 1,2 % für das OS liegen, sind für die gesamte Nachbeobachtungszeit statistisch nicht signifikant, mit Logrank p-Werten für die gesamte Nachbeobachtungszeit von 0,784 für das DFS und 0,864 für das OS. Ein deutlicheres Bild der nachstehenden Tabelle wird im Anhang (Anhang 1) zur Stellungnahme von Agendia präsentiert.	STN in der Tabelle angegebene Daten zum DFS („survial estimates“) nach 5,6,7,8,9 und 10 Jahren zeigen näherungsweise Linearität. Für die Bewertung maßgeblich sind die tatsächlich erzielten Überlebensraten bzw. deren Unterschiede, nicht die HR.	

		<table><tr><th colspan="10">ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population</th></tr><tr><th>Endpoint</th><th>Allocated treatment</th><th>Total</th><th>Event</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 5 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 6 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 7 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 8 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 9 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 10 years</th></tr><tr><td rowspan="3">DFS</td><td>ACT</td><td>326</td><td>53</td><td>92.7 (89.1-95.1%)</td><td>89.9 (85.9-92.9%)</td><td>88.1 (83.8-91.3%)</td><td>85.3 (80.6-88.9%)</td><td>81.3 (75.6-85.8%)</td><td>75.3 (67.4-81.5%)</td></tr><tr><td>no ACT</td><td>332</td><td>58</td><td>91.0 (87.3-93.6%)</td><td>88.7 (84.6-91.7%)</td><td>87.3 (83.1-90.5%)</td><td>82.8 (78.0-86.6%)</td><td>80.9 (75.7-85.1%)</td><td>76.6 (69.1-82.6%)</td></tr><tr><td colspan="3">Absolute difference percentage point (95%CI)</td><td>1.7 (-2.55;6.04)</td><td>1.3 (-3.62;6.16)</td><td>0.8 (-4.43;6.03)</td><td>2.5 (-3.44;8.49)</td><td>0.4 (-6.52;7.31)</td><td>-1.3 (-11.03;8.36)</td></tr><tr><td rowspan="3">OS</td><td>ACT</td><td>326</td><td>18</td><td>98.4 (96.1-99.3%)</td><td>97.3 (94.7-98.7%)</td><td>95.9 (92.9-97.6%)</td><td>95.5 (92.4-97.4%)</td><td>94.4 (90.8-96.6%)</td><td>90.3 (83.4-94.5%)</td></tr><tr><td>no ACT</td><td>332</td><td>20</td><td>98.8 (96.7-99.5%)</td><td>97.4 (94.9-98.7%)</td><td>96.1 (93.2-97.7%)</td><td>94.9 (91.7-96.9%)</td><td>93.2 (89.1-95.8%)</td><td>92.2 (87.5-95.2%)</td></tr><tr><td colspan="3">Absolute difference percentage point (95%CI)</td><td>-0.4 (-2.27 ;1.48)</td><td>-0.1 (-2.65 ;2.42)</td><td>-0.2 (-3.33 ;2.99)</td><td>0.6 (-2.91 ;4.04)</td><td>1.2 (-3.04 ;5.48)</td><td>-1.9 (-8.37 ;4.66)</td></tr></table> ^{KM}Kaplan-Meier method Darüber hinaus sind die Hazard Ratios sowohl für DFS als auch OS im IQWiG-Bericht verfügbar: 2) Für DFS in Tabelle 35 des IQWiG-Berichts: Hazard Ratio von 1,06 für die gesamte Nachbeobachtungszeit der Studie 2) Für OS in Tabelle 33 des IQWiG-Berichts: Hazard Ratio von 1,05 für die gesamte Nachbeobachtungszeit der Studie	ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population										Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years	DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)	OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)	
ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population																																																																															
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years																																																																						
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)																																																																						
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)																																																																						
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)																																																																						
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)																																																																						
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)																																																																						
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)																																																																						
43.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 6 – Sichtweise medizinischer Fachkreise (St. Gallen) Die vom IQWiG angewandten Methoden zur Bewertung biomarkerbasierter Tests beim Brustkrebs sind seit etwa einem Jahrzehnt unverändert geblieben. Aus unserer Sicht sind sowohl die Wahl des Endpunkts als auch die Festlegung der Schwellenwerte innerhalb dieses Bewertungsrahmens nicht mehr zeitgemäß und weichen von der aktuellen Sichtweise medizinischer Fachkreise ab. Das zeigt die 19. Internationale St. Gallen Brustkrebskonferenz, die vom 12. bis 15. März 2025 stattfand. Insbesondere die vom IQWiG gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze und die Verwendung von Morbiditätsendpunkten entsprechen nicht der heutigen ärztlichen Praxis, wenn es darum geht, ob eine Chemotherapie als klinisch relevant angesehen wird.	Die Anmerkung zur Bedeutung der aktuellen klinischen Einschätzungen, insbesondere im Rahmen der St. Gallen Konferenz 2025, wird zur Kenntnis genommen. Zur Bedeutung von Einschätzungen und Abstimmungen von Experten, sowie nationalen oder internationalen Empfehlungen o. ä. siehe Zeile 3	nein																																																																											

		Wir bitten den GBA daher respektvoll, die Perspektiven medizinischer Fachkreise in die Entscheidungsfindung einzubeziehen, da der starre Bewertungsansatz des IQWiG aus unserer Sicht weder die aktuelle klinische Praxis widerspiegelt noch die zentrale Rolle der partizipativen Entscheidungsfindung anerkennt. Begründung Kommentar Nummer 6 – Sichtweise medizinischer Fachkreise (St. Gallen) Während der St. Gallen Konferenz führte das Konsensuspanel (7 deutsche Ärzte waren vertreten) sowohl eine Panel- als auch eine Publikumsabstimmung (65 bzw. 351 Stimmen) über den Mindestnutzen einer Chemotherapie durch, der erforderlich ist, um sie als klinisch relevant zu betrachten. Aus Sicht der Mehrheit der medizinischen Fachkreise ist ein größerer Nutzen erforderlich, damit eine Chemotherapie als klinisch relevant gilt. Zudem wird ein anderer Endpunkt als patientenrelevant angesehen. Wie die nebenstehende Abbildung zeigt, stimmte die überwiegende Mehrheit der Diskussionsteilnehmer für einen Mindestnutzen von mindestens 5 % Fernrezidivfreies Überleben (DRFS), wobei 63 % einen Wert von 5 % oder mehr und 12 % einen Wert von 10 % oder mehr auswählten. Dieser Schwellenwert ist etwa zwei- bis dreimal so hoch wie der Nutzen, auf den sich das IQWiG bei seiner Bewertung stützte. In der öffentlichen Abstimmung votierten 85% für einen Nutzen von mindestens 5%. Bemerkenswert ist auch, dass die Frage ausdrücklich nach dem fernrezidivfreien Überleben und nicht nach dem krankheitsfreien Überleben gestellt wurde. Diese Unterscheidung ist wichtig, da das DRFS der Endpunkt ist, der für die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie am wichtigsten ist. Er gilt weithin als der zuverlässigste Surrogatwert für den Gesamtüberlebensvorteil, da dieser Endpunkt im Gegensatz zum krankheitsfreien Überleben nur lebensbedrohliche Ereignisse miteinbezieht.		

Das Bild der erwähnten Abstimmung ist nachstehend kopiert und wird auch als Anhang (**Anhang 2**) der Stellungnahme von Agendia beigefügt, um die Lesbarkeit der Grafik sicherzustellen.



44. Agendia

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Kommentar Nummer 7 - Unmögliche Anforderung an MINDACT

Wir sind der Auffassung, dass die vom IQWiG vorgenommene Nichtunterlegenheitsbewertung den in der MINDACT-Studie nachgewiesenen klinischen Nutzen falsch interpretiert. Der Ansatz des IQWiG wendet ein Nichtunterlegenheitskonzept auf eine Subgruppenanalyse eines sekundären Endpunkts an – etwas, wofür die MINDACT-Studie statistisch nicht ausgelegt war.

Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

Die Bewertung durch den G-BA erfolgt auf Grundlage seiner Verfahrensordnung. Hierzu bedient er sich auch der Expertise des IQWiG bzw. dessen Methodik. In diesem Fall hat sich der G-

nein

		Im Grunde genommen verlangt das IQWiG von der MINDACT-Studie etwas, das sie nicht leisten kann, da sie nicht dafür konzipiert und gepowert wurde, die Methoden des IQWiG zu erfüllen. Tatsächlich hätte MINDACT nur dann die Nichtunterlegenheitsgrenze des IQWiG erfüllen können, wenn eine der beiden folgenden – sehr unwahrscheinlichen – Voraussetzungen erfüllt gewesen wäre: (1) Der absolute Unterschied im Ergebnis hätte unrealistisch klein (bzw. stark negativ) ausfallen müssen, um innerhalb der engen Nichtunterlegenheitsgrenze zu bleiben, oder (2) Die Studiengröße hätte erheblich erhöht werden müssen – was retrospektiv nicht möglich ist. Wir bitten den GBA daher respektvoll, diese methodische Einschränkung zu berücksichtigen. Denn die strikte Anwendung der IQWiG-Methoden würde es faktisch unmöglich machen, sinnvolle Schlussfolgerungen aus der MINDACT-Studie zu ziehen. Begründung Kommentar Nummer 7 - Unmögliche Anforderung an MINDACT Zur Veranschaulichung von Punkt (1), wie hoch der beobachtete absolute Nutzen sein müsste, um die Grenze der Nichtunterlegenheit, der Einfachheit halber von 3 %, nicht zu überschreiten: HR+HER2-N1 MammaPrint Low (alle Altersgruppen) für DFS: • Absolute Differenz 2,5% (95% CI -3,49 - 8,49) • Überschreitung der NI-Schwelle um 5,49% • Um innerhalb des Bereichs der Nichtunterlegenheit zu liegen, musste der Punktschätzer um 5,49 % niedriger sein. • Hypothetische Anforderung:	BA im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens dem methodischen Vorgehen des IQWiG angeschlossen. Es liegt nicht in der Verantwortung des G-BA, dass die Studie nach Einschätzung der STN Defizite aufweist.	

		Absolute Differenz von -2,99% (95% CI -8,98 - 3,00) Um Punkt (2) zu veranschaulichen: Es ist nicht möglich, den Stichprobenumfang einer bereits abgeschlossenen Studie nachträglich zu erhöhen. Es lässt sich jedoch theoretisch berechnen, wie groß die Studie hätte sein müssen, um den Stichprobenumfang zu erreichen, der erforderlich ist, um die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter 3 % zu bringen. Jede dieser theoretischen Berechnungen, die die Ereignisrate und die Abbrecherquote (Verlust bis zur Nachbeobachtung) berücksichtigen, würde darauf hindeuten, dass die Kohorte für den Endpunkt DFS um ein Vielfaches größer sein müsste als die aktuelle Studiengröße. Das Problem der Stichprobengröße lässt sich am besten anhand der aktuellen MINDACT-Daten veranschaulichen, wenn man die OS-Daten für die HR+HER2-N1-Gruppe, die >50 Jahre alt ist, und die Gruppe, die sowohl N0- als auch N1-Patienten umfasst (HR+HER2-N0-1 >50), betrachtet: HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: • Absolute Differenz -1,1% (95% CI -5,36 - 3,10) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 212 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 218 • Das Konfidenzintervall liegt nahe bei 3 %, kreuzt aber aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs (insgesamt N = 430) noch immer. HR+HER2-N0 & N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: • Absolute Differenz -1,6% (95% CI -4,73 - 1,47) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 441 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 453		

		Das Konfidenzintervall liegt weit unter 3 %, und die Nichtunterlegenheit für das OS bei postmenopausalen Frauen (Surrogat, Alter >50) wird für MammaPrint gezeigt, insgesamt N = 984 In der MINDACT-Studie führt die Kombination beider Gruppen (N0 & N1, Alter >50) zu einer Verdopplung der Fallzahl. Dadurch ergibt sich eine ausreichende statistische Power, um für das Gesamtüberleben (OS) eine Nichtunterlegenheit zu belegen. Dies zeigt: Wird die Analyse auf klinisch angemessene Weise durchgeführt, belegen die Daten die Nichtunterlegenheit von MammaPrint beim OS-Endpunkt in der postmenopausalen Population mit N0- und N1-Erkrankung. Eine Bewertung auf Basis von DFS wäre in diesem Kontext dagegen unzulänglich, da die DFS-Daten keine Unterschiede im OS widerspiegeln.		
45.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 8 – Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (OS) Im Abschnitt 3.2.1 der Tragenden Gründe auf Seite 16 werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) zwar kurz erwähnt, aber offenbar nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen: „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.).“ Wir glauben, dass dies nicht Teil der Entscheidungsfindung ist, da das IQWiG keine Schlussfolgerungen zum Endpunkt Gesamtüberleben gezogen hat. Aus dem Abschlussbericht des IQWiG zu D23-01 geht hervor, dass das Gesamtüberleben als sehr relevant für die Nutzenbewertung erachtet wurde, dass aber die Hazard Ratios fehlten (geschrieben in Abschnitt 4.5.1.1.1 des IQWiG-Berichts). Diese Aussage hat uns überrascht, denn die Hazard Ratios waren dem IQWiG bereits im Rahmen einer offiziellen Datenanfrage zugänglich gemacht worden – diese	Die Anmerkung zur Relevanz des Gesamtüberlebens (OS) wird zur Kenntnis genommen. Der G-BA teilt die Einschätzung, dass das Gesamtüberleben ein zentraler patientenrelevanter Endpunkt ist. In Bezug auf die Relevanz des OS bei der Bewertung siehe Zeile 24.	nein

wurde von der EORTC erfüllt. Tatsächlich werden die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben im Bericht selbst in Tabelle 33 dargestellt.

Wir bitten den GBA daher respektvoll, den Endpunkt des Gesamtüberlebens in der Entscheidungsfindung angemessen zu berücksichtigen, da die verfügbaren Daten klar auf das Fehlen eines klinisch bedeutsamen Chemotherapienutzens hinweisen.

Begründung

Kommentar Nummer 8 – Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (OS)

In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus Tabelle 33 des IQWiG-Berichts entnommen. Das Hazard Ratio, die die relative Risikoreduktion über die gesamte Nachbeobachtungszeit angibt, liegt durchweg nahe 1, was darauf hindeutet, dass es fast keinen Unterschied zwischen den beiden Armen gibt (**Anhang 1**).

HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)					
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01
8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89
	no CT	94.9%			
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)					
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01
8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89
	no CT	95.9%			

Ausführlichere Informationen:

HR+HER2-N1 MammaPrint Low (alle Altersgruppen) für OS:

Hazard Ratio: 1,05 (95% CI 0,56 – 1,99) (keine CT als Ref)

Hazard Ratio: 0,95 (95% CI 0,50 – 1,79) (CT als Ref)

HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS:

Hazard Ratio: 1,01 (95% CI 0,46 – 2,21) (keine CT als Ref)

		Hazard Ratio: 0,99 (95% CI 0,45 – 2,18) (CT als Ref) Konkret werden diese HRs wie folgt interpretiert: Für die Gruppe „alle Altersgruppen“ ergibt sich eine relative Risikoreduktion von lediglich 5 % durch die zusätzliche Chemotherapie. In der Gruppe der über 50-Jährigen verringert sich das relative Risiko durch den Zusatz einer Chemotherapie um lediglich 1%. Der fehlende Nutzen der Chemotherapie, der durch die Hazard Ratios nahe der 1 belegt wird, zeigt sich auch darin, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben überschneiden und kreuzen (siehe Anhang 1)		
46.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 9 – Aussagekraft des DFS über den gesamten Beobachtungszeitraum Im Abschnitt 3.2.1 der Tragenden Gründe auf Seite 16 wurde ausschließlich der absolute Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) nach 8 Jahren betrachtet – nicht jedoch das Hazard Ratio über die gesamte Nachbeobachtungsdauer hinweg. Dieser Datenpunkt ist jedoch im IQWiG-Bericht (Tabelle 35) verfügbar. Das Hazard Ratio liefert eine umfassendere Perspektive als der isolierte 8-Jahres-Zeitpunkt und zeigt, dass die relative Risikoreduktion durch eine Chemotherapie über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg minimal ist. In der klinischen Praxis gilt ein Hazard Ratio von 0,70 (mit dem Behandlungsarm als Referenz) als klinisch relevant, was einer relativen Risikoreduktion von 30 % entspricht. Da das IQWiG das Hazard Ratio jedoch mit dem „kein Behandlungsarm“ als Referenz angibt, muss dieser Wert umgerechnet werden: $1 / 0.70 = 1.43$	Die Anmerkung zur ergänzenden Betrachtung des Hazard Ratios für das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird zur Kenntnis genommen. Für die Bewertung maßgeblich sind die tatsächlich erzielten Überlebensraten bzw. deren Unterschiede, nicht die HR (siehe Zeile 14). Die Daten zeigen, dass auch gering scheinende Differenzen der HR zu relevanten Differenzen in der Sterblichkeit bzw. dem Überleben führen können.	nein

Damit ein Hazard Ratio in der Darstellung des IQWiG als klinisch relevant angesehen werden kann, müsste es also mindestens 1,43 betragen. In der MINDACT-Studie liegt dieses Ratio konstant unterhalb dieses Schwellenwerts.

Wir bitten den GBA daher respektvoll, die verfügbaren Hazard Ratios zum DFS-Endpunkt in die Entscheidungsfindung einzubeziehen, da die vorliegenden Daten keinen klinisch bedeutsamen Nutzen einer Chemotherapie erkennen lassen.

Begründung

Kommentar Nummer 9 – Aussagekraft des DFS über den gesamten Beobachtungszeitraum

In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse für das DFS aus Tabelle 35 des IQWiG-Berichts entnommen. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über die gesamte Nachbeobachtungszeit angibt, liegt durchweg nahe 1, was darauf hindeutet, dass es fast keinen Unterschied zwischen den beiden Armen gibt (**Anhang 1**).

HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)					
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91
	no CT	82.8%			
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)					
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91
	no CT	80.7%			

Ausführlichere Informationen:

HR+HER2-N1 MammaPrint Low (alle Altersgruppen) für DFS:

Hazard Ratio: 1,06 (95% CI 0,73 – 1,53) (keine CT als Ref)

Hazard Ratio: 0,95 (95% CI 0,65 – 1,37) (CT als Ref)

HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für DFS:

		Hazard Ratio: 1,12 (95% CI 0,73 – 1,73) (keine CT als Ref) Hazard Ratio: 0,89 (95% CI 0,58 – 1,37) (CT als Ref) Zum Vergleich, in den Niederlanden hat die Niederländische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (NVMO) eine noch strengere Mindestanforderung an das Hazard Ratio für das krankheitsfreie Überleben, um es als klinisch relevant zu betrachten. Diese beträgt 0,60 (oder 1,67 in der IQWiG-Notation [$1 / 0,60 = 1,67$]). Online verfügbar unter: https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/ erste Tabelle unter „Ziekte vrije overleving (DFS)“. Zwar gibt es in Deutschland möglicherweise andere Richtlinien, doch wir gehen davon aus, dass diese der niederländischen Situation relativ nahe kommen, und haben diese daher als Beispiel für eine entsprechende Richtlinie zu diesem Thema angegeben.		
47.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 10 – Unterschiedliche Beobachtungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten Im Abschnitt 3.2.1 der Tragenden Gründe auf Seite 16 heißt es, dass die verfügbaren 10-Jahres-Ergebnisse nicht zu relevanten Abweichungen führen. Wir verstehen, dass aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls die Ergebnisse immer noch die Grenze zur Nichtunterlegenheit überschreiten. Angesichts der in Kommentar Nummer 7 erläuterten statistischen Vorbehalte sind wir jedoch der Meinung, dass durch die starre Interpretation wichtige Informationen aus dem IQWiG-Bericht weggelassen werden, die dem GBA zugänglich sein sollten. Tatsächlich zeigte diese zusätzliche Analyse, dass der absolute DFS-Vorteil in den anderen Jahren als zum 8-Jahres-Zeitpunkt durchweg niedriger ist. Wir bitten den GBA höflichst, dies in Betracht zu ziehen.	Die Hinweise auf die zeitpunktbezogenen Unterschiede im DFS-Verlauf wurden zur Kenntnis genommen. Die Bewertung des Einflusses unterschiedlicher Ergebnisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten wurde durch das IQWiG berücksichtigt, auch wenn einzelne Zeitpunkte niedrigere Differenzen aufweisen, bleibt die	nein

	Begründung Kommentar Nummer 10 – Unterschiedliche Beobachtungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten Die dem IQWiG vorgelegte Analyse der Zeitpunkte hat eindeutig gezeigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die beobachteten minimalen Unterschiede statistisch real sind. DFS: Logrank p-value 0,784 1,7% nach 5 Jahren 1,3% nach 6 Jahren 0,8% nach 7 Jahren 2,5% nach 8 Jahren 0,4% nach 9 Jahren -1,3% bei 10 Jahren Ein deutlicheres Bild der nachstehenden Tabelle wird im Anhang (Anhang 1) zur Stellungnahme von Agendia dargestellt. <table><tr><th colspan="10">ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population</th></tr><tr><th>Endpoint</th><th>Allocated treatment</th><th>Total</th><th>Event</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 5 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 6 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 7 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 8 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 9 years</th><th>Survival estimates (95%CI)^{KM} At 10 years</th></tr><tr><td rowspan="3">DFS</td><td>ACT</td><td>326</td><td>53</td><td>92.7 (89.1-95.1%)</td><td>89.9 (85.9-92.9%)</td><td>88.1 (83.8-91.3%)</td><td>85.3 (80.6-88.9%)</td><td>81.3 (75.6-85.8%)</td><td>75.3 (67.4-81.5%)</td></tr><tr><td>no ACT</td><td>332</td><td>58</td><td>91.0 (87.3-93.6%)</td><td>88.7 (84.6-91.7%)</td><td>87.3 (83.1-90.5%)</td><td>82.8 (78.0-86.6%)</td><td>80.9 (75.7-85.1%)</td><td>76.6 (69.1-82.6%)</td></tr><tr><td colspan="3">Absolute difference percentage point (95%CI)</td><td>1.7 (-2.55;6.04)</td><td>1.3 (-3.62;6.16)</td><td>0.8 (-4.43;6.03)</td><td>2.5 (-3.44;8.49)</td><td>0.4 (-6.52;7.31)</td><td>-1.3 (-11.03;8.36)</td></tr><tr><td rowspan="3">OS</td><td>ACT</td><td>326</td><td>18</td><td>98.4 (96.1-99.3%)</td><td>97.3 (94.7-98.7%)</td><td>95.9 (92.9-97.6%)</td><td>95.5 (92.4-97.4%)</td><td>94.4 (90.8-96.6%)</td><td>90.3 (83.4-94.5%)</td></tr><tr><td>no ACT</td><td>332</td><td>20</td><td>98.8 (96.7-99.5%)</td><td>97.4 (94.9-98.7%)</td><td>96.1 (93.2-97.7%)</td><td>94.9 (91.7-96.9%)</td><td>93.2 (89.1-95.8%)</td><td>92.2 (87.5-95.2%)</td></tr><tr><td colspan="3">Absolute difference percentage point (95%CI)</td><td>-0.4 (-2.27 ;1.48)</td><td>-0.1 (-2.65 ;2.42)</td><td>-0.2 (-3.33 ;2.99)</td><td>0.6 (-2.91 ;4.04)</td><td>1.2 (-3.04 ;5.48)</td><td>-1.9 (-8.37 ;4.66)</td></tr></table> ^{KM}Kaplan-Meier method	ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population										Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years	DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)	OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)	Gesamtbewertung unverändert, da die Nichtunterlegenheitsgrenze im relevanten Zeitfenster zu jedem Zeitpunkt (erkennbar auch in der Tabelle des STN) weiterhin deutlich überschritten wird.	
ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population																																																																															
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years																																																																						
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)																																																																						
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)																																																																						
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)																																																																						
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)																																																																						
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)																																																																						
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)																																																																						
48.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nr. 11 - Nachweis der Nichtunterlegenheit bei größerer Fallzahl	Die Anmerkungen zur verbesserten statistischen Aussagekraft bei	nein																																																																											

		In den Tragenden Gründen Abschnitt 3.2.1 Seite 17 schreibt der GBA, 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. Wir argumentieren, dass der GBA zu genau der gleichen Schlussfolgerung für MammaPrint kommen kann, sofern die entsprechende Subgruppenanalyse herangezogen wird. Bei den HR+HER2-N1 MammaPrint-Patientinnen mit niedrigem Risiko im Alter von >50 Jahren überschreitet das Konfidenzintervall für das Gesamtüberleben nur knapp die 3%-Grenze der Nichtunterlegenheit. Berücksichtigt man jedoch alle postmenopausalen Frauen aus MINDACT (N0 und N1), so verdoppelt sich die Größe der Gruppe, was zu einer zusätzlichen statistischen Aussagekraft führt, und infolgedessen liegt die obere Grenze des 95 %-KI deutlich unter der 3 %-Grenze für Nichtunterlegenheit, sogar unter der 2,4 %-Grenze für Nichtunterlegenheit. Wir bitten den GBA daher respektvoll, dem Endpunkt Gesamtüberleben in der Entscheidungsfindung angemessen Rechnung zu tragen, da die verfügbaren Daten keinen klinisch relevanten Nutzen einer Chemotherapie erkennen lassen. Begründung Kommentar Nummer 11- Nachweis der Nichtunterlegenheit bei größerer Fallzahl In der MINDACT-Studie verdoppelt sich der Stichprobenumfang effektiv, wenn die Analyse auf postmenopausale Frauen (approximiert durch ein Alter von >50 Jahren) beschränkt wird, einschließlich der N0- und N1-Gruppen (die ähnliche Ergebnisse aufweisen, wenn sie als MammaPrint Low Risk eingestuft werden). Infolgedessen wird die Nichtunterlegenheit für das Gesamtüberleben deutlich, was allein auf die erhöhte statistische Aussagekraft der größeren kombinierten Kohorte zurückzuführen ist. HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS:	Einbeziehung aller postmenopausalen Patientinnen (N0 und N1) in die Bewertung werden zur Kenntnis genommen. Die durchgeführte Bewertung bezieht sich lediglich entweder auf nodal-positive Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, oder auf prämenopausale Patientinnen mit keinen bis 3 befallenen Lymphknoten. Die Zusammenschau der vom STN angegebenen Daten bezieht sich nicht auf diese Gruppen. Zudem gibt der STN die Daten der von ihm definierten Gruppen ebenfalls nur separat an.	

		• Absolute Differenz -1,1% (95% CI -5,36 - 3,10) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 212 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 218 Das Konfidenzintervall liegt nahe bei 3 %, kreuzt sich aber aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs (insgesamt N = 430) immer noch. HR+HER2-N0 & N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: • Absolute Differenz -1,6% (95% CI -4,73 - 1,47) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 441 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 453 Das Konfidenzintervall liegt weit unter 3 %, und die Nichtunterlegenheit für das OS bei postmenopausalen Frauen (Surrogat, Alter >50) wird für MammaPrint gezeigt, insgesamt N = 894		
49.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 13 - Bedeutung der Analyse der Altersgruppe >50 Im Abschnitt 4.3 der Tragenden Gründe auf Seite 22 wird vom GBA erneut bestätigt, dass bei prämenopausalen Frauen eine Suppression der Ovarialfunktion erfolgen sollte, wenn ein genomischer Test zur Entscheidung über eine Chemotherapie bei genomisch niedrigem Risiko herangezogen wird. Wir bitten den GBA daher respektvoll, bei der Entscheidung über eine mögliche Empfehlung von MammaPrint bei Patientinnen mit N1-Erkrankung die Ergebnisse für die Altersgruppe >50 Jahre angemessen zu berücksichtigen. Begründung Kommentar Nummer 13 - Bedeutung der Analyse der Altersgruppe >50	Die Ausführungen zur gesonderten Betrachtung der Altersgruppe über 50 Jahre werden zur Kenntnis genommen. Auch das Konfidenzintervall der absoluten Differenz von 2,1% bei den 50-Jährigen und älteren Patientinnen überschreitet deutlich die Grenze von 2.4% (s. IQWiG-Abschlussbericht, Tab.35). Zur Kommentierung vgl. Zeile 38	nein

		In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse für DFS und OS den Tabellen 33 und 35 des IQWiG-Berichts entnommen. Wie zu sehen ist, verringert sich der absolute Unterschied zwischen dem Chemotherapie- und dem Nicht-Chemotherapie-Arm, wenn die Analyse auf Frauen nach der Menopause (Surrogat, Alter >50) beschränkt wird. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über die gesamte Nachbeobachtungszeit angibt, liegt durchweg nahe 1, was darauf hindeutet, dass es fast keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. <table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>85.3%</td><td rowspan="2">2.5%</td><td rowspan="2">1.06 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>82.8%</td></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>95.5%</td><td rowspan="2">0.6%</td><td rowspan="2">1.05 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>94.9%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>82.8%</td><td rowspan="2">2.1%</td><td rowspan="2">1.12 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>80.7%</td></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>94.8%</td><td rowspan="2">-1.1%</td><td rowspan="2">1.01 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>95.9%</td></tr></table>	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	82.8%	8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	94.9%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	80.7%	8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	95.9%		
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																																												
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																							
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																							
	no CT	82.8%																																																										
8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																																							
	no CT	94.9%																																																										
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																																												
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																							
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																							
	no CT	80.7%																																																										
8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																																							
	no CT	95.9%																																																										
50.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 14 - die Priorisierung des Gesamtüberlebens gegenüber dem krankheitsfreien Überleben in der Nutzenbewertung Eine detaillierte Analyse der Art der Erstereignisse in der MINDACT-Studie zeigt eine klinisch relevante Ungleichverteilung hinsichtlich der Art der zum krankheitsfreien Überleben (DFS) beitragenden Ereignisse – insbesondere im Hinblick darauf, ob es sich um lebensbedrohliche oder nicht-lebensbedrohliche Ereignisse handelt und ob eine Chemotherapie (CT) verabreicht wurde oder nicht. Begründung	Die Hinweise zur differenzierten Interpretation der Ereignisse im Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (DFS) werden zur Kenntnis genommen. Es wird nachvollziehbar dargestellt, dass nicht alle zum DFS beitragenden Ereignisse lebensbedrohlich	nein																																																								

Kommentar Nummer 14 - die Priorisierung des Gesamtüberlebens gegenüber dem krankheitsfreien Überleben in der Nutzenbewertung.

Konkret machten lebensbedrohliche Ereignisse – definiert als Fernmetastasen und Tod – einen höheren Anteil im Chemotherapie (CT)-Arm aus (50 %) im Kein-CT-Arm hingegen lediglich 40,9 %. Im Gegensatz dazu traten nicht-lebensbedrohliche Ereignisse wie lokoregionäre Rezidive und Zweitkarzinome häufiger im Kein-CT-Arm auf (59,1 %) im Vergleich zu 50 % im CT-Arm.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population >50 years old - Type of DFS event			
	Treatment decision outcome		
	ACT (N=38) N (%)	no ACT (N=44) N (%)	Total (N=82) N (%)
Type of first event			
Distant metastasis	13 (34.2)	14 (31.8)	27 (32.9)
Loco-regional recurrence	4 (10.5)	8 (18.2)	12 (14.6)
Second primary cancer	15 (39.5)	18 (40.9)	33 (40.2)
<u>Type of second primary cancer</u>			
Second Other hematological malignancy	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.2)
Second Other solid tumor	11 (28.9)	11 (25.0)	22 (26.8)
Second Contralateral breast cancer	3 (7.9)	7 (15.9)	10 (12.2)
Invasive BC	3 (7.9)	4 (9.1)	7 (8.5)
DCIS	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (3.7)
Death	6 (15.8)	4 (9.1)	10 (12.2)

Diese Verteilung ist klinisch relevant. Lokoregionäre Rezidive werden in der Regel effektiv durch Strahlentherapie und endokrine Therapie behandelt, nicht durch Chemotherapie. Ebenso ist die Chemotherapie nicht dafür vorgesehen, Zweitkarzinome zu verhindern – diese Rolle kommt vielmehr der langfristigen endokrinen Behandlung (ET) zu. Bemerkenswert ist, dass 7 % der DFS-Ereignisse in der Kein-CT-Gruppe auf ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) entfielen – eine nicht-

sind und dass insbesondere Fernmetastasen und Mortalität aus klinischer Sicht höher zu gewichten sind als Lokalrezidive oder Zweittumoren.

Das DFS ist jedoch als der am besten geeignete Endpunkt zur Bewertung zu sehen (siehe Zeile 14) und insbesondere ist das OS hier nicht geeignet (siehe Zeile 24).

		invasive, nicht-lebensbedrohliche Erkrankung –, was die klinische Aussagekraft des DFS-Endpunkts zusätzlich abschwächt. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen legt es nahe, dass das krankheitsfreie Überleben den klinischen Nutzen der Chemotherapie überschätzen könnte, da es auch Ereignisse erfasst, die nicht lebensbedrohlich sind und durch andere Behandlungsansätze verhindert werden könnten. Dies untermauert das Argument, dass dem Gesamtüberleben (OS) als harter Endpunkt mit direktem Bezug zur Mortalität in der Bewertung des therapeutischen Nutzens der Chemotherapie größeres Gewicht beigemessen werden sollte.		
51.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 15 - Unterschiede zwischen den Studien Wir bitten den GBA respektvoll, die Evidenz aus den Studien RxPONDER und MINDACT vergleichend zu betrachten. Auch wenn RxPONDER als größere Studie aufgrund der höheren Fallzahlen besser in das Bewertungsraster des IQWiG passt und Oncotype DX dadurch die formale Nichtunterlegenheit erreichen konnte, weist die MINDACT-Studie aus unserer Sicht ebenfalls erhebliche Stärken auf, die in der DFS-orientierten Bewertung des IQWiG bislang nicht berücksichtigt wurden. Diese Stärken der MINDACT-Studie bilden nach unserer Einschätzung eine solide Grundlage dafür, auch MammaPrint bei Patientinnen mit N1-Erkrankung für eine Erstattungsfähigkeit zu empfehlen. Begründung Kommentar Nummer 15 - Unterschiede zwischen den Studien Die Bewertung des IQWiG basierte ausschließlich auf zwei RCTs, RxPONDER und MINDACT. Wie bereits erwähnt, ermöglichte die hohe Teilnehmerzahl in RxPONDER eine enge Konfidenzintervallbreite, wodurch Oncotype DX die Nichtunterlegenheitsprüfung nach IQWiG-Kriterien bestehen konnte.	Die Hinweise auf Unterschiede zwischen den Studien werden zur Kenntnis genommen. Die Argumentation hebt relevante Unterschiede im Studiendesign und in der untersuchten Patientinnenpopulation von MINDACT im Vergleich zu RxPONDER hervor. Der G-BA verweist jedoch darauf, dass die methodischen Kriterien der Bewertung, insbesondere auch der Einschlusskriterien für Studien dazu führen, dass alle der genannten RCT zu berücksichtigen sind.	nein

		Die MINDACT-Studie hingegen war darauf ausgelegt, eine breitere Patientinnengruppe zu untersuchen – sie kombinierte Patientinnen mit nodal-negativer (N0) und nodal-positiver (N1) Erkrankung. Dementsprechend mussten Subgruppenanalysen durchgeführt werden, deren Fallzahlen nicht ausreichten, um die für die IQWiG-Bewertung erforderlichen engen Konfidenzintervalle zu erreichen. Dabei bleiben jedoch zwei wesentliche Vorteile der MINDACT-Studie gegenüber RxPONDER unberücksichtigt: 1) Längere Nachbeobachtungszeit in MINDACT (8 Jahre MINDACT vs. 5 Jahre RxPONDER) 2) MINDACT randomisierte ausschließlich klinische Hochrisikopatientinnen auf der Grundlage von MammaPrint Low Risk zu einer Chemotherapie bzw. keiner Chemotherapie, während in der Randomisierung von RxPONDER 17% ein klinisches Niedrigrisiko aufwiesen (laut IQWiG-Bericht Tabelle 26). Die Relevanz dieser beiden Vorteile ist wie folgt zu bewerten: 1) Bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren ist der Endpunkt "Gesamtüberleben" für die Bewertung des Nutzens der Chemotherapie wesentlich aussagekräftiger als ein Endpunkt nach 5 Jahren. Da der größte Teil des Nutzens einer Chemotherapie in den ersten 5 Jahren zu beobachten ist, bietet die 8-jährige Nachbeobachtungszeit von MINDACT eine ausreichende Nachbeobachtungszeit, um das Fehlen eines Nutzens der Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben zu belegen. MINDACT hat das Fehlen eines Nutzens der Chemotherapie beim 8-Jahres-Gesamtüberleben gezeigt, wie in den Kommentaren 3, 4 und 8 dargestellt. 2) MINDACT ist die einzige Studie, die ausschließlich klinisch Hochrisiko-Patientinnen randomisiert hat – also genau die Population, für die der GBA nun über eine Erstattungsfähigkeit befindet. Trotzdem zeigt sich kein Nutzen einer		

		Chemotherapie im Gesamtüberleben über acht Jahre hinweg wie in den Kommentaren 3, 4 und 8 dargestellt. Zur weiteren Veranschaulichung: Die 5-Jahres-DFS-Rate für die MammaPrint-Gruppe mit niedrigem Risiko für alle Altersgruppen entsprach in der Gruppe ohne Chemotherapie (91,0 %, Daten aus Kommentar 10 und Anhang 1) der 5-Jahres-iDFS-Rate, die für die Oncotype Dx-Gruppe mit niedrigem Risiko (RS 0-25) für alle Altersgruppen berichtet wurde (91,0 %, Daten aus Tabelle 36 IQWiG-Bericht, Seite 92). Obwohl MammaPrint in einer Population mit höherem klinischen Risiko getestet wurde (0 % klinisch niedrig in MINDACT, 17 % klinisch niedrig in RxPONDER) und in MINDACT der umfassendere DFS-Endpunkt verwendet wurde, der mehr Ereignisse (DCIS) umfasst als das in RxPONDER verwendete iDFS, wurde in allen Gruppen eine gleich gute 5-Jahres-Prognose beobachtet - ein Beweis für MammaPrints Fähigkeit, Patienten mit ähnlich günstigen Ergebnissen trotz unterschiedlichem Ausgangsrisiko zu identifizieren. Quelle [2]: Tolaney SM et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0 J Clin Oncol. 2021 May 18;39(24):2720–2731. doi: 10.1200/JCO.20.03613		
52.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 16 - Arztbrief (MINDACT) Zur Untermauerung der Ergebnisse der MINDACT-Studie und der damit verbundenen Möglichkeit zur Reduktion der Chemotherapie auf Grundlage von MammaPrint haben wir die internationale Studienleiterin (Prof. Dr. Martine Piccart) sowie die deutsche nationale Studienleiterin (Prof. Dr. Ulrike Nitz) um ihre fachliche Einschätzung gebeten.	Das eingereichte Schreiben der internationalen und nationalen Studienleitungen der MINDACT-Studie wird zur Kenntnis genommen. Für Expertenmeinungen u. ä. gilt grundsätzlich, dass diese für die Bewertung des G-BA nicht maßgeblich sein können (siehe Zeile 3).	nein

		Wir gehen davon aus, dass das vorgelegte Schreiben dieser angesehenen Experten das Vertrauen in den nachgewiesenen Wert von MammaPrint für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung stärken wird. Begründung Kommentar Nummer 16 - Arztbrief (MINDACT) Das Schreiben von Prof. Dr. Martine Piccart und Prof. Dr. Ulrike Nitz unterstützt die Position von Agendia bezüglich des fehlenden Chemotherapie-Nutzens für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung mit MammaPrint Low Risk und der Bedeutung des Endpunkts Gesamtüberleben. Das Schreiben wurde dem GBA von Agendia als Anhang (Anhang 3) zur Stellungnahme von Agendia übermittelt. Wir hoffen, dass diese Art der Weitergabe des Schreibens vom GBA im Rahmen der Stellungnahmefrist akzeptiert wird.		
53.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 17 - Arztbrief (BIG) Zur weiteren Untermauerung der Ergebnisse der MINDACT-Studie und der durch MammaPrint unterstützten Deeskalation der Chemotherapie haben wir auch den Präsidenten der Breast International Group (BIG) gegen Brustkrebs – Prof. Dr. Hans Wildiers – um seine Einschätzung gebeten. Dies ist insofern besonders relevant, als die MINDACT-Studie eine gemeinsame Studie von EORTC und BIG war. Wir gehen davon aus, dass das vorgelegte Schreiben dieses geschätzten Experten Vertrauen in den nachgewiesenen Wert von MammaPrint für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung schaffen wird. Begründung Kommentar Nummer 17 - Arztbrief (BIG)	Siehe Zeile 42	nein

		Das Schreiben von Prof. Dr. Hans Wildiers unterstreicht die Position von Agendia bezüglich des fehlenden Chemotherapie-Nutzens für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung mit MammaPrint Low Risk und die Bedeutung des Endpunkts Gesamtüberleben. Das Schreiben wurde dem GBA von Agendia als Anhang (Anhang 4) zur Stellungnahme von Agendia übermittelt. Wir hoffen, dass diese Art der Weitergabe des Schreibens vom GBA im Rahmen der Stellungnahmefrist akzeptiert wird.		
54.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 18 - Stellungnahme der Autoren TAILORx, MINDACT und RxPONDER Die vom GBA gezogene Schlussfolgerung auf Grundlage der einseitigen Analyse durch das IQWiG weicht von der Einschätzung der leitenden Studienautoren der drei maßgeblichen randomisierten Studien – MINDACT, TAILORx und RxPONDER – ab. Diese kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX in der Lage sind, eine sichere Deeskalation der Chemotherapie bei postmenopausalen Frauen mit bis zu drei positiven Lymphknoten zu unterstützen. Wir bitten den GBA daher respektvoll, in seiner Entscheidungsfindung auch die Perspektive jener medizinischen Fachpersonen zu berücksichtigen, die direkt an der Planung und Durchführung der drei genannten randomisierten kontrollierten Studien beteiligt waren. Begründung Kommentar Nummer 18 - Stellungnahme der Autoren TAILORx, MINDACT und RxPONDER Wie in einem gemeinsamen Editorial der Studienleiter von MINDACT (Dr. Piccart), RxPONDER (Dr. Kalinsky) und TAILORx (Dr. Sparano) zusammengefasst wurde:	Siehe Zeile 42	nein

		" Eine sichere Einsparung von Chemotherapie wurde – über drei große prospektive, auf Präzisionsmedizin basierende klinische Studien hinweg – für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, hohem klinischen Risiko (bis zu drei positive Lymphknoten) und niedrigem genomischen Risiko nachgewiesen, belegt durch einen Oncotype DX Recurrence Score <26 oder eine ‚Low Risk‘ MammaPrint-Signatur." Quelle [3]: Piccart MJ, Kalinsky K, Gray R, Barlow E, Poncet C, Cardoso F, Winer E, Sparano J. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. Leitartikel Annals of Oncology https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.804		
55.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 19 - Erstattungsentscheidungen in Nachbarländern Zur weiteren Orientierung: Im Jahr 2023 wurde MammaPrint in zwei europäischen Nachbarländern auf Basis der MINDACT-Daten positiv für die Erstattung bewertet. In beiden Fällen war die Randomisierung „Chemotherapie vs. keine Chemotherapie“ – insbesondere die Analyse des absoluten Nutzens und der relativen Risikoreduktion (bzw. deren Ausbleiben) mit Fokus auf das Gesamtüberleben – ausschlaggebend für die positive Erstattungsentscheidung. Begründung Kommentar Nummer 19 - Erstattungsentscheidungen in Nachbarländern Belgien: Nach einem erfolgreichen Pilotprogramm werden MammaPrint und Oncotype DX in Belgien ab dem 1. Januar 2023 dauerhaft erstattet, und es besteht Zugang zu beiden Tests für Frauen nach der Menopause mit HR+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. (Link, [4]) Die Niederlande: Angekündigt am 30. Oktober 2023, mit rückwirkender Wirkung seit dem 28. Juni 2022 in den Niederlanden. Damit besteht Zugang für MammaPrint	Die Hinweise auf Erstattungsentscheidungen in Belgien und den Niederlanden werden zur Kenntnis genommen. Für internationale Entscheidungen gilt grundsätzlich, dass diese für die Bewertung des G-BA nicht maßgeblich sein können, insofern diese nicht in einem z. B. EU-weit verbindlichen Verfahren getroffen wurden.	nein

		und Oncotype DX für Frauen nach der Menopause mit HR+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. (Link , [5])		
56.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 20 - AGO Leitlinien Die Schlussfolgerung des GBA, die auf der einseitigen Analyse des IQWiG basiert, weicht auch von den Empfehlungen der deutschen AGO-Leitlinien ab. Diese sprechen sowohl für MammaPrint als auch für Oncotype DX eine gleichwertige Empfehlung mit identischer Evidenzstufe zur sicheren Deeskalation der Chemotherapie bei Frauen mit bis zu drei positiven Lymphknoten aus. Wir bitten den GBA daher respektvoll, auch die in den deutschen Fachgesellschaften vertretene ärztliche Perspektive in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Begründung Kommentar Nummer 20 - AGO Leitlinien Wie in der abgebildeten Übersicht aus den AGO-Leitlinien zu prognostischen und prädiktiven Faktoren (Version 2024.1D) zu erkennen ist, werden sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX mit derselben Evidenzstufe und demselben Empfehlungsgrad sowohl für Patientinnen mit nodal-negativer als auch nodal-positiver Erkrankung empfohlen [6]. MammaPrint: • Evidenzgrad 1B • Grad A • AGO + Oncotype DX: • Evidenzgrad 1B • Grad A • AGO +	Die Bezugnahme auf die aktuellen Empfehlungen der AGO-Leitlinien (Version 2024.1D) wird zur Kenntnis genommen. Zur Kommentierung siehe Zeile 3	nein

57.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 21 - Zusammenfassender Kommentar Zusammenfassend ist Agendia nicht mit dem aktuellen Beschlussentwurf des GBA einverstanden, der MammaPrint derzeit nicht für den Einsatz bei Frauen mit frühem Brustkrebs und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten empfiehlt. Agendia ist der festen Überzeugung, dass MammaPrint für diese Patientinnengruppe empfohlen werden sollte und dass die vorliegenden Daten diese Empfehlung eindeutig stützen. Die vollständige Stellungnahme von Agendia zielt auf den Änderungsvorschlag ab, dass in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) die Nummer 30 "Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung" MammaPrint in § 2 Absatz 2 als einer der Tests aufgenommen wird, die bei Patientinnen nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom eingesetzt werden können. Die verschiedenen Aspekte unserer Argumentation wurden in den vorherigen Kommentaren im Einzelnen dargelegt und belegen diesen Änderungsvorschlag eindeutig. Begründung Kommentar Nummer 21 - Zusammenfassender Kommentar Wir sind der Meinung, dass der IQWiG-Bericht einen einzelnen Datenpunkt überbewertet hat, obwohl zahlreiche weitere Daten gemeinsam darauf hindeuten, dass kein klinisch bedeutsamer Nutzen einer Chemotherapie besteht. Dies zeigt sich insbesondere daran, dass in den Tragenden Gründen keinerlei Bezug genommen wird auf:	Die zusammenfassende Stellungnahme von Agendia wird zur Kenntnis genommen. Zur Kommentierung siehe Zeilen 24, 38, 41, 44, 47, 48, 49, 50	nein

		1) Alle Beobachtungen in der HR+HER2-N1-Gruppe in MINDACT bezüglich eines minimalen Chemotherapie-Nutzens sind statistisch nicht signifikant. 2) Der DFS-Unterschied ist zu allen anderen Zeitpunkten durchgängig geringer als zu dem 8-Jahres-Zeitpunkt, der ausschließlich vom IQWiG bewertet wird. 3) Das Hazard Ratio für das DFS beträgt fast 1 (HR: 1,06), was bedeutet, dass es über die gesamte Nachbeobachtungszeit keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. 4) Der geringe Unterschied im DFS führt nicht zu einem Vorteil beim Gesamtüberleben (OS), dem wohl wichtigeren Endpunkt zur Bestimmung des Chemotherapienutzens 5) Der geringe Unterschied, der in allen Altersgruppen beobachtet wurde, wird noch geringer, wenn man sich auf die Untergruppe der Postmenopausalen (Surrogat, Alter >50) konzentriert. All diese Punkte wurden in den vorangegangenen Kommentaren ausführlich dargestellt.		
58.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Risiko der indikationsunabhängigen Monopolisierung, Abhängigkeit von Drittstaaten, Ausschluss valider Alternativen aus der Versorgungslandschaft Die Bevorzugung eines Genexpressionstests bei der Erstattung kann zu einem Monopol führen, valide europäische Alternativen verdrängen und widerspricht den Zielen der EU zur Stärkung der Autonomie in der Gesundheitsversorgung und Unabhängigkeit von Drittstaaten. Begründung Eine selektive Erstattungsregelung, die ausschließlich einen bestimmten Genexpressionstest für nodal-positive Patientinnen vorsieht, birgt das Risiko einer faktischen Monopolisierung. Im klinischen Alltag wird in der Regel ein einheitlicher	Die Anmerkung zur Verfügbarkeit unterschiedlicher Tests werden zu Kenntnis genommen. Zur Kommentierung siehe Zeile 23.	nein

		Test für alle geeigneten Patientinnen eingesetzt. Die vorgeschlagene Regelung könnte dazu führen, dass alternative, ebenfalls valide Tests gänzlich aus dem Versorgungsgeschehen verdrängt werden, auch für postmenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Ein ähnlicher Effekt wurde bereits in Frankreich beobachtet, wo nach Anpassung der Empfehlungen durch die französische Gesundheitsbehörde (HAS) ein bestimmter Test auch zunehmend in anderen Indikationen eingesetzt wurde, obwohl dort weiterhin alle verfügbaren Tests empfohlen wurden (Lejeune 2022). Die Europäische Union arbeitet intensiv an der strategischen Autonomie Europas, insbesondere bei der Sicherstellung der Gesundheitsversorgung mit Arzneimitteln und Medizinprodukten (Bayerlein 2023). Initiativen hierfür sind unter anderem der Critical Medicines Act (European Commission 2025a) zur Reduktion der Abhängigkeit von Drittstaaten, Förderprogramme wie EU4Health (European Commission 2021) und InvestEU (European Commission 2025b) sowie die EU-Behörde für die Krisenvorsorge und -reaktion bei gesundheitlichen Notlagen (HERA), zur Identifikation kritischer Abhängigkeiten. Aktuelle geopolitische Unsicherheiten unterstreichen die Dringlichkeit der Schaffung europäischer Autonomie. Vor diesem Hintergrund ist es mindestens kontrovers, ein faktisches Monopol für einen Genexpressionstest zu schaffen, der ausschließlich in den USA produziert wird und importiert werden muss, während in Europa produzierende Hersteller in der Entscheidung nicht berücksichtigt werden.		
59.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Validierte dezentrale Testung sichert Versorgung – zentrale Testung birgt Risiken für die Versorgungssicherheit Der etablierte Standard einer Validierung der dezentralen Testung in Deutschland sollte für alle Genexpressionstests eingehalten werden.	Siehe Zeile 23	nein

		Die Beschränkung auf ein einziges akkreditiertes Labor in Deutschland für alle nodal-positiven Patientinnen lässt Kapazitätsengpässe und erhebliche Risiken für die Versorgungssicherheit befürchten. Begründung Die dezentrale Durchführung von Genexpressionstests wie EndoPredict® in zertifizierten Laboren innerhalb Deutschlands gewährleistet eine hohe Versorgungssicherheit und regionale Verfügbarkeit. Die Validität der lokalen Testdurchführung wurde durch Ringversuche bestätigt (Kronenwett 2012, Denkert 2012, Lehmann-Che 2018). Im Gegensatz dazu erfolgt die Durchführung des Oncotype DX® Tests ausschließlich in einem akkreditierten Labor in Deutschland (Exact Sciences 2022). Die RxPONDER-Studie, die dem aktuellen Beschlussentwurf zugrunde liegt, basiert auf Testungen, die ausschließlich in einem US-Zentrallabor durchgeführt wurden. Der etablierte Standard in Deutschland ist, dass die dezentrale Testung (=Testung außerhalb des Zentrallabors, bspw. in den USA) validiert werden muss. Wir fragen uns, warum die Validität der Testung in Deutschland bei der Bewertung von Oncotype DX® bisher keine Berücksichtigung gefunden hat, obwohl diese für die Versorgungsrealität entscheidend ist. Mit Blick auf die Indikationsausweitung für Oncotype DX® im vorliegenden Beschlussentwurf, sowie der Anwendung ausschließlich dieses Tests in der erweiterten Patientinnengruppe der nodal-positiven Patientinnen, besteht die Gefahr von Kapazitätsengpässen. Die Versorgung dieser Patientinnen auf ein einzelnes Labor zu stützen, birgt ein enormes Risiko für die Versorgungssicherheit: Systemfehler, Materialengpässe, mögliche digitale Sicherheitslücken und weitere unplanbare Ereignisse können die Versorgung erheblich beeinträchtigen.		
60.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

	Grenzen eines reinen RCT-Ansatzes: Die Notwendigkeit international anerkannter Evidenzstandards Das IQWiG fokussiert in seinen Berichten einseitig auf RCTs und lässt prospektiv-retrospektive Studien, die international als valide Evidenzquelle anerkannt sind außen vor. Die Methodik von Simon et al. (2009), die solche Studien als Evidenzgrad IB einstuft, wird auch in Leitlinien berücksichtigt. Aufgrund der klaren Risikodifferenzierung durch den EPclin in hoch- und niedrig-Risiko besteht bei diesem Test keine klinische Unsicherheit, die eine ethisch vertretbare Randomisierung im Rahmen einer RCT gerechtfertigt hätte. Die Wirksamkeit wurde in mehreren prospektiv-retrospektiven Studien bestätigt. Eine Neubewertung der Biomarkertests unter Berücksichtigung dieser Evidenz ist notwendig, um patientenzentrierte und wissenschaftlich fundierte Entscheidungen zu ermöglichen. Begründung Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gelten als Goldstandard für die Bewertung therapeutischer Interventionen. Jedoch sind sie bei der Evaluation prognostischer und prädiktiver Biomarker, insbesondere im Bereich der personalisierten Medizin, nur bedingt geeignet. Ihre strengen Einschlusskriterien, die kontrollierte Studienumgebung, sowie der Fokus auf Durchschnittseffekte erschweren die Übertragbarkeit auf die heterogene Versorgungsrealität. Die in den Abschlussberichten D23 01A und D23 01B des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) getroffene Fokussierung auf RCTs lässt international anerkannte Evidenzquellen wie prospektiv retrospektive Validierungsstudien unberücksichtigt. Diese Evidenz wurde bereits in der G-BA-Entscheidung 2020 sowie von international renommierten Bewertungseinrichtungen wie dem National Institute for Health and Care Excellence, UK (NICE 2024) sowie in zahlreichen Leitlinien anerkannt.	Der G-BA bewertet den patientenrelevanten Nutzen der Tests in diesem Fall fokussiert mit Hilfe randomisierter Studien und nur unter bestimmten Bedingungen sind hier prognostische Studien ebenfalls relevant (vgl. Nr. 2). Im Rahmen der Beratungen wurde berücksichtigt, dass die Übertragung auf andere Tests auf Basis einer vergleichbaren prognostischen Aussagekraft in früheren Bewertungen des G-BA vorgenommen wurde, wenn für mindestens einen der Test auf der Basis von randomisierten Studien ein Nutzen anerkannt wurde. Da vergleichbare prognostische Ergebnisse für nodal-positive Patientinnen nicht vorliegen und sich die Ergebnisse der randomisierten Studien in Bezug auf unterschiedliche Tests qualitativ unterscheiden (s. Nr. 28), ist	

	Die Methodik von Simon et al. (2009) bietet eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für die Evaluierung von Biomarkern und erkennt neben RCTs prospektiv-retrospektive Analysen mit Replikation der Ergebnisse als Level IB Evidenz an. Auch nationale und internationale Leitlinien tragen dieser Evidenzlage Rechnung und berücksichtigen in ihren Empfehlungen den von Simon et al. (2009) vorgeschlagenen Evidenzgrad, der bis heute Anwendung in der Onkologie findet (AGO 2024, NCCN 2025, Loibl 2024). Ein zentrales Kriterium ist hierbei die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse – ein Kriterium, das für EndoPredict® in mehreren Studien konsistent bestätigt wurde. Die ausschließliche Fokussierung auf RCTs erkennt auch, dass es ethisch problematisch sein kann, RCTs durchzuführen und Patientinnen bewusst einer potenziell nicht notwendigen Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen auszusetzen oder umgekehrt Patientinnen eine notwendige Chemotherapie zu verwehren. In Abstimmung mit der deutschen S3 Leitlinien-Kommission hatte das IQWiG 2017 randomisierte Therapiestudien als ethisch vertretbar angesehen, wo weiterhin Unsicherheit über das beste Vorgehen in Bezug auf Chemotherapie besteht. Diese Unsicherheit liegt bei Genexpressionstests vor, die eine intermediäre Risikogruppe ausweisen. EndoPredict® weist eine solche intermediäre Risikogruppe bewusst nicht auf, weshalb keine Unsicherheit über das beste Vorgehen besteht und eine Randomisierung daher ethisch nicht vertretbar ist. In Anlehnung an die ethischen Erwägungen der S3-Leitlinie und auch des IQWiG, wonach randomisierte Therapiestudien dort ethisch bedenklich sind, wo bereits eine evidenzbasierte Prognose ohne wesentliche Unsicherheit vorliegt, wurde für Endopredict keine randomisierte Studie initiiert. Diese Entscheidung stützt sich auf die konsistente Trennschärfe des EPclin Scores sowie auf das niedrige Risiko in der Niedrigrisikogruppe. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Jahr 2020 eine Bewertung der verfügbaren biomarkerbasierten Tests vorgenommen, wobei er die Ergebnisse der prospektiv-randomisierten TAILORx Studie (Sparano 2018) als zentrale Grundlage	eine Übertragbarkeit auf die aktuelle Fragestellung nicht gegeben. Die Aussage, dass die Durchführung von RCT zu den Tests ethisch unzulässig sei, wird durch die Tatsache, dass solche vorliegen nicht bestätigt. Die randomisierte RxPONDER-Studie hat nach Bewertung des IQWiG gezeigt, dass ein Nutzen des Tests für postmenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten anerkannt werden kann, nicht jedoch bei prämenopausalen Patientinnen. Dieser Bewertung hat sich der G-BA angeschlossen.	

	herangezogen hat. Dabei hat der G-BA die Erkenntnisse aus TAILORx in Relation zu den Ergebnissen aus prospektiv-retrospektiven Studien eingeordnet und die Methodik des Oncotype DX Breast Recurrence Score® als Referenzansatz zugelassen. Das primäre Ziel der nun vom IQWiG bewerteten RxPONDER-Studie (Kalinsky 2021) konnte über den bislang analysierten Zeitraum von fünf Jahren nicht erreicht werden. Die RxPONDER-Studie konnte weder den angenommenen prädiktiven Zusammenhang zwischen Recurrence Score und Chemotherapie-Nutzen noch den prospektiven absoluten Nutzen einer Chemotherapie in einer bestimmten Gruppe (0-13 oder 14-25) nachweisen. Obwohl prämenopausale Frauen insgesamt signifikant von einer Chemotherapie profitierten, zeigte sich dieser Effekt unabhängig vom RS. Bei postmenopausalen Frauen wurde kein signifikanter Chemotherapie-Nutzen beobachtet. Aufgrund des fehlenden Interaktionseffekts und der nicht nachgewiesenen prädiktiven Relevanz des RS ist es kritisch, Therapieentscheidungen bei nodal-positiven Patientinnen ausschließlich auf Basis dieser RCT-Daten zu treffen. Darüber hinaus wurden Patientinnen mit einem RS über 25 nicht randomisiert, sodass für diese Gruppe keine vergleichende Auswertung des Chemotherapie-Nutzens vorgenommen wurde. Zur Gewährleistung einer hohen Zuverlässigkeit unserer Studienergebnisse und zur Minimierung von Verzerrungen folgten wir für EndoPredict® dem Ansatz von Simon et al. (2009), der international von Leitlinienkommissionen anerkannt ist – und auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier 7.0 (IQWiG 2023) im Abschnitt 3.5 berücksichtigt wird: 1. Alle drei prognostischen Studien zu EndoPredict® – ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC (Filipits 2011, Sestak 2018, Filipits, 2019, Buus 2016) – basieren auf Proben aus prospektiven, gut charakterisierten Phase-III-Studien.		

		2. Die in die Biomarkeranalysen eingeschlossenen Patientinnen weisen klinische Merkmale auf, die mit jenen der Gesamtpopulation der jeweiligen Studien vergleichbar sind. 3. Alle Studien verfügen über eine ausreichende statistische Power, um klinisch relevante Endpunkte zu erreichen. Wir halten eine Neubewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten unter angemessener Berücksichtigung der prospektiv-retrospektiven Evidenzlage sowie von Real-World-Daten für angezeigt. Eine solche Vorgehensweise steht im Einklang mit regulatorischen Standards (FDA, EMA), welche prospektiv-retrospektive Studien bei ethisch nicht vertretbaren RCTs als valide Grundlage anerkennen.		
61.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Prädiktive vs. Prognostische Biomarker in nodal-positiven Patientinnen Die RxPonder-Studie zeigte keinen prädiktiven Nutzen des Rezidiv-Scores (RS) für das Ansprechen auf Chemotherapie bei nodal-positiven, postmenopausalen Patientinnen. Da somit alle vier Tests prognostische Aussagekraft haben, sollten alle Tests einheitlich bewertet werden. Begründung Prädiktive Biomarker sind per Definition Merkmale, die vorhersagen, wie ein Patient auf eine bestimmte Therapie anspricht (Bonneau 2015). Die RxPonder-Studie wurde konzipiert, um den chemoprädiktiven Wert des Rezidiv-Scores (RS) bei klinisch intermediären, nodal-positiven Patientinnen nachzuweisen. In dieser Studie konnte weder ein prospektiver absoluter Chemotherapievorteil noch ein relativer Chemotherapievorteil in Abhängigkeit von einem höheren RS über das gesamte Studienkollektiv gezeigt werden, so dass auch Oncotype DX® nur prognostischen Wert hat.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die randomisierte RxPONDER-Studie hat nach Bewertung des IQWiG gezeigt, dass ein Nutzen des untersuchten Tests für postmenopausale Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten anerkannt werden kann, nicht jedoch bei prämenopausalen Patientinnen. Dies beruht darauf, dass prämenopausale Patientinnen den Ergebnissen zu Folge einen	nein

		Somit kann keiner der evaluierten Tests einen prospektiven prädiktiven Effekt für das Ansprechen einer Chemotherapie in nodal-positiven Patientinnen nach Eintritt der Menopause nachweisen. Im Gegensatz dazu haben alle vier in Deutschland verfügbaren Tests einen prognostischen Wert in der Identifizierung von Niedrig-Risiko Patientinnen, bei denen ein Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie möglich ist. Vor dem Hintergrund der Studienergebnisse, sowie der in den Tragenden Gründen des G-BA und der Bewertung durch das IQWiG dokumentierten Unsicherheiten hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft der RxPonder-Studie sehen wir die Notwendigkeit, die prognostische Aussagekraft aller Genexpressionstests gleich zu bewerten.	höchstens irrelevanten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie aufweisen (als Nichtunterlegenheit der lediglich antihormonellen Therapie), wenn der Test eine günstige Risikoprognose zeigt. Damit ist der Test hier als handlungsleitend und somit prädiktiv zu werten. Das zu erwartenden Ausmaß des Nutzens der adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen ist jedoch gegeben, sodass die Testung in dieser Gruppe nicht erfolgen soll. Dieser Bewertung des IQWiG hat sich der G-BA angeschlossen.	
62.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Validität prospektiv-retrospektiver Studien Prospektiv-retrospektive Studien sind ein anerkanntes und methodisch solides Verfahren zur Bewertung von Biomarkern, auch von Leitlinien und dem G-BA akzeptiert. Sie liefern wichtige Evidenz zur klinischen Relevanz. Auch für den positiv bewerteten Test ist ein Teil der Evidenz nur prospektiv-retrospektiv erhoben. Begründung Die prospektiv-retrospektiven Studien zu EndoPredict® (ABCSG-6, ABCSG-8, TransATAC) (Filipits 2011, Sestak 2018) erfüllen die methodischen Standards nach	Die Stellungnahme zur Bedeutung prognostischer Studien wird zur Kenntnis genommen. In Bezug auf die Bedeutung prognostischer Studien (bzw. retrospektiv-prospektiver Studien) auch im Hinblick auf bereits durch	nein

		Simon et al. (2009) und wurden von internationalen Leitlinien (z. B. ESMO, NCCN) sowie im G-BA-Beschluss 2020 anerkannt. Sie zeigen konsistent, dass der EPclin-Score eine valide Risikostratifizierung auch für nodal-positive Patientinnen ermöglicht. EndoPredict® weist eine vergleichbare prognostische Leistung wie der in der RxPONDER-RCT untersuchte Biomarker auf. In der Niedrigrisikogruppe lag das 5-Jahres-Risiko für Fernrezidive unter alleiniger endokriner Therapie in ähnlicher Größenordnung. Darüber hinaus zeigen 10-Jahres-Daten zu Endopredict®, dass das Fernrezidivrisiko in dieser Gruppe unter 10 % bleibt – einem international anerkannten Schwellenwert für Niedrigrisiko. Weitere Tests der zweiten Generation, etwa Prosigna®, bestätigen diese Langzeitprognosen innerhalb ihrer Niedrigrisikogruppe. Auch wenn der Anteil an Niedrigrisikopatientinnen unter den nodal-positiven Patientinnen geringer ist als unter nodal-negativen Patientinnen, belegen die Daten klar, dass ein Teil dieser Patientinnen auf Chemotherapie verzichten kann. Sestak et al. (2019) zeigten zudem, dass Patientinnen am EPclin-Cut-off einen absoluten Chemotherapie-Nutzen von 3 % haben. Der Score identifiziert damit gezielt Patientinnen, die von einer Chemotherapie profitieren – und vermeidet Übertherapie bei jenen ohne relevanten Nutzen. Zudem ist zu betonen, dass auch für Oncotype DX® in der Hochrisikogruppe keine RCTs vorliegen und die Bewertung dort ebenfalls auf prospektiv-retrospektiver Evidenz basiert. Eine selektive Anerkennung dieser Evidenz verzerrt die Bewertungsgrundlage.	den G-BA getroffene Beschlusses s. Nr. 60. Der Nachweis der Wirksamkeit bzw. des Nutzens der adjuvanten Chemotherapie selbst, insbesondere bei höherem Risiko ist keine relevante Frage, da hiervor bereits auszugehen ist. Es kommt entscheidend darauf an, eine Gruppe zuverlässig zu identifizieren, die einen solchen Nutzen nicht in relevantem Ausmaß erwarten kann. Für nodal-positiven Patientinnen liegen hierzu für EndoPredict® bislang nicht die erforderlichen Daten vor.	
63.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Bedeutung prospektiv-retrospektiver Studien für die Langzeitprognose Die berücksichtigten RCTs haben bisher nur Daten mit weniger als 10-Jahren Nachbeobachtung publiziert. Für ER+/HER2- Brustkrebs ist jedoch insbesondere das 10-Jahres-Risiko entscheidend. Diese Lücke kann durch prospektiv-retrospektive	Die Stellungnahme zu Beobachtungszeiträumen wird zur Kenntnis genommen.	nein

	Daten gefüllt werden. Für EndoPredict® liegen valide Langzeitdaten bis 15 Jahre vor, die eine zuverlässige Risikoeinschätzung auch bei nodal-positiven Patientinnen ermöglichen. Im Vergleich zeigt EndoPredict® zwischen fünf und zehn Jahren eine höhere prognostische Genauigkeit als Oncotype DX®. Es ist kritisch zu hinterfragen, warum die 8-Jahres-Auswertung der RxPONDER Studie nicht angefordert und berücksichtigt wurde. Begründung Für die Einschätzung der Langzeitprognose anhand von Biomarkern sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) derzeit nur eingeschränkt geeignet, da sie häufig auf einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als 10 Jahren begrenzt sind. Die Empfehlung zur Erstattung des Oncotype DX®-Tests für nodal-positive Patientinnen stützt sich auf die RxPONDER-Studie, deren veröffentlichte Daten bisher einen Zeitraum von fünf Jahren abdecken (Kalinsky 2021). Dies steht im Gegensatz zum etablierten klinischen Standard, der bei der Therapieentscheidung ein Fernmetastasierungsrisiko über einen Zeitraum von zehn Jahren berücksichtigt. Leitlinien und der G-BA definieren ein zehnjähriges Risiko unter 10 % als niedrig, bei dem auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann (S3-Leitlinie Brustkrebs 2023, G-BA Beschluss 2020). Für ER+/HER2- Brustkarzinome ist bekannt, dass das Risiko für späte Fernmetastasen bis zu über 20 Jahre nach Diagnosestellung besteht, wobei die Rezidivrate zwischen fünf und 15 Jahren höher ist als in den ersten fünf Jahren (Pan 2017). Die Relevanz von Langzeitdaten über einen Zeitraum von fünf Jahren hinaus zeigt sich auch anhand der Ergebnisse der MINDACT-Studie: Zwar lieferten die ursprünglich publizierten 5-Jahres-Daten eine ausreichende Grundlage für die Erstattungsfähigkeit von MammaPrint, doch werden die mittlerweile vorliegenden 8-Jahres-Daten nicht als ausreichend erachtet, um eine Kostenübernahme für nodal-positive Patientinnen zu rechtfertigen.	Die Einschätzung, dass in der vorliegenden Indikation möglichst langfristige Follow-up-Daten bedeutend sind, wird geteilt. Gleichwohl erachtet es der G-BA als vertretbar und angemessen, eine Bewertung unter Abschätzung der damit verbundenen Unsicherheiten auch mit Daten zu begründen, die einem kürzeren als einem idealen z. B. 15- oder 20-jährigen Beobachtungszeitraum entsprechen. Zudem sind Studiendaten nicht alleine aufgrund dieses Aspektes zu qualifizieren. Es erfolgten Anfragen des IQWiG an die Autoren. Da jedoch keine Daten zur Verfügung gestellt wurden (Ergebnisse zu allen UEs und SUEs) oder gar eine Antwort folgte (Klärung der Unstimmigkeiten in der	

		Im Gegensatz zu den limitierten Langzeitdaten aus RxPONDER wissen wir für EndoPredict® aus prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien mit Nachbeobachtungszeiträumen von bis zu 15 Jahren (Sestak 2019), dass EndoPredict® auch bei nodal-positiven Patientinnen eine Niedrigrisikogruppe mit Fernmetastasierungsraten unterhalb der klinisch relevanten 10 %-Schwelle zuverlässig identifiziert. In der kombinierten Analyse der ABCSG-6/8-Kohorten wiesen Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten und einem niedrigen EPclin-Score eine 10-Jahres-DRFR von 95,6 % auf (Filipits 2019). Auch für den Referenztest Oncotype DX® liegen prospektiv-retrospektive Daten mit längerer Nachbeobachtung vor. Hervorzuheben ist hier insbesondere eine vergleichende Analyse mehrerer Genexpressionstests im sogenannten Head-to-Head-Vergleich über einen Zeitraum von zehn Jahren. Diese vergleichende Analyse in der gleichen Kohorte zeigt, dass EndoPredict® insbesondere im Zeitraum von fünf bis zehn Jahren eine höhere prognostische Genauigkeit aufweist (Buus 2016). Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Ergebnis bei Oncotype DX® hatten in diesem Zeitraum ein höheres Risiko für Fernrezidive. Obwohl laut aktueller Literatur bereits Subanalysen der RxPonder-Daten zur Ethnizität mit einem Follow-up von acht Jahren existieren, wurden die Outcome Daten bislang nicht veröffentlicht. Im Sinne einer umfassenden Bewertung vermissen wir die Nachfrage durch das IQWiG und den G-BA nach den Daten des 8-Jahres Follow-ups- und die Berücksichtigung dieser.	Publikation). [Siehe IQWiG-Bericht D23-01, S. 73 Tab. 19], wurde von weiteren Anfragen bezüglich Subgruppenanalysen der RXPonder-Daten gemäß Ethnizität abgesehen.	
64.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Real-World-Evidenz (RWE): Prognostische Validität unter Alltagsbedingungen Real-World-Daten (RWE) zeigen den klinischen Nutzen von Genexpressionstests realistischer als RCTs, da sie die Versorgungspraxis besser abbilden. Internationale Leitlinien empfehlen diese Tests zur Therapieentscheidung bei ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs auch basierend auf RWE.	Die Stellungnahme zu Ergebnissen aus der Versorgung wird zur Kenntnis genommen. Die Nutzung von in der Versorgung erhobenen Daten („Real World Data“)	nein

	Studien bestätigen die hohe Prognosekraft von EndoPredict® auch im Alltag und belegen, dass der Test häufig zu einer Therapieanpassung – meist Deeskalation – führt. Diskrepanzen zwischen RWE und RCTs, wie bei Oncotype DX®, unterstreichen die Relevanz von RWE als Ergänzung zu randomisierten klinischen Studien. Begründung Real-World-Daten liefern wichtige Erkenntnisse über die prognostische Aussagekraft und den klinischen Nutzen von Biomarker-Tests. Zudem liefern Real-World-Daten wichtige Einsichten in den tatsächlichen Einsatz von Genexpressionstests in der klinischen Versorgung. Diese Daten spiegeln die klinische Realität oft besser wider als RCTs, die in der Regel strengere Einschlusskriterien haben und daher in ihrer Generalisierbarkeit eingeschränkt sein können (Booth 2023). Zusätzlich reflektieren Real-World-Daten aktuelle Leitlinienempfehlungen und etablierte Therapiestandards – insbesondere im Hinblick auf die Weiterentwicklung antihormoneller Therapiekonzepte. Darüber hinaus weist die Kombination von RWE und prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien ein geringeres Verzerrungspotenzial auf als RCTs (Makady 2017). Die zunehmende Relevanz von Real-World-Evidenz wird auch in der Fachwelt anerkannt und findet zunehmend Eingang in Diskussionen auf wissenschaftlichen Kongressen sowie in Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften (z. B. ASCO, ESMO, EMA). Basierend auf dieser Evidenz empfehlen internationalen Leitlinien den Einsatz von Genexpressionstests wie Oncotype DX®, MammaPrint® und EndoPredict®, um die Entscheidung über eine adjuvante endokrine Therapie und Chemotherapie bei Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs zu unterstützen – unabhängig davon, ob keine Lymphknotenbeteiligung vorliegt oder bis zu drei Lymphknoten betroffen sind (NCCN 2024). Die Real-World-Studie von Klein et al. (2024) mit einem medianen Follow-up von 8,2 Jahren zeigt, dass EndoPredict® auch im klinischen Alltag eine hohe	hängt u. a. von den mit Hilfe von diesen Daten realisierten Studiendesigns ab, insofern es sich hier zunächst um eine andere Methode der Datenerhebung handelt, als in klinischen Studien, bei denen die Daten zu Forschungszwecken kontrolliert erhoben werden. In Bezug auf die durch den STN angegebene Publikation Klein et al. 2024 ist anzumerken, dass es sich hierbei um eine (prospektiv-retrospektive) Prognosestudie handelt. Die Ergebnisse zeigen ein DFS von 95,3 [95%-KI 92,6-98,0] – bereits nach 5 Jahren - wenn durch den EPclin-Test ein geringes Risiko angezeigt und demzufolge auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet wurde. Eine Vergleichsgruppe ist hier nicht vorhanden. Das Rezidivrisiko liegt hier	

	prognostische und prädiktive Aussagekraft besitzt und bestätigt die prospektiv-retrospektive Validierung. Patientinnen mit einem EndoPredict® Niedrigrisiko wiesen eine 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate von 95,3 % auf. Diese Daten unterstreichen die klinische Relevanz von EndoPredict® jenseits kontrollierter Studenumgebungen. Zudem konnte gezeigt werden, dass der von EndoPredict® vorhergesagte Nutzen einer Chemotherapie auch im Versorgungsalltag nachweisbar ist und vergleichbar mit Ergebnissen früherer prospektiv-retrospektiver Studien zur Validierung des Chemotherapie-Nutzens ist. Eine weitere Register-Studie der Charité bestätigt ebenfalls die Validierungsdaten, die finale Vollpublikation der Studie ist jedoch noch ausstehend. Solche Real-World-Daten bestätigen prägnant die konsistenten Ergebnisse aller bisherigen prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien zu EndoPredict®. Im Gegensatz dazu legt eine umfassende Real-World-Analyse zu Oncotype DX® nahe, dass postmenopausale Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten und einem Recurrence Score zwischen 20 und 25 von einem potenziellen Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie profitieren könnten (Stabellini 2023). Die randomisierte RxPONDER-Studie hingegen zeigt, dass diese Patientinnengruppe keinen signifikanten Nutzen durch eine zusätzliche Chemotherapie erzielte. Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus randomisierten klinischen Studien und Real-World-Daten verdeutlicht, dass RCTs aufgrund ihrer engen Einschlusskriterien und kontrollierten Studiensettings nicht die gesamte Heterogenität der klinischen Realität abbilden. Daher sollte in der Bewertung stets auch Real-World-Evidenz berücksichtigt werden. Real-World-Daten liefern zudem wichtige Informationen zum klinischen Nutzen. In mehreren prospektiv durchgeführten Analysen zur Versorgungsrealität wurde gezeigt, dass der Einsatz von EndoPredict® die Therapieentscheidung in einem erheblichen Maß beeinflusst und zu einer stärker individualisierten Behandlung beiträgt. In Studien mit insgesamt 1.244 Patientinnen wurde die Therapieempfehlung bei 19 % bis 43 % der Patientinnen auf Basis des EndoPredict®-Ergebnisses angepasst. Dabei erfolgte die Änderung in der Mehrzahl der Fälle in	demnach über der Schwelle, für die sicher angenommen werden kann, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht mit Verbesserungen verbunden gewesen wäre. Die Publikation von Stabellini et al. 2023 untersucht eine ganze Reihe von Einflussfaktoren auf das OS bei nodal-positiven (1 bis 3 befallene Lymphknoten). Sie bestätigt im wesentlichen, dass die Chemotherapie in vielen Konstellationen hier zu einer Verbesserung führt und enthält Anhaltspunkte, die generell zur Vorsicht beim Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie raten lassen. Es sei auch darauf verwiesen, dass der G-BA davon ausgeht, dass nur in Zweifelsfällen ein biomarkerbasierter Test eingesetzt werden sollte. Daten zum DFS waren allerdings in der „Real World“-Datenquelle nicht	

		Richtung einer Deeskalation der systemischen Therapie (Müller 2013, Ettl 2017, Penault-Llorca 2020, Villarreal-Garza 2020, Dinh 2022).	verfügbar, was hier als gravierende Limitation anzusehen ist. Die Ergebnisse werden durch den G-BA als nicht hinreichend gesehen, um die Ergebnisse der RxPONDER-Studie in einem entscheidenden Maße zu entkräften.	
65.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Vergleichbarkeit prognostischer Genexpressionstests Trotz der unterschiedlichen Signaturen liefern Genexpressionstests vergleichbare Prognoseergebnisse. EndoPredict® bietet durch EPclin eine besonders präzise Langzeitprognose unabhängig vom Nodalstatus. Eine ungleiche Berücksichtigung und Bewertung von gleichwertiger Evidenz – etwa zugunsten von Oncotype DX® – ist wissenschaftlich nicht gerechtfertigt. Begründung Die Vergleichbarkeit verschiedener Genexpressionstests zur Prognose des Rückfallrisikos bei Brustkrebs wurde unter anderem in der Studie von Sestak et al. (2018) untersucht. In dieser Analyse wurden sechs kommerziell verfügbare Tests miteinander verglichen. Trotz der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gen-Signaturen und der eingesetzten Algorithmen zeigte sich eine vergleichbare prognostische Aussagekraft über alle Tests hinweg. Die Studie belegt somit, dass unterschiedliche molekulare Verfahren – bei gleicher klinischer Zielsetzung – zu vergleichbaren, klinisch verwertbaren Ergebnissen führen können. EndoPredict® bietet durch die Kombination molekularer und klinisch-pathologischer Parameter (EPclin) eine präzisere Langzeitprognose als der	Die Stellungnahme zur Vergleichbarkeit der Tests wird zur Kenntnis genommen. Eine grundsätzliche Gleichsetzung von randomisierten und prognostischen Ergebnissen ist nicht sachgerecht (s. Nr. 2). Die vorliegenden Bewertungsergebnisse zeigen, dass qualitative Unterschiede zwischen den Tests bestehen (s. Nr. 28) und der G-BA daher auch keine Übertragung von Ergebnissen zwischen Tests möglich ist (s. Nr. 70).	nein

		molekulare Score allein, insbesondere auch für späte Rückfälle. Im Gegensatz dazu weist Oncotype DX® im kommerziellen Report nur den genomischen Recurrence Score (RS) aus. Zwar existiert mit RSclin ein Modell zur Kombination mit klinischen Variablen (Sparano 2021, Sparano 2024), dieses ist jedoch kein Bestandteil des offiziellen Testergebnisses. Eine selektive Anerkennung von prospektiv-retrospektiver Evidenz – z. B. bei RSclin – für das RCT-validierte Verfahren, bei gleichzeitiger Nichtanerkennung methodisch gleichwertiger Daten bei EndoPredict®, ist aus unserer Sicht wissenschaftlich nicht gerechtfertigt. Der G-BA hat 2020 anerkannt, dass prospektiv-retrospektive Studien valide sein können, wenn sie zeigen, dass auf Chemotherapie bei Niedrigrisikopatientinnen sicher verzichtet werden kann. Vor diesem Hintergrund fordern wir eine gleichwertige Bewertung evidenzbasierter Verfahren erfolgen – unabhängig von deren formaler RCT-Basis.	In der Publikation Sestak et al. 2018 werden, wie auch in den Aussagen des STN, sowohl teilweise Ähnlichkeiten und teilweise Unterschiede in der prognostischen Aussagekraft der Tests deutlich. Ergänzend sei angemerkt, dass in der Publikation für die in der vorliegenden Bewertung bedeutende Gruppe der Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung (1 bis 3 betroffene Lymphknoten) die Datenlage als sehr begrenzt gesehen wurde. Auch durch das IQWiG wurden in der aktuellen Bewertung keine relevanten Prognosestudien gefunden.	
66.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Der EPclin-Score im Rahmen eines RCT bei nodal-positiven Patientinnen Die randomisierte UNIRAD-Studie bestätigt den EPclin-Score von EndoPredict® als unabhängigen prognostischen Marker bei nodal-positivem Brustkrebs. Die Ergebnisse stützen die bereits durch frühere Studien belegte Validität von EndoPredict®.	Der Hinweis auf die Publikation in Bezug zur UNIRAD-Studie wird zur Kenntnis genommen. Die berichteten Ergebnisse wurden von IQWiG detailliert gewürdigt (s.	nein

		Begründung Auch für EndoPredict® liegen Ergebnisse aus einer prospektiven, randomisierten Studie bei nodal-positiven Patientinnen vor. Die multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie UNIRAD (Penault-Llorca 2024) untersuchte den prädiktiv-prognostischen Stellenwert von EndoPredict® im Rahmen einer erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie nach Chemotherapie. Innerhalb dieses Studienkollektivs sollte die unabhängig-prognostische Aussagekraft des EPclin Score in einer multivariaten Analyse evaluiert werden. Die Ergebnisse zeigten, dass der EPclin-Score auch bei klinisch als Hochrisiko eingestuften Patientinnen eine signifikante Differenzierung zwischen Patientinnen mit niedrigem und hohem Fernmetastasierungsrisiko ermöglicht. Die 5-Jahres-DMFS (distance metastasis-free survival) lag in der EPclin-Niedrigrisikogruppe bei 100 %, während Patientinnen mit hohem Risiko nur eine DMFS von 94 % erreichten. Die Analyse bestätigte, dass der EPclin-Score ein unabhängiger prognostischer Marker ist (HR 1,52; p = 0,0141) (Penault-Llorca 2024). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Erkenntnissen aus den prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien. So wurde die prognostische Trennschärfe des EPclin-Scores bereits in der GEICAM-9906-Studie bei nodal-positiven, Patientinnen mit Chemotherapie gezeigt. Dort identifizierte der Score eine Niedrigrisikogruppe mit einer 10-Jahres-Fernmetastasenfreiheit von 100 %, verglichen mit 72 % in der Hochrisikogruppe (HR 4,8; 95 %-KI: 2,5–9,5; p < 0,0001) (Martin 2014). Die Ergebnisse aus UNIRAD stellen somit eine zusätzliche prospektive Evidenzquelle dar, welche die bereits zuvor etablierte prognostische Validität von EndoPredict® bei nodal-positiven Patientinnen unabhängig bestätigt.	Abschlussbericht, S. 115 f.). Der G-BA schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass aus den Ergebnissen kein Nutzen für den hier verwendeten Test abgeleitet werden kann.	
67.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Verhinderung von Innovation durch ausschließliche Fokussierung auf RCTs	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die grundlegende Bedeutung innovativer	nein

		EndoPredict® kombiniert von Beginn an genomische und klinisch-pathologische Daten (EPclin) und zeigt dadurch eine höhere prognostische Genauigkeit als genomische Daten allein. Eine einseitige Fokussierung auf RCTs könnte sinnvolle Innovationen wie diese zum Nachteil der Patientenversorgung ungewollt behindern. Begründung Da EndoPredict® ein Test der zweiten Generation ist, wurden von Beginn an genomische und klinisch-pathologische Parameter in einem kombinierten Score (EPclin) validiert und die zusätzliche prognostische Genauigkeit mehrfach signifikant gezeigt (Filipits, 2011, Filipits 2019). Obwohl auch für Oncotype DX® entsprechende Daten (RSclin) sowohl für nodal-negative als auch nodal-positive Patientinnen vorliegen (Sparano 2021, Sparano 2024), wurden diese nicht in das offiziell verfügbare Testergebnis integriert, sondern lediglich als Online-Tool bereitgestellt. Die Daten wurden prospektiv-retrospektiv erhoben, so dass eine Integration dieser Daten in das finale Testergebnis potenziell als Widerspruch zur RCT-basierten Argumentation interpretiert wird. Eine rein auf RCTs fokussierte Evidenzbasis könnte somit ungewollt Innovationen behindern, die für die Patientinnenversorgung von großem Nutzen wären.	Konzepte wird ausdrücklich anerkannt, es bedarf jedoch bei der Bewertung einer belastbaren Nutznachweisführung, die in der Regel durch RCTs gelingt (s. Nr. 2). Damit ist auch sichergestellt, dass nur Innovationen in der Versorgung zur Verfügung stehen, bei denen der hinreichende Beleg für einen Nutzen nachgewiesen wurde.	
Tragende Gründe: Wirtschaftlichkeit				
68.	Veracyte	Stellungnahme / Änderungsvorschlag 4.2 Wirtschaftlichkeit Es ist richtig, dass der G-BA (6) die Ergebnisse der Budget-Impact-Analyse von Lux et al. auch auf die anderen Tests gelten lässt, da die Einsparungen bei niedrigeren Preisen offensichtlich höher sind. Eine mögliche Verwendung von Prosigna würde das Risiko verringern, zu wenige Chemotherapien zu verschreiben. Aus Gründen der Versorgungssicherheit ist es wichtig, dass die Versorgung nicht von einem einzigen Pathologiezentrum abhängig ist. Außerdem	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Wirtschaftlichkeit ist sowohl aufgrund ggf. unterschiedlicher Kosten	nein

		ist es für den Patienten besser, wenn die Ärzte die Biomarker- Ergebnisse mit einem erfahrenen Pathologen in ihrer örtlichen Einrichtung besprechen können. Begründung Lux et al. postulieren kühn, dass „the assumption was made that the Oncotype DX® test accurately predicts chemotherapy benefit“. Hingegen stuft Prosigna weniger Patienten als ODx als niedrig/mittelschwer ein und führt daher im Vergleich zu ODx zu mehr Chemotherapie-Verschreibungen: “Using this approach for all tests (Supplementary Methods, available online), the proportion of tumors classified as low/intermediate risk was 82.1% (95% CI= 77.8% to 86.4%) for Oncotype DX, 72.0% (95% CI= 66.5% to 77.5%) for IHC4, 65.6% (95% CI= 60.1% to 70.9%) using Prosigna risk of recurrence score including proliferation and tumor size,” (15). Ärzte sollten die Möglichkeit haben, den geeigneten Test für den richtigen Patienten auszuwählen. Wenn aber nur das teuerste Produkt in der nodal-positiven Population angeboten wird, könnte dies mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Konflikt treten. Der G-BA könnte noch stärker Implementierungsaspekte in Betracht ziehen: Durch die Hinzunahme der nodal-positiven Population (mehr als 50 % der Patientinnen) erhöht sich die Arbeitsbelastung des Pathologielabors, das derzeit für den OncotypeDX-Test in Deutschland zuständig ist. Die Zeit bis zum Vorliegen der Testergebnisse würde sich bei Verwendung eines einzigen Biomarkers vermutlich noch weiter verlängern.	der Tests als auch aufgrund unterschiedlicher Testergebnisse grundsätzlich eingeschränkt. Für den G-BA sind nur Ergebnisse zur Wirtschaftlichkeit von Tests von Bedeutung, für die ein Nutzen nachgewiesen wurde und die somit in der Versorgung zur Verfügung stehen. Die Nutzung eines Tests, rein aus Kostenaspekten, ist nicht vorgesehen. Zur Frage der Verfügbarkeit von Tests siehe Zeile 23	
69.	Agendia	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kommentar Nummer 12 - Kosteneinsparungen Im Abschnitt 4.2 der Tragenden Gründe auf Seite 22 wird auf eine Untersuchung von Lux et al. (2024) verwiesen, die zeigt, dass durch den Einsatz von Oncotype DX Kosteneinsparungen möglich sind. Prof. Lux hat ebenfalls eine Analyse für MammaPrint durchgeführt, die zu ähnlichen Ergebnissen führte und zeigte, dass die Verwendung von MammaPrint zu Kosteneinsparungen bei Frauen mit HR+HER2-N1 Erkrankung führt.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Für den G-BA sind nur Ergebnisse zur Wirtschaftlichkeit von Tests von Bedeutung, für die ein Nutzen nachgewiesen wurde und die somit in der Versorgung zur Verfügung	nein

		Begründung Kommentar Nummer 12 - Kosteneinsparungen In der von Lux et al. (2024) auf dem ASCO-Kongress vorgestellten Analyse zeigte sich, dass mit MammaPrint aus Sicht des Gesundheitssystems Einsparungen in Höhe von 3.766 € pro Patientin erzielt werden konnten. Unter Einbeziehung gesellschaftlicher Folgekosten ergaben sich sogar Einsparungen in Höhe von 11.815 € pro Patientin. Die Kosteneinsparungen fielen in dieser Analyse bei MammaPrint durchweg etwas höher aus, da MammaPrint Low Risk-Patientinnen ohne Chemotherapie ein höheres Überleben zeigten als Patientinnen mit Oncotype DX Low Risk. Quelle [1]: Lux MP et al. Kostenfolgenmodell des MammaPrint (70-Gensignatur) und der 21-Gensignatur bei Patientinnen mit primärem HR+HER2-, N1-Brustkrebs im Frühstadium in Deutschland. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 534)	stehen. Die Nutzung eines Tests, rein aus Kostenaspekten, ist nicht vorgesehen.	
70.	Eurobio	Stellungnahme / Änderungsvorschlag Kosteneffektivität von Genexpressionstests Die Kosteneffektivität von Genexpressionstests wurde in gesundheitsökonomischen Analysen belegt. Mit Blick auf die hohe Belastung des Solidarsystems ist es kontrovers, dass der teuerste der verfügbaren Tests exklusiv empfohlen wird. Begründung EndoPredict® wurde entwickelt, um das Rezidivrisiko eines frühen, invasiven Mammakarzinoms (ER positiv, HER2 negativ) über einen Zeitraum von zehn Jahren unabhängig vom Lymphknotenstatus vorherzusagen. Aus diesem Grund wurden die meisten spezifischen Studien, darunter auch gesundheitsökonomische Analysen, an gemischten Patientenkollektiven mit	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Für den G-BA sind nur Ergebnisse zur Wirtschaftlichkeit von Tests von Bedeutung, für die ein Nutzen nachgewiesen wurde und die somit in der Versorgung zur Verfügung stehen. Die Nutzung eines Tests, rein aus Kostenaspekten, ist nicht vorgesehen.	nein

	unterschiedlichem Lymphknotenstatus durchgeführt, wobei stets ein erheblicher und signifikanter Anteil an Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung vertreten war. Auf Basis dieser Daten erhielt EndoPredict® die CE-Kennzeichnung für beide Lymphknotengruppen. Ebenso wie die Budget-Impact-Studie von Lux et al. (2024) bestätigen eine deutsche Budget-Impact-Analyse von Neusser et al. (2020) sowie eine deutsche Kosten-Nutzen-Studie von Blank et al. (2015) die Ergebnisse internationaler gesundheitsökonomischer Untersuchungen. Die potenziellen Einsparungen pro Patientin durch die Integration von EndoPredict® in die gegenwärtige deutsche Versorgung werden in direkten medizinischen Kosten auf etwa 1.384 € (Neusser 2020) bis 3.388 € (Blank 2015) geschätzt. Unter Berücksichtigung des Umfangs der in diesen Analysen einbezogenen Kostendaten und der untersuchten Population sind diese Werte mit den Ergebnissen von Lux et al. (2024) bei nodal-positiven Patientinnen konsistent. Es sei außerdem hervorgehoben, dass EndoPredict® in der aktuellen Versorgung bei postmenopausalen, nodal-positiven Patientinnen im Vereinigten Königreich als dominant gegenüber dem Standardvorgehen ohne Testung bewertet wurde (NICE 2024). Diese Bewertung führte dazu, dass das australische Medical Services Advisory Committee (MSAC) im Jahr 2022 seine Position überprüfte und der Einrichtung eines eigenen MBS-Codes (Medicare Benefits Schedule–Eintrag) ausschließlich für EndoPredict® zustimmte – sowohl für nodal-positive als auch nodal-negative Frühstadien des Mammakarzinoms (üblicherweise werden MBS-Codes generisch vergeben). Ein faktisches Monopol zugunsten des teuersten Produkts am Markt (EBM-Katalog 2025: Oncotype DX® 23.732 Punkte; entspricht 2.941,20 Euro und EndoPredict® 15.280 Punkte; entspricht 1.893,71 Euro) ist weder medizinisch noch gesundheitsökonomisch zu rechtfertigen. Die Mehrkosten trägt das ohnehin überlastete Solidarsystem. Eine faire Erstattungsregelung muss daher auch	Zur Frage der Verfügbarkeit von Tests siehe Zeile 23	

		wirtschaftlich sinnvolle, wissenschaftlich validierte Alternativen wie EndoPredict® gleichwertig berücksichtigen.		

B-6.1.1 Literatur Exact Sciences Deutschland GmbH

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_dwa-vorbericht_v1-0_final.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Abschlussbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_abschlussbericht_v1-0_final.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorlaeufiger-berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 34(10):1134-50.
8. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
9. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? Breast J; 23(4):401-9.

10. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer* (Dove Med Press); 7:21-35.
11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*; 63(6):419-37.

B-6.1.2 Literaturverzeichnis der DGGG und weiterer Fachgesellschaften

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2(0 2):S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
3. (2021) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 10. Januar 2025
4. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Puztai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*:JCO2200069. doi:10.1200/JCO.22.00069
5. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S et al (2024) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 19(3):165–182. doi:10.1159/000538596
6. AWMF (2024) S3-leitlinie Mammakarzinom. <https://www.google.com/search?q=s3+leitlinie+mammakarzinom>. Zugegriffen: 29. Juni 2024
7. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452. doi:10.1093/jnci/djp335
8. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
9. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, JR, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, JR (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al (2021) 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 385(25):2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873

11. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, Barry G, Dowidar N, Maysuria M, Storhoff J (2014) Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 14:177. doi:10.1186/1471-2407-14-177
12. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17(18):6012–6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
13. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer, Charles E, Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson, John A, Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge, George W, Jr (2019) Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(25):2395–2405. doi:10.1056/NEJMoa1904819
14. Pusztai L, Hoag JR, Albain KS, Barlow WE, Stemmer SM, Meisner A, Hortobagyi GN, Shak S, Rae JM, Baehner R, Sharma P, Kalinsky KM (2025) Development and Validation of the RSClinN+ Tool to Predict Prognosis and Chemotherapy Benefit for Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 43(8):919–928. doi:10.1200/JCO-24-01507
15. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Kronenwett R, Brase JC, Gnant M (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24(3):640–647. doi:10.1093/annonc/mds334
16. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Storhoff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25(2):339–345. doi:10.1093/annonc/mdt494
17. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M (2016) Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 108(11). doi:10.1093/jnci/djw149
18. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, Nuding B, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Stefek A, Lorenz-Salehi F, Krabisch P, Just M, Augustin D, Liedtke C, Chao C, Shak S, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N (2017) Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 165(3):573–583. doi:10.1007/s10549-017-4358-6
19. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, Ferree S, Schaper C, Nielsen TO, Haffner T, Kibøl T, Møller Talman M-L, Bak Jylling AM, Tabor TP, Ejlersen B (2018) PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of

- Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 36(8):735–740. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586
20. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M (2018) Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4(4):545–553. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5524
 21. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, Lüdtke-Heckenkamp K, Forstbauer H, Grischke E-M, Schumacher C, Darsow M, Krauss K, Nuding B, Thill M, Potenberg J, Uleer C, Warm M, Fischer HH, Malter W, Hauptmann M, Kates RE, Gräser M, Würstlein R, Shak S, Baehner F, Kreipe HH, Harbeck N (2022) Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(23):2557–2567. doi:10.1200/JCO.21.02759
 22. Sparano JA, Cragger M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner FL, Shak S, Della Makower F, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Whelan TJ, Kaklamani VG, Wolmark N, Sledge GW, Stemmer SM (2024) Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evid* 3(8):EVIDoa2300267. doi:10.1056/EVIDoa2300267
 23. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, Lindman H, Olofsson H, Sjöblom T, Wärnberg F, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Borg Å, Staaf J (2019) Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 9(1):12184. doi:10.1038/s41598-019-48570-x
 24. Raab R, Ismaila N, Andre F, Stearns V, Kalinsky K (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract* 18(9):646–648. doi:10.1200/OP.22.00230
 25. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, Ward S, Wong R, Stein RC, Brown J (2019) Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 23(30):1–328. doi:10.3310/hta23300
 26. Ontario Health (2020) Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 20(10):1–234
 27. Health Information and Quality Authority (2024) A rapid health technology assessment of gene expression profiling tests for guiding the use of adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-02/HTA%20of%20GEP%20tests%20to%20guide%20treatment%20in%20early%20breast%20cancer_Full%20report.pdf. Zugegriffen: 09. Dezember 2024
 28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024) 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; Abschlussbericht [online. URL: <https://doi.org/10.60584/D23-01B>. Zugegriffen: 24. November 2024
 29. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, Bernardo A, Climent MA, Martino S, Bermejo B, Burstein HJ, Davidson NE, Geyer CE, JR, Walley BA, Ingle JN, Coleman RE, Müller B, Le Du F, Loibl S, Winer EP, Ruepp B, Loi S, Colleoni M, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM (2023) Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol* 41(7):1370–1375. doi:10.1200/JCO.22.01065

30. Piccart M, van 't Veer, Laura J, Poncet C et al (2021) 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 Oncol* 22(4):476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3
31. Kalinsky K, Barlow WE, Pathak, H, Julie R. Gralow, Kathy S. Albain, Daniel F. Hayes, Nancy U. Lin, Edith A. Perez, Lori J. Goldstein, Stephen K. L. Chia (2024) Correlation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels on identification of premenopausal patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), HER2-negative, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER). | *Journal of Clinical Oncology*. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.505. Zugriffen: 12. Dezember 2024
32. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F et al (2015) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764
33. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U, Braun M, Lüdtke-Heckenkamp K, Schumann R von, Darsow M, Forstbauer H, Potenberg J, Uleer C, Grischke EM, Aktas B, Schumacher C, Eulenburg C zu, Kates R, Jóźwiak K, Graeser M, Wuerstlein R, Baehner R, Christgen M, Kreipe HH, Harbeck N (2023) Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2- early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial. *Ann Oncol* 34(6):531–542. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.002
34. Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS, Simmons T, Bernhisel R, Hughes E, Probst B, Meek S, Kakouri E, Georgiou G, Zouvani I, Savvidou G, Kuhl V, Doedt J, Wagner S, Gutin A, Slavin TP, Lanchbury JS, Kronenwett R, Ellis IO, Rakha EA (2022) Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 28(20):4435–4443. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0619
35. Klein E, Kiechle M, Josipovic A, Anders S-I, Noske A, Mogler C, Hapfelmeier A, Ettl J (2024) Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. doi:10.1007/s10549-024-07346-2
36. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S et al (2024) Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *ESMO Open* 9(5):103443. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103443
37. Jensen M-B, Lænkholm A-V, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, Ram N, Buckingham W, Ferree S, Ejlersen B (2018) The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 20(1):79. doi:10.1186/s13058-018-1012-0
38. Johansson A, Dar H, van 't Veer, Laura J, Tobin NP, Perez-Tenorio G, Nordenskjöld A, Johansson U, Hartman J, Skoog L, Yau C, Benz CC, Esserman LJ, Stål O, Nordenskjöld B, Fornander T, Lindström LS (2022) Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 40(35):4071–4082. doi:10.1200/JCO.21.02844
39. Lopes Cardozo, Josephine M N, Drukker CA, Rutgers EJT, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, Cardoso F, Piccart M, Esserman LJ, Poncet C, van 't Veer, Laura J (2022) Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 40(12):1335–1345. doi:10.1200/JCO.21.02019

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V. <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/199/>. Zugegriffen: 24. November 2024
41. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2014) Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2-breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642
42. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, Petry C, Bernard PS, Ruiz-Borrego M, Weber KE, Rodriguez CA, Alvarez IM, Segui MA, Perou CM, Casas M, Carrasco E, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2016) Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat* 156(1):81–89. doi:10.1007/s10549-016-3725-z
43. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschdorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagani O (2022) ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 33(11):1097–1118. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007

B-6.1.3 Literatur VDGH

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_dwa-vorbericht_v1-0_final.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Abschlussbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primaeren-mammakarzinom_abschlussbericht_v1-0_final.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorlaeufiger-berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 34(10):1134-50.
8. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
9. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? Breast J; 23(4):401-9.
10. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Breast Cancer (Dove Med Press); 7:21-35.
11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin; 63(6):419-37.

B-6.1.4 Literatur Agendia NV und Website Links:

1. Lux MP et al. Cost consequence model of the MammaPrint (70-gene signature) and 21-gene signature in patients with primary HR+HER2-, N1 early-stage breast cancer in Germany. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 534): <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/238959>
2. Tolaney SM et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0 J Clin Oncol. 2021 May 18;39(24):2720–2731. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10166345/>
3. Piccart MJ, Kalinsky K, Gray R, Barlow E, Poncet C, Cardoso F, Winer E, Sparano J. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. Leitartikel Annals of Oncology <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.804>
4. RIZIV, Belgien: <https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen-en-diensten/laboratoria/terugbetalings-genexpressieprofielings-gep-bij-vroegstadium-borstkanker>

5. Zorginstituut Nederland, Die Niederlande: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2023/10/24/standpunt---mammaprint-en-oncotype-dx-vergoede-zorg-voor-bepaalde-groep-vrouwen>

6. AGO Prognostische und prädiktive Faktoren: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf

B-6.1.5 Agendia: Anhang 1: MINDACT-Daten

Betreff: Anhang 1 - MINDACT Daten

Sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei übermittle ich hochauflösende Tabellen und Abbildungen aus der MINDACT-Studie. Alle Analysen wurden durch einen Statistiker der EORTC- erstellt. Im Folgenden finden Sie die Daten für die HR+HER2-Patienten mit nodal-positiver Erkrankung, sowohl für alle Altersgruppen als auch für die auf über 50-Jährige beschränkte Subgruppe. Angegeben sind die Daten zu DFS (krankheitsfreiem Überleben) und OS (Gesamtüberleben) im Chemotherapie- bzw. Nicht-Chemotherapie-Arm, einschließlich der absoluten Unterschiede nach 5 und 8 Jahren sowie der Hazard Ratio über den gesamten Beobachtungszeitraum.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	At 5 years		At 8 years		Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^{Cox}	
				Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)	Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)		
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	1.7 (-2.55-6.04)	85.3 (80.6-88.9%)	2.5 (-3.44-8.49)	Reference	0.95 (0.65-1.37)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)		82.8 (78.0-86.6%)		1.06 (0.73-1.53)	Reference
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	-0.4 (-2.27-1.48)	95.5 (92.4-97.4%)	0.6 (-2.91-4.04)	Reference	0.95 (0.50-1.79)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)		94.9 (91.7-96.9%)		1.05 (0.56-1.99)	Reference
^{KM} Kaplan-Meier method; ^{Cox} Cox model Source: FAR v2.0 page 175									

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ >50 years population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	At 5 years		At 8 years		Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^{Cox}	
				Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)	Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)		
DFS	ACT	212	38	93.0 (88.4-95.8%)	3.0 (-2.40-8.41)	82.8 (76.5-87.5%)	2.1 (-5.71-9.88)	Reference	0.89 (0.58-1.37)
	no ACT	218	44	90.0 (85.0-93.3%)		80.7 (74.4-85.6%)		1.12 (0.73-1.73)	Reference
OS	ACT	212	12	97.5 (94.1-99.0%)	-0.6 (-3.45-2.27)	94.8 (90.5-97.2%)	-1.1 (-5.36-3.10)	Reference	0.99 (0.45-2.18)
	no ACT	218	13	98.1 (95.0-99.3%)		95.9 (91.9-97.9%)		1.01 (0.46-2.21)	Reference
^{KM} Kaplan-Meier method; ^{Cox} Cox model Source: Post hoc analysis									

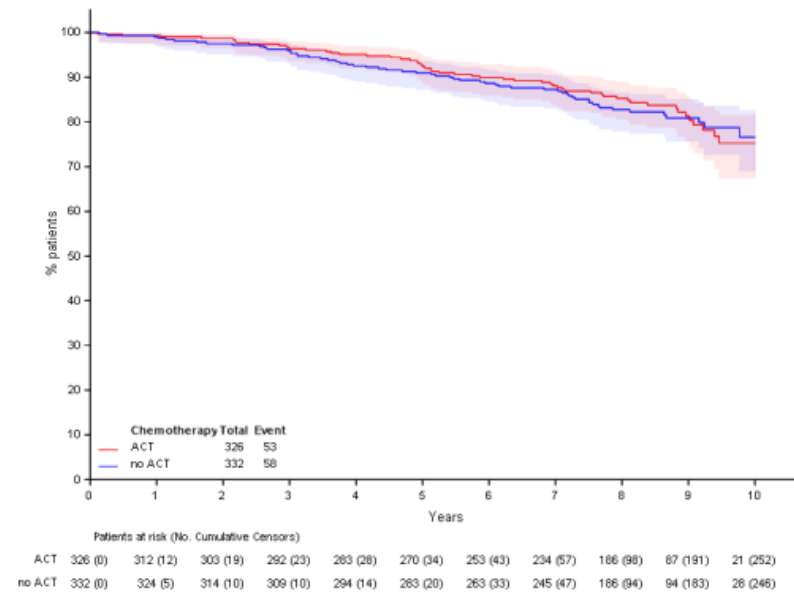
In der nächsten Tabelle finden Sie die absoluten Unterschiede in den Jahren 5, 6, 7, 8, 9 und 10 zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie innerhalb der Subgruppe HR+/HER2-, N+, klinisch hoch, genomisch niedrig (alle Altersgruppen). Diese Analyse wurde dem IQWiG in einem separaten Schreiben am 14. August 2024 im Anschluss an die wissenschaftliche Diskussion, die Anfang August 2024 stattfand, vorgelegt.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} Ay 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)

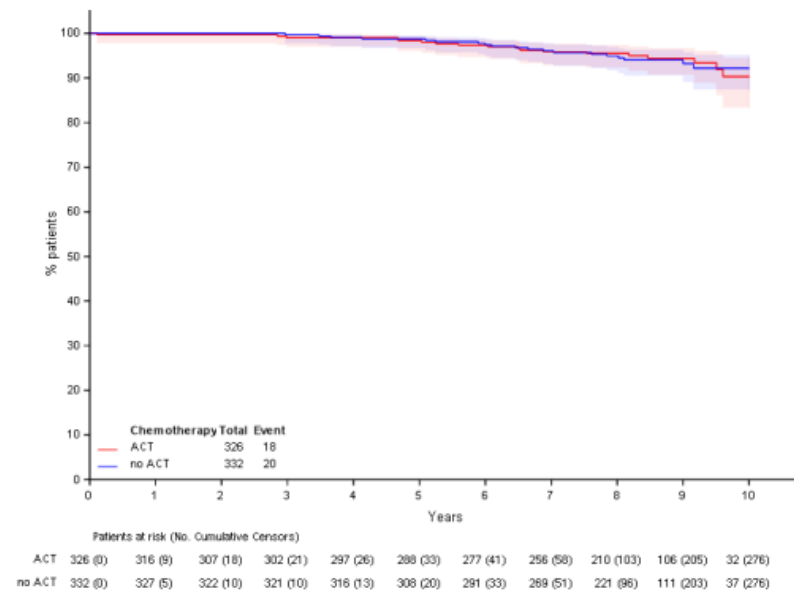
^{KM}Kaplan-Meier method

Nachfolgend finden Sie die Kaplan-Meier-Kurven zu DFS und OS für die genannte Subgruppe (HR+HER2- N+ klinisch hoch, genomisch niedrig, alle Altersgruppen) für die Gruppen Chemotherapie und keine Chemotherapie.

DFS



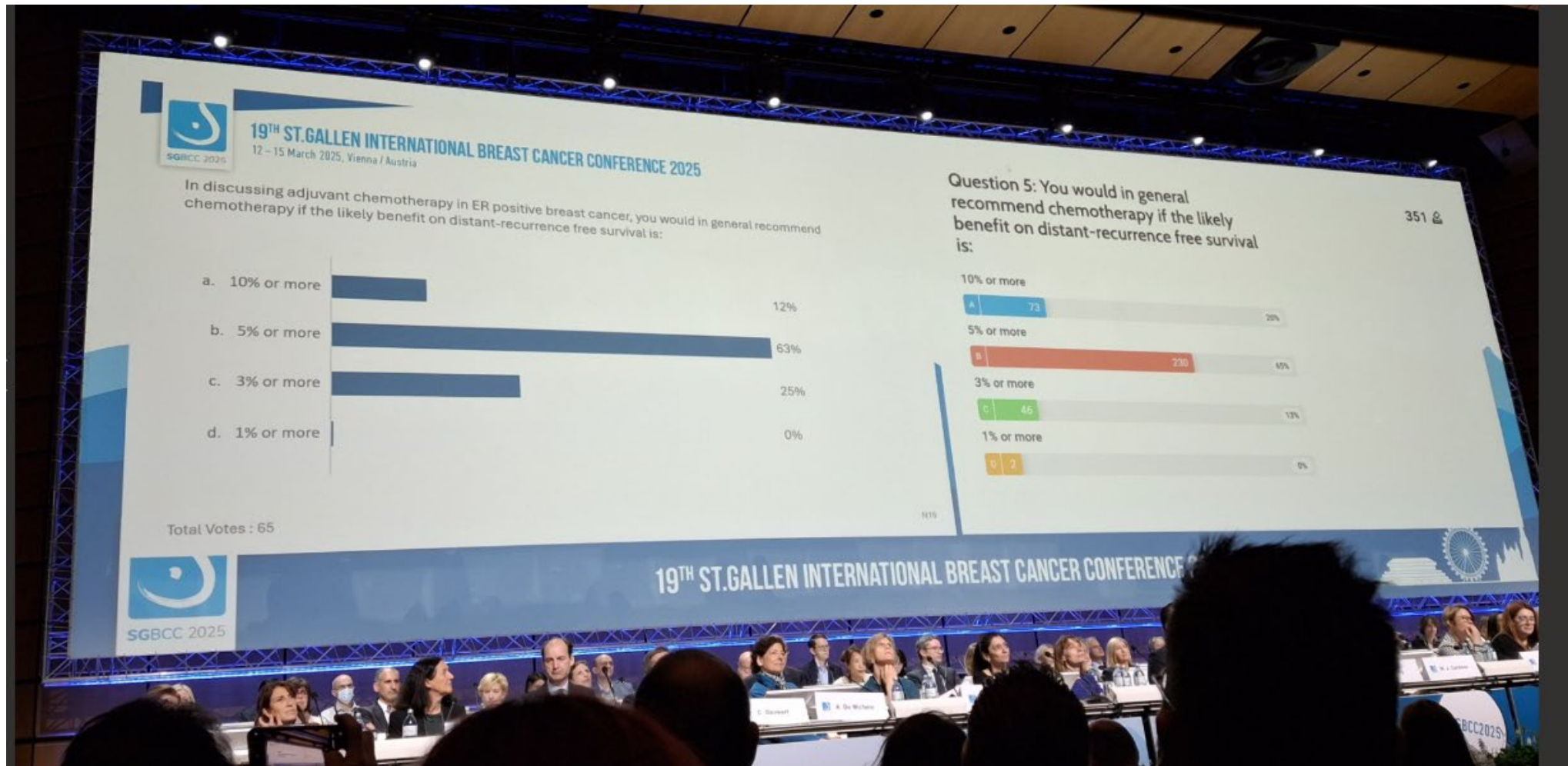
OS



B-6.1.6 Agendia: Anhang 2: St Gallen Abstimmung

Sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei übermittele ich ein hochauflösendes Bild der Abstimmung des St. Gallen Konsensuspanels zur Frage, welcher minimale Nutzen erforderlich ist, damit eine Chemotherapie als klinisch relevant angesehen wird.



B-6.1.7 Agendia Anhang 3b (englische Originalversion im Extranet)

Anhang 3b: Übersetzung des Schreibens von Prof. Martine Piccart and Prof. Ulrike Nitz

Da das Schreiben in Anhang 3a in englischer Sprache verfasst ist, stellt Agendia nachfolgend eine sinngemäße deutsche Übersetzung des Inhalts zur Verfügung. Da das Verfahren in deutscher Sprache geführt wird, möchten wir diese Übersetzung bereitstellen, weisen jedoch ausdrücklich auf die englische Originalfassung hin, um den vollständigen Inhalt und die von den Autorinnen beabsichtigten Nuancen korrekt zu erfassen. Die nachfolgende deutsche Übersetzung wurde durch Agendia erstellt und spiegelt unter Umständen nicht alle Feinheiten des Originals exakt wieder.

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, GBA Committee,

Mein Name ist Martine Piccart. Ich schreibe Ihnen in meiner Funktion als Studienleiterin der MINDACT-Studie im Namen der MINDACT-Verbundgruppe, die aus 112 Einrichtungen in 9 europäischen Ländern besteht, darunter 20 Zentren in Deutschland. Meine Mitunterzeichnerin, Prof. Ulrike Nitz, deutsche Studienleiterin der MINDACT-Studie, und ich sind nicht einverstanden mit den Schlussfolgerungen, die das IQWiG in D23-01 zu MammaPrint für Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung, die postmenopausal (Surrogat, Alter >50) sind, gezogen hat, und möchten dies in einem Brief an den GBA zum Ausdruck bringen. Wir sind besorgt über die Auswirkungen der IQWiG-Empfehlung auf den Zugang deutscher Patientinnen zu MammaPrint. Mit diesem Schreiben möchte ich verdeutlichen, wie die Ergebnisse der MINDACT-Studie von den direkt an der MINDACT-Studie beteiligten Ärzten interpretiert werden, insbesondere im Hinblick auf Patientinnen mit HR+HER2- invasivem Brustkrebs im Frühstadium mit ein bis drei befallenen Lymphknoten. Wir hoffen, dass diese Perspektive für Ihre endgültige Empfehlung von Nutzen sein wird.

In einem früheren Schreiben an das IQWiG hatten wir bereits betont, dass der Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ (Disease Free Survival, DFS) nicht der wichtigste zu bewertende Endpunkt ist. Vielmehr sind Endpunkte, die lebensbedrohliche Ereignisse bewerten, für die Bewertung relevant (Fernmetastasen-freies Überleben [DMFS] und Fernmetastasen-freies Intervall [DMFI]). Darüber hinaus ist, sofern verfügbar, das Gesamtüberleben (OS) ein wichtiger Endpunkt, der in MINDACT verfügbar ist. Trotzdem scheint sich die Empfehlung des IQWiG ausschließlich auf den Endpunkt DFS zu stützen.

Für uns als MINDACT-Prüfer ist aus den in der nachstehenden Tabelle aufgeführten MINDACT-Daten klar ersichtlich, dass MammaPrint-Low-Risk-Patientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten, insbesondere wenn sie postmenopausal sind (Surrogatpopulation >50), keinen klinisch relevanten Nutzen aus der Chemotherapie ziehen, wie der vernachlässigbare Nutzen beim DMFS und DMFI (0,2 % nach 8 Jahren) und der negative Chemotherapie-Nutzen von 1,1 % beim 8-Jahres-Gesamtüberleben belegen.

		ITT C-high/G-low HR+/HER2- LN+ <u>all ages</u> Population				ITT C-high/G-low HR+/HER2- LN+ <u>>50</u> Population			
Endpoint	Allocated treatment	N	Event	8-year		N	Event	8-year	
				Survival estimate	Absolute Diff.			Survival estimate	Absolute Diff.
DMFS	ACT	326	29	91.2 (87.2-94.0%)	1.3 (-3.46-6.12)	212	19	90.4 (85.1-93.8%)	0.2 (-5.79-6.25)
	No ACT	332	36	89.9 (85.8-92.8%)		218	24	90.1 (84.9-93.6%)	
DMFI	ACT	326	25	92.3 (88.5-94.8%)	1.4 (-3.18-5.90)	212	17	91.4 (86.3-94.7%)	0.2 (-5.48-5.93)
	No ACT	332	31	90.9 (87.0-93.7%)		218	20	91.2 (86.2-94.4%)	
DFS	ACT	326	53	85.3 (80.6-88.9%)	2.5 (-3.44-8.49)	212	38	82.8 (76.5-87.5%)	2.1 (-5.71-9.88)
	No ACT	332	58	82.8 (78.0-86.6%)		218	44	80.7 (74.4-85.6%)	
OS	ACT	326	18	95.5 (92.4-97.4%)	0.6 (-2.91-4.04)	212	12	94.8 (90.5-97.2%)	-1.1 (-5.36-3.10)
	No ACT	332	20	94.9 (91.7-96.9%)		218	13	95.9 (91.9-97.9%)	

Source: Piccart et al. Lancet Oncol 2021 Table S12 & Full Analysis Report v2.0 - prepared by Coralie Poncet, Senior Statistician EORTC - Data mostly in accordance to IQWiG data request on December 2nd, 2023.

Wir erkennen an, dass die Konfidenzintervalle der absoluten Differenz die vom IQWiG festgelegte Grenze der Nicht-Unterlegenheit überschreiten. Gleichzeitig ist es aus unserer Sicht jedoch schwer nachvollziehbar, weshalb statistische Vorbehalte gegenüber ungeplanten Subgruppenanalysen vom IQWiG unberücksichtigt bleiben. Aus unserer Sicht ist es nicht gerechtfertigt, von diesen Subgruppenanalysen Konfidenzintervalle zu erwarten, die den sehr strengen und standardisierten Anforderungen des IQWiG entsprechen. Wir möchten noch einmal wiederholen, dass wir zwar die Notwendigkeit von Subgruppenanalysen zur Bewertung bestimmter Gruppen verstehen, die Bewerter, einschließlich des GBA, jedoch auch erkennen sollten, dass eine starre Interpretation dieser Ergebnisse sinnvolle Schlussfolgerungen unmöglich machen würde. Dieser Ansatz übersieht die Nuancen und die Komplexität, die Subgruppenanalysen inhärent sind, nicht ausreichend und untergräbt letztlich die klinische Validität von MammaPrint.

Im Rahmen des IQWiG-Bewertungsverfahrens wurde vom EORTC eine zusätzliche Analyse durchgeführt, um den absoluten Unterschied zwischen dem Chemotherapie- und dem Nicht-Chemotherapie-Arm zu verschiedenen Zeitpunkten (d. h. nach 5, 6, 7, 8, 9 und 10 Jahren) darzustellen. Dies soll einen weiteren Einblick in die tatsächlichen Punktschätzungen geben, die die Kaplan-Meier-Kurven (wie im Anhang dargestellt) überschneiden und kreuzen. Nach unserem Verständnis haben die in der Tabelle auf der nächsten Seite dargestellten Daten nicht zu einer anderen Interpretation der Daten durch das IQWiG geführt - eine Schlussfolgerung, die wir nur schwer nachvollziehen können.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)

^{KM}Kaplan-Meier method

Für uns belegen diese Daten eindeutig, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass die zu den verschiedenen Zeitpunkten beobachteten minimalen Unterschiede statistisch signifikant sind und daher vernachlässigt werden können, insbesondere im Hinblick auf die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie. Schließlich ist der absolute DFS-Unterschied in allen anderen Jahren geringer als zum 8-Jahres-Zeitpunkt, und der OS-Unterschied ist in vier von sechs berichteten Zeitpunkten negativ.

Wir bedanken uns aufrichtig für die gründliche Auswertung von MammaPrint. Wir möchten jedoch betonen, wie wichtig es ist, neben der Tatsache, dass MammaPrint als Instrument zur Behandlungsplanung gedacht ist, das im Rahmen eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses eingesetzt wird, auch den Endpunkt Gesamtüberleben zu berücksichtigen. Der beobachtete Nutzen einer Chemotherapie bei Frauen mit HR+/HER2- N1-Brustkrebs, die MammaPrint Low Risk sind, ist minimal, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, bei denen er nicht vorhanden ist (Surrogat: Alter >50).

In Anbetracht der langjährigen europäischen Entwicklung von MammaPrint, der in diesem Schreiben dargelegten Evidenz und Begründung sowie der Stärke der MINDACT-Studie hoffen wir, dass diese Informationen für den Empfehlungsprozess nützlich sein werden.

Ich danke Ihnen für Ihre Zeit und die Berücksichtigung dieser Überlegungen im Rahmen Ihrer Überprüfung.

Mit freundlichen Grüßen,

Martine Piccart, MD, PhD, Professor

Institut Jules Bordet – Belgium

Ulrike Nitz, MD, PhD, Professor

B-6.1.8 Agendia Anhang 3b (englische Originalversion im Extranet)

Anhang 4b: Übersetzung des Schreibens von Prof. Hans Wildiers

Da das Schreiben in Anhang 4a in englischer Sprache verfasst ist, stellt Agendia nachfolgend eine sinngemäße deutsche Übersetzung des Inhalts zur Verfügung. Da das Verfahren in deutscher Sprache geführt wird, stellen wir diese deutsche Übersetzung zur Verfügung, möchten jedoch gleichzeitig auf die englische Version des Briefes verweisen, um den tatsächlichen Inhalt und die beabsichtigten Nuancen des Arztbriefes korrekt zu erfassen. Die nachfolgende deutsche Übersetzung wurde durch Agendia erstellt und gibt möglicherweise nicht alle Feinheiten des Originals wieder.

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, GBA Committee,

Mein Name ist Hans Wildiers. Ich bin medizinischer Onkologe an den Universitätskliniken Leuven in Belgien, Leiter des dortigen Brustzentrums sowie Präsident von BIG (Breast International Group) gegen Brustkrebs. Ich wende mich in persönlicher Funktion an Sie, um meine Sichtweise der MINDACT-Studie, einer Studie (EORTC 10041/BIG 03-04), einer Initiative von EORTC und BIG, darzulegen. In letzter Zeit wurden vermehrt Fragen zur Anwendung von MammaPrint bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und 1 bis 3 positiven Lymphknoten laut. Insbesondere geht es um die Frage, ob MammaPrint innerhalb der MINDACT-Untergruppe der nodal-positiven Patientinnen diejenigen identifizieren kann, die voraussichtlich keinen relevanten Nutzen aus einer Chemotherapie ziehen.

MammaPrint hat seinen klinischen Wert in der MINDACT-Studie unter Beweis gestellt und wurde in mehreren internationalen Leitlinien (ESMO, St-Gallen, ASCO, NCCN) anerkannt. In Bezug auf die Untergruppe der Patienten mit positiven Lymphknoten zeigen die Daten zum 8-Jahres-Gesamtüberleben nur einen minimalen, nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie (0,6 % Unterschied), was den begrenzten oder fehlenden Nutzen der Chemotherapie in dieser Gruppe unterstreicht. Noch geringer ist dieser Unterschied in der Gruppe >50, die als Surrogat für den postmenopausalen Status diente, wo der Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Chemotherapie -1,1 % betrug.

Meiner Ansicht nach sollten die Daten zum 8-Jahres-Gesamtüberleben, die einen angemessenen Zeitpunkt darstellen, da der Nutzen der Chemotherapie in der Regel in den ersten 5 Jahren nach der Behandlung beobachtet wird, bei der Bewertung stärker gewichtet werden als krankheitsspezifische Surrogat-Endpunkten. Die kleinen, nicht signifikanten Unterschiede, die in MINDACT für diese Surrogat-Endpunkte beobachtet wurden, haben letztlich nicht zu einem Vorteil für das Gesamtüberleben geführt, das nach wie vor das primäre Ziel einer kurativen Behandlung ist.

Ich gehe davon aus, dass sich Ihre derzeitigen Überlegungen auf ein solches Surrogat-Ergebnis konzentrieren. Hiermit möchte ich die Bedeutung des Gesamtüberlebens in Ihrer Nutzenbewertung von MammaPrint unterstreichen.

Ich danke Ihnen, dass Sie meine fachliche Meinung im Rahmen Ihrer laufenden Bewertung berücksichtigen.

Mit freundlichen Grüßen,

Hans Wildiers, MD, PhD, Professor

B-6.1.9 Literaturverzeichnis Veracyte

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVVRL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVVRL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapidreport_v1-1.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primärenmammakarzinom_dwa-vorbericht_v1-0_final.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Abschlussbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primärenmammakarzinom_abschlussbericht_v1-0_final.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorlaeufigerberichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 34(10):1134-50.
8. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
9. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and

Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? *Breast J*; 23(4):401-9.

10. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*; 7:21-35.

11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin*; 63(6):419-37.

12. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Nov 4;101(21):1446-52. doi: 10.1093/jnci/djp335. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19815849; PMCID: PMC2782246.

AGO-Leitlinien für prognostische und prädiktive Faktoren [Zugriff: 16.04.2025]. URL: AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023) 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 Berichtsplan Version 1.0 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01aund-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_berichtsplan_v1-0.pdf

15. Bartlett et al. on behalf of the OPTIMA TMG Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others *JNCI J Natl Cancer Inst* /108(9)/ djw050/ 2016/

16. Gnant M et al., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological

risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone, *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):339-45. doi: 10.1093/annonc/mdt494. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24347518

B-6.1.10 Literaturverzeichnis der Eurobio Scientific GmbH

AGO Kommission Mamma. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) – Mamma 2024. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de> [Zugriff am: 23. April 2025].

Bayerlein M; Knappe Arzneimittel: Diversifizierung der Lieferketten als oberstes Ziel. Stiftung Wissenschaft und Politik. 2023 May; <https://www.swp-berlin.org/publikation/knappe-arzneimittel-diversifizierung-der-lieferketten-als-oberstes-ziel>

Blank PR, Filipits M, Dubsky P, Gutzwiller F, Lux MP, Brase JC, Weber KE, Rudas M, Greil R, Loibl S, Szucs TD, Kronenwett R, Schwenkglenks M, Gnant M. Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients. *Pharmacoeconomics*. 2015 Feb;33(2):179-90. doi: 10.1007/s40273-014-0227-x.

Bonneau C, Gurard-Levin ZA, Andre F, Pusztai L, Rouzier R. Predictive and Prognostic Value of the TauProtein in Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5179-84. PMID: 26408675.

Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 May;16(5):312-325. doi: 10.1038/s41571-019-0167-7. PMID: 30700859.

Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 10;108(11):djw149. doi: 10.1093/jnci/djw149.

Denkert C, Bucher E, Hilvo M, Salek R, Orešič M, Griffin J, Brockmöller S, Klauschen F, Loibl S, Barupal DK, Budczies J, Iljin K, Nekljudova V, Fiehn O. Metabolomics of human breast cancer: new approaches for tumor typing and biomarker discovery. *Genome Med*. 2012 Apr 30;4(4):37. doi: 10.1186/gm336.

Dinh P, Graham JD, Elder EN, Kabir M, Doan TB, French J, Meybodi F, Hui R, Wilcken NR, Harnett PR, Hsu J, Stuart KE, Wang T, Ahern V, Brennan M, Fox SB, Dear RF, Lim E, White M, Mann GB, Pathmanathan N. Impact of the EndoPredict genomic assay on treatment decisions for oestrogen receptor-positive early breast cancer patients: benefits of physician selective testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Feb;191(3):501-511. doi: 10.1007/s10549-021-06456-5.

Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, Grosse Lackmann K, Paepke S, Petry C, Specht K, Wolff L, Höfler H, Kiechle M. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: Prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. *PLoS One*. 2017 Sep 6;12(9):e0183917. doi: 10.1371/journal.pone.0183917.

European Commission; Regulation (EU) 2021/522 of the European Parliament and of the Council of 24 March 2021 establishing a Programme for the Union's action in the field of health ('EU4Health Programme') for the period 2021-2027, and repealing Regulation (EU) No 282/2014 (Text with EEA relevance). 2021 Mar; https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2021.107.01.0001.01.ENG

European Commission; Invest EU. https://investeu.europa.eu/index_en

European Commission; Proposal for a Critical medicines Act. 2025 Mar; https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-critical-medicines-act_en

Exact Sciences; Wird die Chemotherapie nutzen? Eindeutige Antwort mit Oncotype DX. Journal Onkologie. 2022 Mar; <https://www.journalonko.de/news/medizin/chemotherapie-nutzen-ncotype-dx>

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M; EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res. 2011 Sep 15;17(18):6012-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0926.

Filipits M, Dubsky P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, Singer CF, Hlauschek D, Brown K, Bernhisel R, Kronenwett R, Lancaster JM, Fitzal F, Gnant M. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. Clin Cancer Res. 2019 Jul 1;25(13):3865-3872. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0376.

IQWiG. Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023 Sep; https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf

Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SKL, Dhesy-Thind S, Rastogi P, Alba E, Delaloge S, Martin M, Kelly CM, Ruiz-Borrego M, Gil-Gil M, Arce-Salinas CH, Brain EGC, Lee ES, Pierga JY, Bermejo B, Ramos-Vazquez M, Jung KH, Ferrero JM, Schott AF, Shak S, Sharma P, Lew DL, Miao J, Tripathy D, Pusztai L, Hortobagyi GN. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.

Klein E, Kiechle M, Josipovic A, Anders SI, Noske A, Mogler C, Hapfelmeier A, Ettl J. Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2024 Aug;207(1):119-127. doi: 10.1007/s10549-024-07346-2.

Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, Averdick M, Ropers T, Windbergs C, Brase JC, Weber KE, Fisch K, Müller BM, Schmidt M, Filipits M, Dubsky P, Petry C, Dietel M, Denkert C. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. BMC Cancer. 2012 Oct 5;12:456. doi: 10.1186/1471-2407-12-456.

Lehmann-Che J, Miquel C, Wong J, Callens C, Rouleau E, Quillien V, Lozano N, Cayre A, Lacroix L, Bieche I, Bertheau P, Teixeira L, Penault-Llorca F, Lamy PJ, DE Cremoux P; GFCO GROUP. First French Pilot Quality Assessment of the EndoPredict Test for Early Luminal Breast Carcinoma. Anticancer Res. 2018 May;38(5):2909-2914. doi: 10.21873/anticancer.12538.

Lejeune C, Amado IF; DEFIDIAG study group, FHU Translad and Aviesan. Valuing genetic and genomic testing in France: current challenges and latest evidence. *J Community Genet.* 2022 Oct;13(5):477-485. doi: 10.1007/s12687-020-00503-2. Epub 2021 Jan 16.

Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.

Lux MP, Minartz C, Müller-Huesmann H, Sandor MF, Radeck-Knorre S, Neubauer AS. Budget impact of Oncotype DX® Breast Recurrence Score test in patients with early primary hormone-receptor-positive, HER2-negative, node-positive breast cancer in Germany. *Breast Care (Basel).* 2024; 19(1):27-33. doi:10.1159/000534096.

Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017 Jul-Aug;20(7):858-865. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008.

Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res.* 2014 Apr 12;16(2):R38. doi: 10.1186/bcr3642.

Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, Bangemann N, Reles A, Stadie S, Schoenegg W, Eucker J, Schmidt M, Lippek F, Jöhrens K, Pahl S, Sinn BV, Budczies J, Dietel M, Denkert C. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions. *PLoS One.* 2013 Jun 27;8(6):e68252. doi: 10.1371/journal.pone.0068252.

NCCN. Breast Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2024; <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. 2024 Apr; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>

Neusser S. Retrospective cost-analysis of the EndoPredict test in patients with primary breast cancer in a German breast center. *J Public Health.* 2020 Feb; 1021-1027. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01193-3>

Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830.

Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, Arnaud A, Levy C, Leheurteur M, Uwer L, Derbel O, Le Rol A, Jacquin JP, Jouannaud C, Quenel-Tueux N, Girre V, Foa C, Guardiola E, Lortholary A, Catala S, Guiu S, Valent A, Boinon D, Lemonnier J, Delaloge S. Decision of adjuvant chemotherapy in intermediate risk

luminal breast cancer patients: A prospective multicenter trial assessing the clinical and psychological impact of EndoPredict® (EpClin) use (UCBG 2-14). *Breast*. 2020 Feb;49:132-140. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.013.

Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 1;4(4):545-553. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5524.

Sestak I, Martín M, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Ruiz A, Gradishar W, Soliman H, Schwartzberg L, Buus R, Hlauschek D, Rodríguez-Lescure A, Gnant M. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(2):377-386. doi: 10.1007/s10549-019-05226-8.

Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Nov 4;101(21):1446-52. doi: 10.1093/jnci/djp335.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.

Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):557-564. doi: 10.1200/JCO.20.03007.

Sparano JA, Crager M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner FL, Shak S, Makower DF, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Whelan TJ, Kaklamani VG, Wolmark N, Sledge GW, Stemmer SM. Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evid*. 2024 Aug;3(8):EVIDoa2300267. doi: 10.1056/EVIDoa2300267.

Stabellini N, Cao L, Towe CW, Luo X, Amin AL, Montero AJ. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in ER+/HER2- breast cancer pts with 1-3 positive nodes and oncotype DX recurrence score 20 to 25: an NCDB analysis. *Front Oncol*. 2023 Apr 24;13:1115208. doi: 10.3389/fonc.2023.1115208.

S-3 Leitlinie Brustkrebs: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.4 – 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>

Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Deneken-Hernandez Z, Maffuz-Aziz A, Muñoz-Lozano JF, Barragan-Carrillo R, Ramos-Elias P, Moreno B, Diaz-Perez H, Peña-Curiel O, Curiel-Valdez JJ, Bautista-Piña V. Change in therapeutic management after the EndoPredict assay in a prospective decision impact study of Mexican premenopausal breast cancer patients. *PLoS One*. 2020 Mar 11;15(3):e0228884. doi: 10.1371/journal.pone.0228884.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 22. Mai 2025 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 22. Mai 2025 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V.	Prof. Dr. Marcus Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V.	Prof. Dr. med. Diana Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e.V.	Prof. Dr. med. Annette Lebeau	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Agendia NV	Jelle Klinkhamer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Sherko Kümmel	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Exact Sciences Deutschland GmbH	Prof. Dr. Michael Patrick Lux, MBA	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Dr. Tim Jacobs	ja	nein	nein	nein	nein	ja

VDGH – Verband der Diagnostica-Industrie e.V.	Maike Fähling	ja	nein	nein	nein	nein	nein
EUROBIO SCIENTIFIC GMBH	Prof. Dr. Marion Kiechle	nein	ja	ja	nein	nein	ja
	Dr. Irene Wölfel	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Veracyte	Prof. Dr. Dr. h. c. Michael Gnant	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Karsten Berndt	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 22. Mai 2025 ist in Kapitel C-4.11 abgebildet.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

In der Gesamtschau wurden in der mündlichen Anhörung keine gegenüber den schriftlichen Stellungnahmen neuen Aspekte thematisiert. Daher ist eine gesonderte Auswertung der mündlichen Stellungnahmen nicht erforderlich.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (siehe Kapitel C) abgebildet.

Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Kapitel C)

Beratungsverfahren Methodenbewertung

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):
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 10.10.2025

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhalt

C-1	Auslöser des Methodenbewertungsverfahrens
C-1.1	a: Beschluss über die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten.....
C-1.2	b: Antrag zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V.....
C-2	Unterlagen zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....
C-2.1	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen
C-2.2	Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 27.09.2023 B5)
C-2.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen
C-2.4	Wortprotokoll zum Einschätzungsverfahren.....
C-3	Beauftragung des IQWiG mit Konkretisierung zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall
C-4	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....
C-4.1	Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde
C-4.2	Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden
C-4.3	Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext Methoden vertragsärztliche Versorgung
C-4.4	Schriftliche Stellungnahme Agendia NV
C-4.5	Schriftliche Stellungnahmen Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V., Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V., Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e.V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V., Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e.V.
C-4.6	Schriftliche Stellungnahme EUROBIO SCIENTIFIC GMBH
C-4.7	Schriftliche Stellungnahme Exact Sciences Deutschland GmbH
C-4.8	Schriftliche Stellungnahme VDPH – Verband der Diagnostica-Industrie e.V.....
C-4.9	Schriftliche Stellungnahme Veracyte
C-4.10	Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren
C-5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (wird nach BMG Prüfung eingefügt).....
C-6	Beschluss (BAnz AT).....
C-7	Tragende Gründe

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten

Vom 12. Mai 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2023 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Unter Zugrundelegung der Beschlüsse vom 20. Juni 2019 und 15. Oktober 2020 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom wird ein Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA zu folgendem Thema eingeleitet:

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten

- II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung des Beratungsverfahrens nach Abschnitt I. unter Zugrundelegung des Zeitplans (Anhang) sowie mit der Ankündigung der Bewertung gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO beauftragt.

Berlin, den 12. Mai 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

GKV-Spitzenverband – Reinhardtstraße 28 – 10117 Berlin

Frau Dr. Monika Lelgemann
Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

Friederike Kuhnt

Ref. Methodenbewertung

Ansprechpartner/-in: Friederike Kuhnt
Referatsleiterin Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302

Friederike.Kuhnt@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 – 10063 Berlin
Reinhardtstraße 28 – 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

31.07.2023

Antrag zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V

Sehr geehrte Frau Dr. Lelgemann,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V.

In Folge der G-BA-Beschlüsse vom 20. Juni 2019 bzw. 15. Oktober 2020 stehen die biomarkerbasierten Tests unter den in der MVV-RL (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage 1 Nr. 30) genannten Voraussetzungen zur Verfügung. Diese Voraussetzungen sehen vor, dass die Tests lediglich bei Frauen mit Erkrankungen ohne Lymphknotenbeteiligung (nodal-negativ) angewendet werden können, gleichermaßen bei prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen. Aufgrund des Beschlusses des G-BA vom 12. Mai 2023 wurden, basierend auf neueren Studienergebnissen, Beratungen zur Bewertung der Nutzung der Tests auch bei Frauen mit begrenztem Lymphknotenbefall (1 – 3 befallene Lymphknoten) aufgenommen.

Diese neueren Studienergebnisse [1] weisen unter zusätzlicher Berücksichtigung bereits vorliegender Ergebnisse [2] (s. Appendix, Figure S11) darauf hin, dass die Nutzung des untersuchten Tests bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall fraglich sein könnte, da auch hier für prämenopausale Patientinnen ein Nutzen der Chemotherapie erkennbar war und somit das Risiko bestehen kann, dass Patientinnen aufgrund von Testergebnissen auf



eine Chemotherapie verzichten, obwohl diese einen Nutzen erwarten ließe. Daher regen wir eine Überprüfung der bestehenden Richtlinie in Bezug auf prämenopausale Patientinnen an.

Wir stellen den vorliegenden Antrag entsprechend § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V auch unter Bezugnahme auf die Begründungen unseres vorausgegangenen Antrags zur selben Thematik vom 2. Oktober 2013, in dem das Anwendungsgebiet der Tests bei Erkrankungen mit nur wenigen Lymphknotenmetastasen (N0–N1) benannt wurde [3].

Die Beratungen zu dem vorliegenden Antrag sollten aufgrund des engen Sachzusammenhanges mit den bereits aufgenommenen Beratungen zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bei 1 – 3 befallenen Lymphknoten harmonisiert und zeitlich synchronisiert werden.

Mit freundlichen Grüßen

Friederike Kuhnt

(dieses Schreiben ist ohne Unterschrift gültig)

[1] 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. New England Journal of Medicine. 2021;385(25):2336–47.

[2] Sparano et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21–Gene Expression Assay in Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2018; 379(2):111–121 + Appendix

[3] GKV–Spitzenverband. Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mamma–Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V 2013 [Letzter Zugriff: 02.06.2023: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2629/2013-12-19_135-137c-SN_Antragsannahme-BiomarkerTests-Mamma-Karzinom_Antrag.pdf].

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall

Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft gemäß § 135 Absatz 1 Satz 2 SGB V die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen und vertragszahnärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nr. 1 SGB V entsprechen. Dies ist der Fall, wenn für die Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen hinreichend belegt ist und die medizinische Notwendigkeit sowie die Wirtschaftlichkeit als erfüllt angesehen werden können.

Entsprechend dem Ergebnis dieser Prüfung hat der G-BA darüber zu entscheiden, ob eine zu Lasten der Krankenkassen erbrachte Methode in der vertragsärztlichen Versorgung weiterhin zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall in ihrer Konkretisierung gemäß Anlage I Nummer 30 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in deutscher Sprache nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an mb@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am **27. Oktober 2023**.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zu Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall

Von den zu dieser Methode bereits vom G-BA getroffenen Beschlüssen vom 20. Juni 2019 und 15. Oktober 2020 umfasst ist der 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®, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.

Am 12. Mai 2023 hat der G-BA das Beratungsverfahren zu den Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1-3 Lymphknoten eingeleitet und ein entsprechendes Einschätzungsverfahren durchgeführt.

Der G-BA verzichtet daher auf eine umfassende Befragung der Einschätzung zu allen Aspekten der Therapie und konzentriert sich auf Fragen zur bisherigen Anwendungspraxis bei an primärem Brustkrebs erkrankten prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und neueren Ergebnissen für diese Patientinnengruppe. Eine Einschätzung zu umfassenderen und weiteren Aspekten ist gleichwohl möglich.

A. Fragen zur Indikationsstellung	
1. Wie werden die oben aufgeführten Tests für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom bei prämenopausalen Frauen ohne Lymphknotenbefall in der Versorgung bislang eingesetzt?	
2. Welche klinischen Kriterien werden angewandt um eine Frau in diesem Zusammenhang als prämenopausal einzuordnen?	
3. Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Studien TailorX und RxPonder im Hinblick auf den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen	

der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall?	
4. Bitte benennen Sie ggf. weitere geeignete Studien, die den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall belegen.	
5. Bitte nennen Sie ggf. auch Studien, in denen verschiedene Tests vergleicht wurden.	
B. Fragen zur Wirtschaftlichkeit	
6. Welche Kosten entstehen durch den Einsatz der o. g. Tests?	
7. Welche Kosten könnten vermieden werden?	
8. Wie häufig werden die einzelnen oben genannten Testverfahren bei prämenopausalen Frauen angewendet?	
C. Ergänzung	
9. Bitte benennen Sie bei Bedarf Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 135 Absatz 1 Satz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung
für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen
beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall
– Aufforderung zur Meldung –

Vom 21. September 2023

Aufnahme des Methodenbewertungsverfahrens

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß § 135 Absatz 1 Satz 2 SGB V 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. Dies ist der Fall, wenn für die Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen hinreichend belegt ist und die medizinische Notwendigkeit sowie die Wirtschaftlichkeit als erfüllt angesehen werden können.

Entsprechend dem Ergebnis dieser Prüfung hat der G-BA darüber zu entscheiden, ob eine zu Lasten der Krankenkassen erbrachte Methode in der vertragsärztlichen Versorgung weiterhin zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf. Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 21. September 2023 wird das folgende Thema beraten:

„Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung
für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen
beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Verbänden von Leistungserbringern und Medizinprodukteherstellern und den jeweils betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine Ersteinschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 27. Oktober 2023) möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

mb@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/6152/>

Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V (Bundesärztekammer) und § 92 Absatz 7d SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften; Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller; betroffene Medizinproduktehersteller), die eine Ersteinschätzung abgegeben haben, erhalten zudem die Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren. Die Terminierung der Anhörung und die Einladung übermitteln wir Ihnen in einem gesonderten Schreiben.

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Leigemann

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung Biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall

Stand: 3. November 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	3
II.	Antworten zum Fragebogen.....	4
A	Fragen zur Indikationsstellung	4
1.	Wie werden die oben aufgeführten Tests für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom bei prämenopausalen Frauen ohne Lymphknotenbefall in der Versorgung bislang eingesetzt?	4
2.	Welche klinischen Kriterien werden angewandt um eine Frau in diesem Zusammenhang als prämenopausal einzuordnen?	11
3.	Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Studien TailorX und RxPonder im Hinblick auf den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall?	15
4.	Bitte benennen Sie ggf. weitere geeignete Studien, die den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall belegen.	24
5.	Bitte nennen Sie ggf. auch Studien, in denen verschiedene Tests vergleichend untersucht wurden.	42
B.	Fragen zur Wirtschaftlichkeit	44

6.	Welche Kosten entstehen durch den Einsatz der o. g. Tests?	44
7.	Welche Kosten könnten vermieden werden?	45
8.	Wie häufig werden die einzelnen oben genannten Testverfahren bei prämenopausalen Frauen angewendet?	50
C.	<i>Ergänzung</i>	52
9.	Bitte benennen Sie bei Bedarf Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten	52
III.	Literaturlisten	55
a.	Literaturliste von Agendia NV	55
b.	Literaturliste von Bio Deutschland e. V.	57
c.	Literaturliste der DGGG und weitere FG	58
d.	Literatur von Exact Sciences	62
e.	Literatur VDGH	64
f.	Literatur Veracyte	69

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	SN-Berechtigung (ja/nein) Entscheidung UA MB am 09.11.2023	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Agendia NV (MammaPrint)	23.10.2023	ja	ja	nein
2	BIO Deutschland e.V.	25.10.2023	Ja	ja	
3	Gemeinsame Einschätzung: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V. Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	25.10.2023	Ja	Ja	ja
4	Exact Sciences	27.10.2023	Ja	Ja	Ja
5	VDGH	27.10.2023	Ja	Ja	Nein
6	Myriad	27.10.2023	Ja	Ja	nein
7	Veracyte	27.10.2023	Ja	Ja	Ja

II. Antworten zum Fragebogen

A Fragen zur Indikationsstellung

1. Wie werden die oben aufgeführten Tests für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom bei prämenopausalen Frauen ohne Lymphknotenbefall in der Versorgung bislang eingesetzt?

Einschätzende(r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	In der klinischen Praxis wird empfohlen, MammaPrint zur Identifizierung von Patienten einzusetzen, bei denen allein aufgrund der klinischen Merkmale fraglich ist, ob eine Chemotherapie Teil des Behandlungsplans sein sollte. MammaPrint liefert zusätzliche Informationen über die Biologie eines Tumors und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Metastasen. Hier haben Studien gezeigt, dass Tumore, die laut MammaPrint ein geringes genomisches Risiko aufweisen, keinen klinisch relevanten Nutzen aus einer Chemotherapie ziehen, während Tumore, die laut MammaPrint ein hohes genomisches Risiko aufweisen, wahrscheinlich von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. MammaPrint ist in den Behandlungspfaden für Brustkrebspatientinnen im Frühstadium verankert. MammaPrint wird von den deutschen AGO-Leitlinien und allen anderen wichtigen (inter)nationalen Leitlinien mit der höchsten Evidenzstufe (Stufe 1) unterstützt. MammaPrint wird in den AGO-Leitlinien als GEP-Test für Brustkrebs im Frühstadium mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten empfohlen, der prognostische Informationen für die Entscheidung über eine Chemotherapie liefert, die im Zusammenhang mit klinisch-pathologischen Faktoren verwendet werden sollte.¹ In Deutschland setzen Ärzte GEP-Tests wie MammaPrint ein, wenn bei der Entscheidungsfindung zur Chemotherapie Unsicherheit besteht. Es gibt eine Vielzahl von Faktoren, die von Ärzten berücksichtigt werden müssen, und das klinische Risiko sollte als dynamisches Kontinuum und nicht als Kombination mehrerer unabhängiger Faktoren betrachtet werden. Daher ist es schwierig zu definieren, wo eine solche "Unsicherheit" bei Chemotherapieentscheidungen besteht. Dies war der Grund für die Entwicklung genomischer Signaturen und insbesondere von MammaPrint, um ein in der Praxis verwendetes, von klinischen Variablen unabhängiges Instrument zu schaffen, das das gesamte klinische Risikokontinuum abdeckt: Erkrankungen im Stadium I oder II, die nodalnegativ oder nodalpositiv mit bis zu 3 positiven Lymphknoten (LN1) sind, mit einer Tumorgöße kleiner oder gleich 5,0 cm, sowie für Patientinnen mit Erkrankungen im Stadium III. MammaPrint liefert präzise Ergebnisse, die Ärzten und Patientinnen bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung helfen, um einen personalisierten Behandlungsplan zu erstellen. In der explorativen Untergruppenanalyse nach Alter in MINDACT wurde eine verstärkte Wirkung der Chemotherapie bei Patientinnen ≤50 beobachtet, wie dies auch in den Altersanalysen in TAILORx und RxPONDER festgestellt wurde.²

Einschätzende(r)	Antwort
	Dieser beobachtete Alterseffekt auf die Wirkung der Chemotherapie wird von vielen als indirekter endokriner Effekt der Chemotherapie angesehen, d. h. als chemotherapiebedingte Unterdrückung der Eierstockfunktion, und wird in Frage 3 näher erläutert. Während die Ergebnisse dieser Studien eine verstärkte Wirkung der Chemotherapie gezeigt haben, spricht die intakte prognostische Fähigkeit von MammaPrint bei prämenopausalen Patientinnen für eine weitere Anwendung in dieser Gruppe. MammaPrint Hohes Risiko vs. Niedriges Risiko - Hazard Ratio: 2,13 (P-Wert < 0,0001)² Bei adäquater Patientenselektion und Optimierung der endokrinen Therapie verlassen sich deutsche Ärzte nach wie vor auf genomische Signaturen als Entscheidungshilfe für die Chemotherapie und entscheiden sich häufig dafür, bei Patienten ≤50 auf eine Chemotherapie zu verzichten und sie mit einer optimierten endokrinen Therapie zu behandeln, wie die Erwartung der PROOFS-Studienrekrutierung zeigt, die in Frage 9 näher erläutert wird.
BIO Deutschland e.V.	k.A.
DGGG und weitere FG	Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie profitieren [1]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind [2]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Einschätzung des Rückfallrisikos eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen validierte Multigentests wie Oncotype DX®, MammaPrint®, En-doPredict® und Prosigna® eine zunehmend wichtige Rolle [3, 4]. Die exakte Einschätzung des Rückfallrisikos ist von großer Relevanz, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben [1]. Es ist entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [5]. Für die Beurteilung eines Biomarkers ist es in diesem Kontext relevant, dass einerseits die Prognose der Patientinnen mit einem frühen Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter rein endokriner Therapie möglichst genau bestimmt werden kann und andererseits ein Prognosevorteil durch die Hinzunahme der adjuvanten Chemotherapie zur adjuvanten Antihormontherapie möglichst genau abgeschätzt wird. Tatsächlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Der Stellenwert von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die

Einschätzende(r)	Antwort
	Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) diskutiert [4, 6]. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgröße, Nodalstatus, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigten, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche prognostische Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [7–13]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden, die auch prämenopausale nodal-negative Patientinnen beinhalteten [14]. Insgesamt sind in den Untersuchungen zu Multi-gentests mehr post- als prämenopausale Patientinnen untersucht worden, was der natürlichen Altersverteilung bei Brustkrebs entspricht. Die Untersuchungen zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied in der prognostischen Aussagekraft der Multigentests zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen. Grundsätzlich ist, bedingt wahrscheinlich durch die ungünstigere Tumorbilogie, das Rückfallrisiko bei jüngeren prämenopausalen Patientinnen höher als bei älteren Patientinnen [15].
Exact Sciences	Die aufgeführten Tests werden für Hormonrezeptor positive (HR+), HER2-negative Patientinnen ohne Lymphknotenbefall für GKV und PKV-Patientinnen standardmäßig genutzt und erstattet. Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aufgrund klinischer und patho-logischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann [1]. Zu den klinisch-pathologischen Faktoren, die zur prognostischen Abschätzung der Erkrankung herangezogen werden, gehören neben Alter, Nodalstatus, HER2-Status, Tumor-Größe und -Grading, die Ex-pression der Hormonrezeptoren sowie des Proliferationsmarkers Ki-67. Für keinen dieser Marker liegen randomisierte Studien zur Prädiktion des Chemotherapienutzens vor. Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test (Oncotype DX® Test) liefert unabhängig von den klassischen klinisch-pathologischen Faktoren eine Zusatzinformation in Bezug auf den potenziellen Nutzen einer Chemotherapie [2-4]. Somit können bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall (N0-Patientinnen) auf Basis des durch den Oncotype DX® Test ermittelten Recurrence Score (RS) Empfehlungen für bzw. gegen eine Chemotherapie ausgesprochen werden. Durch den Einsatz kann bei bis zu 80 % der Patientinnen eine belastende und mit potenziellen Nebenwirkungen behaftete Chemotherapie vermieden werden. Denn gerade junge/prämenopausale Patientinnen leben nach ihrer Brustkrebserkrankung noch (deutlich) länger und versterben anschließend

Einschätzende(r)	Antwort
	meist nicht ursächlich an Brustkrebs. So zeigt eine Analyse der SEER-Datenbank mit einer Dreiviertelmillion betroffener Frauen in den USA [5], dass Langzeitüberlebende von Brustkrebs nicht nur häufiger an anderen Tumoren, sondern auch an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Alzheimer sterben. Eine mögliche Ursache für die erhöhte kardiale Sterblichkeit nach zehn Jahren ist die Behandlung mit kardiotoxischen Krebstherapeutika wie Anthrazyklinen. Die Chemotherapie-basierte Krebstherapie könnte auch langfristige Folgen auf Lipidwerte haben und darüber das kardiovaskuläre Risiko steigern [5]. Daher besteht die dringende Notwendigkeit, diejenigen jungen/prämenopausalen Patientinnen zu identifizieren, bei denen eine adjuvante Chemotherapie nicht zu einer Heilung der Brustkrebserkrankung führt. Dadurch wird die Möglichkeit geschaffen, unnötige Kurzzeit- aber vor allem Langzeit-Nebenwirkungen zu vermeiden und alternative Behandlungskonzepte zu wählen (z. B. eine intensivierte antihormonelle Therapie). Bei N0-Patientinnen ≤ 50 Jahren, die den Großteil der hier diskutierten, prämenopausalen Population darstellen (siehe auch Frage 2) wurde folgender Nutzen einer Chemotherapie beim Einsatz des Oncotype DX® Test gezeigt [3, 6-8]: • RS 0 – 10: kein Nutzen einer Chemotherapie • RS 11 – 15: kein Nutzen einer Chemotherapie • RS 16 – 20: ca. 1,6%iger Nutzen einer Chemotherapie • RS 21 – 25: ca. 6,5%iger Nutzen einer Chemotherapie • RS ≥ 26: erheblicher Nutzen einer Chemotherapie Hinweis: Diese Zahlen wurden kürzlich, auf Basis einer Nachbeobachtungsdauer der Studie TAILORx von 12 Jahren, in einem Kongressbeitrag [9] aktualisiert. So beträgt der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei N0-Patientinnen ≤ 50 Jahren mit einem RS 16 – 20 nur noch 0,6 % (vorher 1,6 %), während bei einem RS 21 – 25 ein Nutzen von 7,8 % erreicht wird (vorher 6,5 %). Diese neuen Ergebnisse bestätigen damit die bisherigen Ergebnisse und erhöhen dabei die Trennschärfe zwischen den verschiedenen Kategorien des RS. Bei N0-Patientinnen ab 50 Jahren – und damit tendenziell eher postmenopausalen Patientinnen – wurde folgender Nutzen einer Chemotherapie gezeigt [3, 6-8] • RS 0 – 25: kein Nutzen einer Chemotherapie • RS ≥ 26: erheblicher Nutzen einer Chemotherapie Dabei stellt der Oncotype DX® Test den einzigen biomarkerbasierten Test dar, für den auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen seiner bisherigen Evaluationen [4, 10, 11] einen Anhaltspunkt für einen Nutzen feststellen konnte – explizit bei „Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten“ [4]. Diese Einschätzung wurde in einer späteren Bewertung auf Basis aktualisierter Daten bestätigt [11]. Zudem finden sich Empfehlungen zum Einsatz des Oncotype DX® Test in verschiedenen Leitlinien und Konsensdokumenten klinischer Experten (Details siehe Frage 4). Die Bedeutung des Einsatzes von Multigentests für Patientinnen zeichnet sich nicht zuletzt durch die Vergabe des Deutschen Krebspreises 2023 für klinische

Einschätzende(r)	Antwort
	Forschung an die Studienleiterinnen der Westdeutschen Studiengruppe aus. Die Preisträgerinnen haben durch die Plan-B und ADAPT-Studie eine herausragende innovative Leistung im Bereich der klinischen Therapie-Deeskalation beim frühen Mammakarzinom erbracht. Damit wurde der Oncotype DX® Test integrativer Bestandteil des Konzepts zum Verzicht auf Chemotherapie bei gleichbleibenden Heilungschancen [12]. Zudem zeigen Befragungen von Patientinnen, dass durch den Einsatz eines biomarkerbasierten Tests das Vertrauen in die getroffene Behandlungsentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie gestärkt und eine stärkere Einbindung in die Therapieentscheidung wahrgenommen wird [13]. Zusammenfassend kann der Oncotype DX® Test vor allem auf Basis der Studie TAILORx die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall unterstützen und bietet so einen individuellen Mehrwert für die Therapieentscheidung.
VDGH	Die aufgeführten Tests werden für Hormonrezeptor positive (HR+), HER2-negative Patientinnen ohne Lymphknotenbefall für GKV-Patientinnen standardmäßig genutzt und erstattet. Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann [1]. Zu den klinisch-pathologischen Faktoren, die zur prognostischen Abschätzung der Erkrankung herangezogen werden, gehören neben Alter, Nodalstatus, HER2-Status, Tumor-Größe und -Grading, die Expression der Hormonrezeptoren sowie des Proliferationsmarkers Ki-67. Für keinen dieser Marker liegen randomisierte Studien zur Prädiktion des Chemotherapie-Nutzen vor. Aus der Historie heraus ist ein niedriges Alter der Brustkrebspatientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. Dies gilt auch bei jungen/prämenopausalen Her2-, HR+ Patientinnen, bei denen man aus der Erfahrung heraus von einer schlechten Prognose ausgeht. Durch die jetzt vorliegende Evidenz aus den großen prospektiven Studien TAILORx und ADAPT zeigt sich, dass auch für eine erhebliche Anzahl der jungen/prämenopausalen Patientinnen, durch die Hinzunahme einer Chemotherapie der Therapieerfolg nicht verbessert werden kann [2]. Das Alter bzw. der Menopausalstatus als alleiniges Prognosekriterium sagt nichts darüber aus, ob die betroffene, HR+ Patientin von einer Chemotherapie profitieren wird. Gerade junge/prämenopausale Patienten leben noch (deutlich) länger nach ihrer Brustkrebserkrankung und sterben meist nicht daran, sondern an anderen Erkrankungen. Daher besteht die dringende Notwendigkeit, diejenigen jungen/prämenopausalen Patientinnen zu identifizieren, bei denen eine adjuvante Chemotherapie nicht zu einer Heilung der Brustkrebserkrankung führt, um ihnen die Möglichkeit zu geben, unnötige Kurzzeit- aber vor allem Langzeitnebenwirkungen zu vermeiden und alternative Behandlungskonzepte zu wählen (z.B. eine intensivierte antihormonelle Therapie).

Einschätzende(r)	Antwort
	Zu den Langzeitnebenwirkungen gehören unter anderem kognitive Beeinträchtigungen, kardiale Funktionsstörungen, sekundäre Krebserkrankungen (Leukämie) oder anhaltende periphere Neuropathie [3, 4, 5, 6]. Daher hat die Vermeidung einer Chemo-therapie ohne Nutzen einen potenziell beträchtlichen Einfluss auf die langfristige Lebensqualität der Patientin, die sich durch Vermeidung von Folgeerkrankungen und Produktivitätsverluste ergibt. Diese Tatsache ist von größter Bedeutung für junge/prämenopausale Patienten. Eine Analyse der SEER-Datenbank mit einer Dreiviertelmillion betroffener Frauen in den USA [7] zeigt, dass Langzeitüberlebende von Brustkrebs nicht nur häufiger an anderen Tumoren, sondern auch an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Alzheimer sterben. Eine mögliche Ursache für die erhöhte kardiale Sterblichkeit nach zehn Jahren ist die Behandlung mit kardiotoxischen Krebstherapeutika wie Anthrazyklinen. Die Chemotherapie-basierte Krebstherapie könnte auch langfristige Folgen auf Lipidwerte haben und darüber das kardiovaskuläre Risiko steigern.
Myriad	EndoPredict wird bei prä- und postmenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall gemäß G-BA Beschluss vom 15.10.2020 zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie eingesetzt. Dieses gilt seit 2023 auch für Patientinnen in DMP-Brustkrebs. Auch hier kann EndoPredict, unabhängig vom Menopausenstatus, bei nodalnegativen Patientinnen für die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, wenn auf Grund klinischer bzw. pathologischer Faktoren allein eine Entscheidung nicht getroffen werden kann, zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden. In der ASV ist eine Testung mit EndoPredict für nodalpositive Patientinnen >35 Jahre möglich ((zu den KI67 Kriterien siehe ASV-RL S.26f). Für nodalnegative Patientinnen gilt die Regelung der MVV-RL. Die bestehenden Selektivverträge nach §140a SGB V ermöglichen ebenso eine Testung von prämenopausalen Frauen. Zusammengefasst: Genexpressionstests können z.Z. in allen Versorgungsformen in vergleichbarer Weise bei prämenopausalen Frauen eingesetzt werden. Eine Änderung der derzeitigen Situation ist aus unserer Sicht auch vor dem Hintergrund der Datenlage nicht indiziert. Bei Berücksichtigung der internationalen Leitlinien ist festzustellen, dass es keinen Konsens bezüglich der Anwendung genomischer Signaturen als Entscheidungshilfe bei prämenopausalen Frauen gibt: • NCCN 2023: empfiehlt die Testung prämenopausaler nodalnegativer Patientinnen mit Oncotype, da diese möglicherweise die Behandlungsentscheidung bei Frauen, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, beeinflussen könnte. 1 • ASCO Leitlinien von 2022 zielen auf das Testen von postmenopausalen nodalnegativen Patientinnen ab.2

Einschätzende(r)	Antwort
	• St. Gallen 2021: Der europäische Konsens über Brustkrebs im Frühstadium verfolgt einen breiteren Ansatz und berücksichtigt den Nutzen von Genexpressionstests unabhängig vom Lymphknoten- und Menopausenstatus..3 • ESMO 2019: In den ESMO-Leitlinien 2019 für Brustkrebs im Frühstadium wird argumentiert, dass validierte Genexpressionsprofile die pathologische Beurteilung ergänzen und bei der Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie hilfreich sein können. Multigen-Panels können in Verbindung mit allen klinisch-pathologischen Faktoren verwendet werden, um anspruchsvolle systemische Behandlungsentscheidungen zu leiten, beispielsweise in Fällen von luminal-B-ähnlichen (HER2 negativen) und nodal-negativen oder Nodal 1-3-positivem BC, der Menopausenstatus ist nicht definiert.4 • S3 Leitlinie Daher kann, wenn bei Frauen mit einem ER-/PgR-positiven, HER2-negativen, nodalnegativen invasiven Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden.5Der Menopausenstatus ist nicht definiert. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Menopausenstatus für die Frage Genexpressionstest zur Beantwortung der Frage systemische Chemotherapie ja oder nein entweder gar nicht erfasst wird oder aber nicht Gegenstand einer eindeutigen Empfehlung ist. Die Leitlinien orientieren sich primär an der Frage des Nodalstatus – wie bisher im übrigen auch der G-BA. Wir möchten an dieser Stelle noch einmal zusätzlich auf die grundlegende Problematik von Chemotherapien hinweisen: • Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten (z. B. Nausea, Emesis, Alopezie) hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend (z. B. Amenorrhoe, Fatigue, sensorische Polyneuropathie, „Chemobrain“) oder sogar lebensbedrohlich (z. B. Herzinsuffizienz, sekundäre Leukämien) sind. Im Falle prämenopausaler Patientinnen ist zusätzlich und ausdrücklich auf die Frage der Fertilität hinzuweisen. Da, siehe Frage 2, die medizinische Definition der Menopause schwierig ist bzw. der Hormonstatus der Patientin nicht regelhaft erhoben wird, kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Die Risikoeinschätzung unter Zuhilfenahme von Genexpressionstests ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben. • EndoPredict®-hilft bei der Risikoeinschätzung, um Patientinnen, die nicht von einer Chemotherapie profitieren, die erheblichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu ersparen.
Veracyte	Frauen vor der Menopause haben oft aggressivere Formen von Brustkrebs und sprechen weniger gut auf konventionelle Therapien an, so dass die Chemotherapie für viele Betroffene ein wesentlicher Bestandteil ihrer Behandlung ist. Jüngste Fortschritte im Verständnis der Biologie des Brustkrebses haben jedoch zu stärker personalisierten Behandlungsansätzen

Einschätzende(r)	Antwort
	geführt - diese ermöglichen es auch, im Rahmen gültiger Standards prämenopausalen Frauen die nebenwirkungsreiche und belastende Chemotherapie zu ersparen. Derzeit basieren solche Behandlungsentscheidungen sowohl auf den Tumoreigenschaften (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2-Status, Tumorgad, Proliferationsrate) als auch auf genetischen Signaturen (Partridge, 2015, Müller, 2023), da neben der Bestimmung der Hormon-"Sensitivität" auch die individuelle Einschätzung des Rückfallrisikos wichtig ist. Da der Prosigna®-Test in lokalen Einrichtungen durchgeführt wird, werden Patienteninformationen und -merkmale nicht an Veracyte weitergegeben. Insbesondere verfügt Veracyte nicht über veröffentlichte/unveröffentlichte deutsche Anwendungsdaten zur Verwendung von Prosigna® bei prämenopausalen Patientinnen.

2. Welche klinischen Kriterien werden angewandt um eine Frau in diesem Zusammenhang als prämenopausal einzuordnen?

Einschätzende(r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Da der Menopausenstatus nicht in allen Studien über GEP-Tests erhoben wurde, wird im Allgemeinen das Alter als Surrogat für den Menopausenstatus verwendet, wobei >50 Jahre ein Surrogat für postmenopausal und ≤50 Jahre ein Surrogat für prämenopausal ist. In der klinischen Praxis gelten Patientinnen als prä- oder perimenopausal, wenn die Hormonspiegel im Blut zeigen, dass FSH und Östradiol im prämenopausalen Bereich liegen, entsprechend dem lokalen Normalbereich.
BIO Deutschland e.V.	k.A.
DGGG und weitere FG	Die Definition des Menopausenstatus wird durch die Menstruationsanamnese und ggf. durch die Bestimmung von FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) oder E2 (Östradiol) festgelegt [4, 16].
Exact Sciences	Im Rahmen der Studie TAILORx (NCT00310180) wurde ein post-menopausaler Status folgendermaßen definiert [3]: • Patientinnen sind 60 Jahre oder älter • Patientinnen sind zwischen 45 und 59 Jahre alt und hatten die letzte Periode mindestens 12 Monate vor Studieneinschluss • Patientinnen sind zwischen 45 und 59 Jahre alt und hatten die letzte Periode ≤12 Monate vor Studieneinschluss, zudem liegt der Spiegel des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im post-menopausalen Bereich (> 34,4 IU/L, falls keine zentrumsspezifischen Grenzwerte vorliegen) • Patientinnen sind zwischen 45 und 59 Jahre alt und haben eine Hormonersatztherapie erhalten, die bei der Diagnose eines hormon-sensitiven Brustkrebses abgebrochen wurde; zudem liegt der Spiegel des

Einschätzende(r)	Antwort
	FSH im postmenopausalen Bereich ($> 34,4$ IU/L, falls keine zentrumsspezifischen Grenzwerte vorliegen) • Patientinnen mit vorheriger bilateraler Oophorektomie • Patientinnen unter 60 Jahren mit vorheriger Hysterektomie (ohne bilaterale Oophorektomie) sowie FSH im postmenopausalen Bereich ($> 34,4$ IU/L, falls keine zentrumsspezifischen Grenzwerte vorliegen) Entsprechend galten im Rahmen der Studie alle Patientinnen, für die keines dieser Kriterien zutraf, als prä- bzw. perimenopausal. Wenige Patientinnen ($n = 14$), für die zu Baseline keine Informationen zum menopausalen Status vorlagen, wurden auf Basis des Alters klassifiziert, wobei ein Alter ≤ 50 Jahre als prämenopausal gewertet wurde [3]. Im Rahmen der Studie TAILORx wurde auf Basis dieser Kriterien bei etwa einem Drittel der Patientinnen in der ITT-Population ein prämenopausaler Status dokumentiert [3]. Es ist anzumerken, dass an-statt des menopausalen Status in einigen Analysen auch eine approximative, altersbasierte Grenze mit einem Cut-Off von ≤ 50 Jahren verwendet wird. In der klinischen Praxis nutzen Ärzte¹ vor allem die Rücksprache mit der Patientin hinsichtlich des Zeitpunkts der letzten Periode. Eine Analyse des Hormonstatus kommt vor allem in unklaren Fällen, z. B. bei Patientinnen < 50 Jahre ohne Periode, zur Anwendung. Insgesamt orientiert sich die Einteilung dabei an den Empfehlungen der Arbeits-gemeinschaft Gynäkologische Onkologie, wonach seit einem Jahr keine Menstruation stattgefunden haben soll oder eine entsprechende laborchemische Konstellation (Spiegel von FSH und Östradiol) vorliegen sollte, um eine Patientin als postmenopausal zu klassifizieren [14].
VDGH	Da der Menopausalstatus nicht in allen Studien erhoben wurde, wird im Allgemeinen das Alter als Surrogat für den Menopausalstatus verwendet, wobei >50 Jahre ein Surrogat für postmenopausal und ≤ 50 Jahre ein Surrogat für prämenopausal ist. In der klinischen Praxis ergibt sich der Menopausalstatus aus der klinischen Vorgeschichte und ggf. herangezogenen Laborergebnissen. So gelten Patientinnen als prä- oder perimenopausal, wenn der Hormonspiegel im Blut zeigt, dass FSH und Östradiol im prämenopausalen Bereich liegen.
Myriad	Es gibt keine evidenzbasierten Kriterien für die Diagnose der Menopause bei Patientinnen mit Brustkrebs. In klinischen Studien zu Brustkrebs wurden/werden unterschiedliche Definitionen der Menopause verwendet. Die auf den ersten Blick einfache Frage nach den Kriterien der Menopause und damit auch der Prämenopause erweist sich bei näherem Hinblick als ausgesprochen komplex. Die z.Z. aus unserer Sicht beste Zusammenfassung der Problematik findet sich bei: A. Ambikairajah et al. haben 20226 versucht, die üblichen Definitionen/Kriterien, die in verschiedenen Studien genutzt werden, zusammenzufassen. Insgesamt wurden dafür 128 Studien analysiert. Ca. 40%

¹ Rückmeldung klinischer Experten aus Deutschland gegenüber Exact Sciences

Einschätzende(r)	Antwort
	der Studien hielten sich an die STRAW Klassifizierung der Prä-Menopause; ca. 70% stimmten mit der STRAW-Definition der Post-Menopause überein. Gerade bei der Prämenopause gibt es eine hohe Inkonsistenz im Hinblick auf die Definition, da in 40% der Studien die Prä-menopause nicht definiert wurde. Folgende Kriterien wurden variabel in den Studien angewandt: 1) Regelmäßige Menstruation (in den letzten 5 Jahren; in den letzten 2 Jahren oder im letzten Jahr) 2) Hormonlevel: FSH Level, wobei die Schwelle zwischen 20IU/L bis zu 40IU/L variierte 3) Alter: Die Altersspanne variierte in den Studien sehr stark; es reichte von 35 bis 55 Jahre Die Definition der Postmenopause variierte entsprechend mit 12 Monate Amenorrhoe bis zu 5 Jahre; FSH Level von über 30 IU/L oder 40 IU/L und eine Alters-spanne von 40 bis 55 Jahre. In den NCCN Leitlinien 2023, V4 gibt es auch keine klare medizinische Definition des prämenopausalen Status; allerdings wird der postmenopausalen Status bei gesunden Patienten definiert, wobei auch berücksichtigt wird, dass eine systemische Therapie oder eine Operation auch Auswirkungen auf den postmenopausalen Status haben können.¹ Daher können wir annehmen, dass der prämenopausale Status vorliegt, wenn die folgenden Kriterien ausgeschlossen werden können: Menopause ist das dauerhafte Ausbleiben der Menstruation und beinhaltet einen dauerhaften Rückgang der Östrogensynthese in den Eierstöcken. Die natürliche Menopause ist in der Regel eine klinische Diagnose, die nach ≥ 12 Monaten Amenorrhoe gestellt wird. Das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und der Östradiol-spiegel werden zur Unterstützung der Diagnose der Menopause herangezogen.¹ Vor dem dargestellten Hintergrund, dass unterschiedliche Definitionen für die Prä-menopause verwendet werden, erscheint es uns im Versorgungsalltag schwierig, eine Patientinnengruppe als prä-menopausal klar zu definieren. Wir plädieren daher, auch um Unsicherheiten in der Ärzteschaft zu vermeiden, die bisherige Regelung beizubehalten und für „prä-menopausale Patientinnen“ keine separate und evtl. einschränkende Regelung zu fassen.
Veracyte	Die Bestimmung des prämenopausalen Status kann auf der klinischen Anamnese der laufenden Menstruation und/oder der Laborbestätigung der derzeitigen Eierstockfunktion beruhen. Bei der Behandlung von Brustkrebs ist die genaue Bestimmung des Status der Eierstockfunktion ein wichtiger Faktor für die Auswahl einer geeigneten endokrinen Therapie bei hormonrezeptor-positivem Brustkrebs. Das natürliche Aufhören der Eierstockfunktion (d. h. das Einsetzen der Menopause) ist oft ein allmählicher Prozess, der sich über Monate oder Jahre hinzieht (d. h. Perimenopause). Klinische Brustkrebsstudien, die eine endokrine Therapie beinhalten, haben in der Regel Kriterien zur Bestimmung des Status der Ovarialfunktion. Im Rahmen des PROOFS-Register der Westdeutschen Studiengruppe, in der die Unterdrückung der Eierstockfunktion bei prämenopausalen Frauen

Einschätzende(r)	Antwort
	untersucht wird, sind die Zulassungskriterien beispielsweise: prä- oder perimenopausal bei Eintragung in das Register (Alter <60 Jahre und Zustand nach Hysterektomie oder Amenorrhoe für <12 Monate; Bestätigung durch Bluthormonspiegel (FSH und Östradiol im prämenopausalen Bereich entsprechend dem lokalen Normalbereich) empfohlen) (ICH GCP). In der SOFT-Studie ging es in erster Linie darum, die Unterdrückung der Eierstockfunktion bei prämenopausalen Frauen zu untersuchen. Daher war es für die Einschlusskriterien entscheidend, nur Frauen mit Eierstockfunktion einzuschließen. Der prämenopausale Status wurde definiert als Östradiol (E2)-Spiegel im prämenopausalen Bereich, 30-400 Pikogramm pro Milliliter (pg/ml) (Francis, 2015). In der RxPONDER-Studie schließlich war die Definition des Menopausenstatus wichtig für die Bewertung der Leistung von OncotypeDX in prä- und postmenopausalen Populationen. In dem Versuch, den Menopausenstatus genau zu kategorisieren, wurde eine detaillierte Definition verwendet: Die Menopause wurde definiert als ein Alter von 60 Jahren oder mehr; ein Alter von 45 bis 59 Jahren mit spontaner Einstellung der Menstruation seit mindestens 12 Monaten vor der Einschreibung; ein Alter von 45 bis 59 Jahren mit Einstellung der Menstruation seit weniger als 12 Monaten vor der Einschreibung und einem Follikel-stimulierenden Hormonspiegel (FSH) im postmenopausalen Bereich (oder >34,4 IE pro Liter, wenn der institutionelle Bereich nicht verfügbar war); vorherige bilaterale Oophorektomie; oder Alter jünger als 60 Jahre mit vorheriger Hysterektomie ohne bilaterale Oophorektomie und einem FSH-Spiegel im postmenopausalen Bereich (oder >34,4 IE pro Liter, wenn der institutionelle Bereich nicht verfügbar war) (Sparano, 2019). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl in klinischen Studien als auch in der Routinepraxis die klinische Anamnese und die Laborergebnisse verwendet werden, um den Status der Prämenopause/der Eierstockfunktion zu bestimmen. Wie in diesen Beispielen gezeigt, variieren die spezifischen Kriterien von klinischer Studie zu klinischer Studie. In der Praxis ergibt sich der prämenopausale Status zumeist aus der klinischen Vorgeschichte (d. h. Regelmäßigkeit der Menstruationszyklen). Wenn dies nicht der Fall ist, werden Labortests, wie die oben genannten, herangezogen. Für die Zwecke dieser Bewertung und wie in der nachstehenden Erörterung ausgeführt, haben die meisten Studien keine Wechselwirkung zwischen der prognostischen Leistung der betreffenden genomischen Tests und dem Status der Eierstockfunktion festgestellt (Altundag, 2006). Ein internationales Expertengremium behandelte eine entscheidende Frage: Sollte die Unterdrückung der Eierstockfunktion mit endokriner Therapie (ET) als Alternative zur Chemotherapie (CT) für eine wirksame adjuvante Behandlung ausgewählter prämenopausaler Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium in Betracht gezogen werden? Die Erstellung von Genexpressionsprofilen wird als ein geeignetes Instrument zur Risikobewertung hervorgehoben, um die Auswahl der Patientinnen für eine Unterdrückung der Eierstockfunktion unter Verwendung einer oralen

Einschätzende(r)	Antwort
	endokrinen Therapie zu unterstützen. Diese Frage ergab sich aus der Erkenntnis des altersabhängigen Nutzens der CT in Studien wie TAILORx und MINDACT. Es wurde die Theorie aufgestellt, dass der in diesen Studien beobachtete verzögerte Nutzen auf einer behandlungsinduzierten Unterdrückung der Eierstockfunktion bei prämenopausalen Frauen mit klinisch hohem Risiko und genomisch niedrigem Risiko für frühen Brustkrebs zurückzuführen sein könnte. Das Gremium rät, die Behandlungsoptionen mit den Patientinnen zu besprechen, insbesondere wenn diese Begleiterkrankungen, Fertilitätsproblemen oder eine Abneigung gegen eine Chemotherapie haben. Obwohl es keine endgültige Empfehlung gibt, fordert das Gremium die Kliniker auf, eine Unterdrückung der Eierstockfunktion und ET als Alternative zu prüfen und dabei die individuellen Überlegungen und Risiken zu berücksichtigen (Arboleda, 2022, Altundag, 2006).

3. Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Studien TailorX und RxPonder im Hinblick auf den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall?

Einschätzende (r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Bei TAILORx und RxPONDER haben wir eine verstärkte Wirkung der Chemotherapie bei Patientinnen im Alter von ≤ 50 Jahren beobachtet. Dieser beobachtete Alterseffekt auf die Wirkung der Chemotherapie wird von vielen als indirekte endokrine Wirkung der Chemotherapie angesehen, nämlich als chemotherapiebedingte Unterdrückung der Ovarialfunktion. Der Mechanismus der Unterdrückung der Eierstockfunktion wird indirekt durch die Ergebnisse der TAILORx-, SOFT- und TEXT-Studien unterstützt. In der TAILORx-Studie war der oben erwähnte Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen im Alter von 45 Jahren am stärksten ausgeprägt und nahm in jüngerem und älterem Alter sowie mit der Menopause ab, was mit einem Effekt aufgrund der chemotherapiebedingten vorzeitigen Menopause vereinbar ist.³ In der SOFT-Studie, einer prospektiven Studie zur Untersuchung optimaler adjuvanter endokriner Strategien bei 3047 prämenopausalen Frauen, dauerte es acht Jahre, bis ein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Ovarialfunktionssuppression (OFS) zu Tamoxifen festgestellt werden konnte: Die absoluten 8-Jahres-Verbesserungen beim krankheitsfreien Überleben und beim Gesamtüberleben betrugen 4-2 Prozentpunkte bzw. 1-8 Prozentpunkte.⁴ Die SOFT-Studie und die TEXT-Studie (eine weitere OFS-Studie) haben eine deutlich höhere Wirksamkeit von GnRH-Analoga (OFS) in Kombination mit Exemestan oder Tamoxifen im Vergleich zu Tamoxifen/Exemestan allein bei Patientinnen mit höherem klinischen Risiko ergeben. Diese Ergebnisse werden auch durch die ABCSG-12-Daten gestützt, die ein ausgezeichnetes Ergebnis nach dreijähriger Behandlung mit GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen oder

Einschätzende (r)	Antwort
	Aromatasehemmern (+/- Zoledronsäure) bei Patientinnen mit HR+ Brustkrebs mit oder ohne Chemotherapie zeigen.⁵ Aus diesen Gründen halten viele Ärzte eine alleinige endokrine Behandlung (mit oder ohne OFS, je nach klinischem Risiko) bei prämenopausalen Patientinnen für sinnvoll, wenn das genomische Risiko gering ist. Es sei darauf hingewiesen, dass in den drei großen randomisierten GEP-Studien (TAILORx und RxPONDER [Oncotype DX] und MINDACT [MammaPrint]) die Unterdrückung der Eierstockfunktion als Bestandteil der endokrinen Therapie bei jungen Frauen nur in geringem Umfang (13-20 %) eingesetzt wurde. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass die Optimierung der endokrinen Therapie durch Hinzufügen einer Unterdrückung der Eierstockfunktion zum Behandlungsplan von Patientinnen mit genomisch niedrigem Risiko den Patientinnen zugute kommt und das Überleben so weit verbessert, dass eine Chemotherapie nicht gerechtfertigt ist und bei Patientinnen ≤50 mit genomisch niedrigem Risiko immer noch unterlassen werden kann. Obwohl es nur indirekte Beweise für die Ursache der verbesserten Chemotherapie gibt, die den weiteren Einsatz von GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen unterstützen, ist die intakte prognostische Fähigkeit von GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen ein direkter Beweis, der den weiteren Einsatz von GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen unterstützt. Die prospektive MINDACT-Studie belegte die unabhängige prognostische Fähigkeit von MammaPrint in einer multivariaten Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben nach Korrektur für klinische Faktoren und Alter (≤50 und >50). Die Ergebnisse sind in Tabelle S15 von Piccart et al. 2021 aufgeführt.² MammaPrint Hohes Risiko vs. Niedriges Risiko - Hazard Ratio: 2,13 (P-Wert < 0,0001)² Mit den Erkenntnissen aus der TAILORx-, RxPONDER- und MINDACT-Studie ist die Patientenauswahl für die GEP-Nutzung bei Patienten ≤50 sehr wichtig. Beispiele für eine angemessene Patientinnenauswahl sind die Verwendung eines konservativeren genomischen Risiko-Cut-offs für Patientinnen ≤50 (UltraLow Risk für MammaPrint⁵, RS 0-15 für Oncotype DX) oder die Kombination eines genomisch niedrigen Risikos mit dem Ansprechen auf eine endokrine Behandlung, gemessen durch dynamisches Ki67, um die Deeskalation der Chemotherapie zu steuern.
BIO Deutschland e.V.	Gerade junge/prämenopausale Patientinnen leben noch (deutlich) länger nach ihrer Brustkrebserkrankung und sterben meist nicht daran, sondern an anderen Erkrankungen. Daher besteht die dringende Notwendigkeit, diejenigen jungen/prämenopausalen Patientinnen zu identifizieren, bei denen eine adjuvante Chemotherapie nicht zu einer Heilung der Brustkrebserkrankung führt, um ihnen die Möglichkeit zu geben, unnötige Kurzzeit- aber vor allem Langzeit-nebenwirkungen zu vermeiden und alter-native Behandlungskonzepte zu wählen (z.B. eine intensivierte antihormonelle Therapie).

Einschätzende (r)	Antwort
	Zu den Langzeitnebenwirkungen gehören unter anderem kognitive Beeinträchtigungen, kardiale Funktionsstörungen, sekundäre Krebserkrankungen (Leukämie) oder anhaltende periphere Neuropathie (Friesse et al. 2017; Ejlertsen et al 2017; Whittaker et al. 2022). Daher hat die Vermeidung einer Chemotherapie ohne Nutzen einen potenziell beträchtlichen Einfluss auf die langfristige Lebensqualität der Patientin, die sich durch Vermeidung von Folgeerkrankungen und Produktivitätsverluste ergibt. Diese Tatsache ist von größter Bedeutung für junge/prämenopausale Patienten. Eine Analyse der SEER-Datenbank mit einer Dreiviertelmillion betroffener Frauen in den USA (Afifi A et al. Cancer 2019) zeigt, dass Langzeitüberlebende von Brustkrebs nicht nur häufiger an anderen Tumoren, sondern auch an Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Alzheimer sterben. Eine mögliche Ursache für die erhöhte kardiale Sterblichkeit nach zehn Jahren ist die Behandlung mit kardiotoxischen Krebstherapeutika wie Anthrazyklinen. Die Chemotherapiebasierte Krebstherapie könnte auch langfristige Folgen auf Lipidwerte haben und darüber das kardiovaskuläre Risiko steigern.
DGGG und weitere FG	Für das gesamte Studienkollektiv der TailorX-Studie (n= 10273) war bei intermediärem Recurrence Score (RS) (n=6711) der nodal-negativen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine rein endokrine Therapie nicht einer zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzten Chemotherapie unterlegen (1,08; 95% Konfidenzintervall 0,94-1,24; P = 0,26 [13]. Die Autoren fanden eine signifikante Interaktion zwischen Chemotherapieeffekt und Alter (P = 0,03). In einer explorativen Analyse bei Patientinnen ≤ 50 Lebensjahre zeigte sich, anders als bei älteren Patientinnen, ein geringer Effekt einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie für ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben (DFS). Keine signifikante Interaktion fand sich dagegen zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausen-status, so dass anhand dieser Studie nicht ein Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapie und Menopausenstatus hergeleitet werden kann. In der RxPonder Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten konnten Kalinsky et al. zeigen, dass bei niedrigem und intermediärem RS (0-25) in der Gesamtkohorte kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie gezeigt werden konnte [17]. In Subgruppenanalysen profitierten hier nur prämenopausale, nicht aber postmenopausale Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie. Da diese Studie allerdings ausschließlich nodal-positive Patientinnen rekrutierte, kann auch anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall abgeleitet werden. Von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden aktuell Leitlinien für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [3, 18]. Bei Patientinnen ≤ 50 Lebensjahre ohne befallene Lymphknoten kann der RS (OncotypeDX) eingesetzt

Einschätzende (r)	Antwort
	werden. Bei prämenopausalen Patientinnen mit 1-3 tumorbefallenen Lymphknoten zeigte sich in der RxPonder-Studie ein signifikant verbessertes DFS auch bei niedrigem / intermediärem RS (0-25). Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass es bei prämenopausalen Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten keine ausreichende Evidenz für die Verwendung eines Biomarkers gibt [18]: ■ High quality of evidence/strong strength of recommendation ■ Intermediate quality of evidence/strong strength of recommendation ■ Intermediate quality of evidence/moderate strength of recommendation
Exact Sciences	Zur Bewertung des Nutzens oder Schadens biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom müssen zwei Fragestellungen berücksichtigt werden. Zum einen müssen Frauen, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können, sicher identifiziert werden, um im weiteren Krankheitsverlauf das Risiko für das Auftreten von Metastasen zu minimieren. Auf der anderen Seite muss der Einsatz von belastenden und potenziell mit (Langzeit-)Nebenwirkungen behafteten Chemotherapie bei Patientinnen, die nicht davon profitieren, minimiert werden. Hinsichtlich der Relevanz der Vermeidung von unnötigen Chemotherapien, wird auch auf die Ausführungen im Rahmen von Frage 1 verwiesen. Der Einsatz des Oncotype DX® Tests kann Antworten für beide Fragestellungen liefern und bietet so einen individuellen Mehrwert für die Therapieentscheidung [3, 6-8]. Bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall kann dieser Nutzen vor allem auf Basis der Studie TAILORx nachgewiesen werden [4], wie in den folgenden Absätzen dargelegt wird. Vorbemerkung: Zunächst ist anzumerken, dass in den prospektiven Studien TAILORx und RxPONDER wie zuvor schon in den Validierungsstudien NSABP B-

Einschätzende (r)	Antwort
	14, NSABP B-20 und SWOG-8814 der prädiktive Wert des Oncotype DX Testes für die Entscheidung hinsichtlich einer adjuvanten Chemo-therapie bei Frauen mit primärem Mammakarzinom gezeigt werden konnte. Entsprechend gelten die dort ermittelten Aussagen auch nur für den Oncotype DX® Test und können nicht allgemein auf andere biomarkerbasierte Tests übertragen werden, wie es in Frage 3 sugge-riert wird. Dies stellt auch das IQWiG in seinen bisherigen Bewertun-gen fest, da nur beim Oncotype DX® Test ein Anhaltspunkt für einen Nutzen festgestellt werden konnte [4, 11] (siehe dazu auch Frage 5). Studie RxPONDER Weiterhin muss festgehalten werden, dass in die Studie RxPONDER nur Patientinnen mit 1 – 3 befallenen Lymphknoten (N1) eingeschlos-sen wurden [2]. Für die vorliegende Fragestellung – den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit pri-märem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall (also N0-Patien-tinnen) – sind die Ergebnisse aus RxPONDER daher nicht direkt über-tragbar und nur begrenzt anwendbar. Im Rahmen der Studie RxPONDER wurden 5.083 Patientinnen mit HR+ und HER2-negativem Brustkrebs mit Lymphknotenbefall (N1) sowie einem RS zwischen 0 – 25, die nach primärer Operation für eine Che-motherapie in Frage kamen, in die Studienarme randomisiert [2]. Da-bei erhielt die eine Hälfte der Patientinnen lediglich eine endokrine Therapie, während im anderen Studienarm zusätzlich zur endokrinen Therapie eine Chemotherapie gegeben wurde. Stratifizierungsfakto-ren waren der RS (0 – 13 und 14 – 25), menopausaler Status (prä- bzw. postmenopausal) sowie die Art der Axillachirurgie (Sentinel-Lymph-knoten-Biopsie oder axilläre Lymphknotendisektion). Ein prä-menopausaler Status war definiert als < 6 Monate seit der letzten Pe-riode, bei unklaren Fällen wurden Patientinnen < 50 Jahre als prä-menopausal angesehen. Auf Basis der Ergebnisse nach 9 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich, dass prämenopausale Patientinnen tendenziell von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren können, dieser Nutzen aber dennoch dif-ferenziert ausfällt [2]. So konnte durch die getrennte Bertachtung von post- und prämenopausalen Patientinnen der klinische Nutzen für die Therapieentscheidung (Clinical Utility) des Oncotype DX® Test gezeigt werden; es werden diejenigen Patientinnen identifiziert, die einen evidenten (RS > 25) Nutzen von einer Chemotherapie haben. Auf der anderen Seite (RS 0 – 25) liegt zwar ein statistisch signifikanter, aber in der klinischen Bewertung eher marginaler Nutzen einer Chemothe-rapie von ca. 2,4 %2 vor. Dabei bleibt jedoch unklar, ob der beobach-tete Nutzen einer Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen auf die direkte zytotoxische Wirkung und/oder eine Chemotherapie-bedingte, vorzeitige Menopause zurückzuführen ist [2]. Möglicher-weise könnte also auch eine ovariäre Suppression denselben Effekt zeigen. In Summe zeigt die Studie RxPONDER, dass postmenopausale N1-Pa-tientinnen mit einem RS zwischen 0 – 25 nicht von einer Chemothe-rapie profitieren. Im Gegensatz dazu wurde bei prämenopausalen N1-Patientinnen unabhängig vom RS (0 – 25) ein statistisch signifikanter, aber in der klinischen Bewertung eher marginaler Nutzen

Einschätzende (r)	Antwort
	der Chemo-therapie von ca. 2,4 %² beobachtet [2]. Ab einem RS von 26 ist für alle N1-Patientinnen von einem erheblichen Nutzen einer Chemotherapie auszugehen. Der Oncotype DX® Test kann die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Frauen mit primärem Mammakarzinom mit 1 – 3 betroffenen Lymphknoten unterstützen und bietet so einen individuellen Mehrwert für die Therapieent-scheidung. Prämenopausale Frauen mit primärem Mammakarzi-nom ohne Lymphknotenbefall waren in der Studie RxPONDER nicht vertreten. Studie TAILORx Die Studie TAILORx schloss nur N0-Patientinnen ein, daher besitzen die Ergebnisse dieser Studie für die vorliegende Fragestellung höchste Relevanz [3, 8]. Für eine ausführliche Beschreibung und Diskussion des Designs der Studie wird auf die frühere Bewertung des IQWiG ver-wiesen [4]. Im Rahmen der prospektiven Studie TAILORx konnte gezeigt werden, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu endo-kriner Therapie im Hinblick auf Fernrezidivraten nach 9 Jahren durch den mittels Oncotype DX® Test ermittelten Recurrence Score® (RS) vorhergesagt werden kann [3]. N0-Patientinnen ≤ 50 Jahren profitieren bei einem RS < 15 nicht von einer Chemotherapie. Patientinnen mit einem RS zwischen 16 – 20 können einen marginalen Nutzen in der Größenordnung von 1,6 % nach 9 Jahren [3] bzw. 0,6 % nach 12 Jahren [9] aus einer Chemotherapie ziehen. Ab einem RS von ≥ 21 ist von einem evidenten Nutzen (ca. 6,5 % [3] nach 9 Jahren und ca. 7,8 % nach 12 Jahren[9]) der Chemotherapie für prämenopausalen N0-Patientinnen auszugehen. In weiteren Analysen wurde der Zusammenhang zwischen Alter und Nutzen einer Chemotherapie detailliert betrachtet, indem zusätzlich die klinische Risikoeinschätzung (operationalisiert über Tumorgroße sowie histologischen Differenzierungsgrad) der Patientin berücksichtigt wurde [8]. Hier konnte bei N0-Patientinnen ≤ 50 Jahre mit niedrigem klinischem Risiko und einem RS zwischen 16 – 20 kein Nutzen einer Chemotherapie ermittelt werden. Bei N0-Patientinnen ≤ 50 Jahre mit hohem klinischem Risiko wurde bei einem RS zwischen 16 – 20 RS ein Trend für einen Nutzen der Chemotherapie sichtbar. Dieser Trend bestand auch für alle N0-Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS zwischen 21 – 25. Detaillierte Betrachtungen unter Berücksichtigung des menopausalen Status zeigten, dass prämenopausale N0-Patientinnen zwischen 46 – 50 Jahren im Vergleich zu postmenopausalen N0-Patientinnen desselben Alters am meisten von einer Chemotherapie profitieren können [8]. Auf der anderen Seite wurde in der Subgruppe der sehr jungen prämenopausalen Patientinnen (≤ 40 Jahre) kein Nutzen einer Chemotherapie festgestellt [8]. Dies könnte darauf hindeuten, dass der Effekt auf die 46-50jährigen Patientinnen durch eine Chemotherapie-bedingte vorzeitige Menopause erklärbar ist [8].

² Angabe auf Basis des rezidiv-freien Intervalls von RxPONDER nach 6,1 Jahren Nachbeobachtung. Diese Daten wurden im Rahmen des San Antonio Breast Cancer Symposium (2021) präsentiert (GS2-07; Updated results from a phase 3 randomized clinical trial in participants with 1-3 positive lymph nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer with Recurrence Score® (RS) ≤ 25 randomized to endocrine therapy +/- chemotherapy: SWOG S1007 (RxPONDER). Bisher nicht publiziert, die relevanten Werte sind aber unter <https://ascopost.com/issues/march-10-2022-supplement-conference-highlights-sabcs-2021/rxponder-update-explores-benefit-of-chemotherapy-in-subgroups/> [Zugriff 25.10.2023] aufrufbar.

Einschätzende (r)	Antwort
	Zusammenfassung Insgesamt zeigt die klinische Evidenz aus TAILORx für NO-Patientinnen ≤ 50 Jahren, die den Großteil der hier diskutierten, prämenopausalen Population darstellen, folgenden Nutzen einer Chemotherapie [3, 6-8]: • RS 0 – 10: kein Nutzen einer Chemotherapie³ • RS 11 – 15: kein Nutzen einer Chemotherapie³ • RS 16 – 20: ca. 1,6%iger Nutzen einer Chemotherapie³ • RS 21 – 25: ca. 6,5%iger Nutzen einer Chemotherapie³ • RS ≥ 26: erheblicher Nutzen einer Chemotherapie Hinweis: Diese Zahlen wurden kürzlich, auf Basis einer Nachbeobachtungsdauer der Studie TAILORx von 12 Jahren, in einem Kongressbeitrag [9] aktualisiert. So beträgt der Nutzen einer adjuvanten Chemo-therapie bei NO-Patientinnen ≤ 50 Jahren mit einem RS 16 – 20 nur noch 0,6 % (vorher 1,6 %), während bei einem RS 21 – 25 ein Nutzen von 7,8 % erreicht wird (vorher 6,5 %). Diese neuen Ergebnisse bestätigen damit die bisherigen Ergebnisse und erhöhen dabei die Trennschärfe zwischen den verschiedenen Kategorien des RS. Bei NO-Patientinnen ab 50 Jahren – und damit tendenziell eher post-menopausalen Patientinnen – wurde folgender Nutzen einer Chemo-therapie gezeigt [3, 6-8] • RS 0 – 25: kein Nutzen einer Chemotherapie • RS ≥ 26: erheblicher Nutzen einer Chemotherapie Daraus leiten sich die folgenden Empfehlungen für prämenopausale NO-Patientinnen ab: • Patientinnen mit einem RS ≥ 26 profitieren eindeutig von einer Chemotherapie [3, 8] • Patientinnen mit einem RS zwischen 16 – 25 können einen marginalen klinischen Nutzen aus einer Chemotherapie ziehen, wobei dieser bei einem RS zwischen 21 – 25 evident wird [3, 8]. Zum Einsatz der Chemotherapie ist hier eine patienten-individuelle Entscheidung erforderlich. • Bei einem RS ≤ 15 liegt kein Nutzen einer adjuvanten Chemo-therapie vor, diese kann den Patientinnen entsprechend erspart werden [3, 7, 8]. Dies unterstreicht den klinischen Nutzen des Tests, da genau diese Patientinnen identifiziert und • den durch eine unnötige zytotoxische Chemotherapie bewahrt werden können. Diese Einschätzung wurde grundsätzlich auch vom IQWiG geteilt, wo bei hier für prämenopausale (bzw. ≤ 50 Jahre) NO-Patientinnen ein RS von ≤ 10 als Cut-Off-Wert für den Verzicht auf eine Chemotherapie angegeben wurde [4]. Dabei wurde für den Oncotype DX® Test ein Anhaltspunkt für einen Nutzen festgestellt [4]. Diese Einschätzung wurde in einer späteren Bewertung auf Basis aktualisierter Daten bestätigt [11]. Zusammenfassend kann der Oncotype DX® Test vor allem auf Basis der Studie TAILORx die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall unterstützen und bietet so einen individuellen Mehrwert für die Therapieentscheidung.

³ Chemotherapie-Nutzen ausgedrückt in Prozentpunkten basierend auf der Wahrscheinlichkeit für Fernrezidive mit/ohne Chemotherapie. Ein absoluter Nutzen $<1\%$ gilt als kein Chemotherapie-Nutzen.

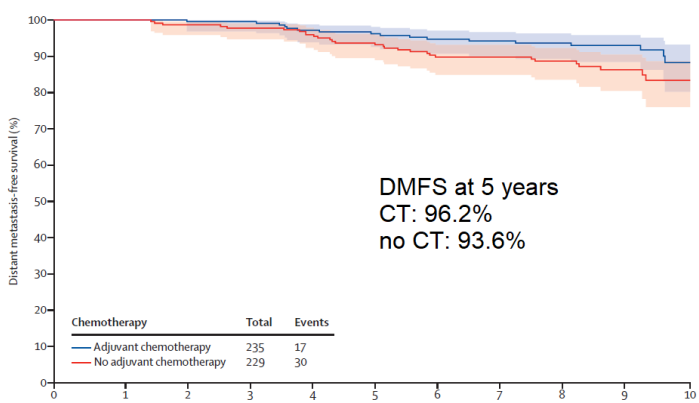
Einschätzende (r)	Antwort
VDGH	a) TAILORx und RxPONDER belegen, dass nicht jede junge/prämenopausale HR+/Her2- Patientin eine zusätzliche Chemotherapie benötigt. Basierend auf der TAILORx -Studie zeigte eine explorative Analyse bei jungen Frauen (≤ 50 Jahre) mit HR+, HER2-, N0-Brustkrebs (n=3.054), dass auch bei diesen Patientinnen mit Recurrence Score-Werten von ≤ 15 eine niedrige Rezidivrate ohne zusätzliche Chemotherapie beobachtet werden konnte. Sekundäranalysen von TAILORx zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Alter und absolutem Chemotherapie-Nutzen ergaben keinen Hinweis auf einen geschätzten absoluten Chemotherapie-Nutzen bei einer verlängerten Nachbeobachtung (bis zu 11 Jahren) bei Patientinnen im Alter von ≤ 50 Jahren und einem mittleren Recurrence Score-Ergebnis von 16-20 (n=886); ein Trend für einen absoluten Chemotherapie-Nutzen wurde nur bei jungen Frauen mit einem Recurrence Score-Ergebnis von 21-25 (n=476), unabhängig vom klinischen Risiko festgestellt [8, 9]. Zudem wurde bei den Studien TAILORx und RxPONDER eine verstärkte Wirkung der Chemotherapie bei Patientinnen im Alter von ≤ 50 Jahren beobachtet. Dieser beobachtete Alterseffekt auf die Wirkung der Chemotherapie wird von vielen als indirekte endokrine Wirkung der Chemotherapie angesehen, nämlich als chemotherapiebedingte Unterdrückung der Ovarialfunktion. Der Mechanismus der Unterdrückung der Eierstockfunktion wird indirekt durch die Ergebnisse der TAILORx-, SOFT- und TEXT-Studien unterstützt. In der TAILORx-Studie war der oben erwähnte Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen im Alter von 45 Jahren am stärksten ausgeprägt und nahm in jüngerem und älterem Alter sowie mit der Menopause ab, was mit einem Effekt auf-grund der chemotherapiebedingten vorzeitigen Menopause vereinbar ist.
Myriad	Da in der RXPONDER nur Patientinnen mit Lymphknotenbefall eingeschlossen waren ist eine Aussage zu nodalnegativen Patientinnen nicht möglich. RxPonder spielt daher aus unserer Sicht bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei der hier in Rede stehenden Patientengruppe keine Rolle.7 TailorX fokussiert auf nodalnegative Patientinnen, allerdings ohne Aussage zum Menopausenstatus; aber mit der ungefähren Angabe > oder < 50 Jahre. Eine Aussage, die nicht unbedingt weiterführt, wenn man bedenkt, dass die natürliche Menopause im Alter von 48 bis 52 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren erlebt wird. Beobachtet wurde, dass der Behandlungs-nutzen einer adjuvanten Chemotherapie je nach Kombination des RS mit dem Menopausenstatus variierte, was darauf hin-deutet, dass der Menopausenstatus den Test beeinflusst. Laut Studienplan zeigte die Studie eine Prognoseleistung für ODx (primärer End-punkt), schaffte es aber nicht, einen prospektiven, prädiktiven Chemobenefit zu zeigen. (CO-primärer hierarchischer End-punkt). Die im Rahmen einer prämenopausalen explorativen, vorgeplanten Subgrup-penanalyse generierten Daten spiegeln einen indirekten Chemobenefit bei Frauen unter 50 Jahren innerhalb eines bestimmten Bewertungsbereichs (RS 16 – 20 war laut klinischer Risikobewertung mit einem Chemobenefit verbunden, und RS 21-25 zeigte, dass diese Frauen offenbar einen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen) mit einem signifikanten Interaktionstest wider.8

Einschätzende (r)	Antwort
Veracyte	Sowohl TAILORx als auch RxPONDER untersuchten die Verwendung des Onkotype-Assays zur Einteilung von Patientinnen in Risikogruppen und zur Bewertung des Nutzens einer zusätzlichen Chemotherapie zu der endokrinen Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem Brustkrebs. Das primäre Ziel von TAILORx war der Nachweis der Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der Chemotherapie bei knotennegativen Patientinnen mit Rezidiv-Scores zwischen 11 und 25. Während dies für die Gesamtpopulation galt, zeigte eine Analyse der prämenopausalen Population einen Vorteil für die Chemotherapie bei Frauen unter 50 Jahren mit einem Rezidiv-Score von 21-25. Bei einer Aktualisierung im Rahmen des Brustkrebsymposiums in San Antonio (März 2022) wurde eine Nachbeobachtungszeit von 12 Jahren vorgestellt und die Analyse um die Bewertung klinischer Risikofaktoren erweitert. Insgesamt zeigte sich ein Trend zum Nutzen der Chemotherapie mit zunehmendem Rezidiv-Score. Das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) verbesserte sich in der Gruppe mit einem Rückfallwert von 16-20 um 7,6 % und in der Gruppe mit einem Rückfallwert von 21-25 um 7,4 %. Das DRFI stieg in den jeweiligen Gruppen um 0,6 % bzw. 7,8 %. Bei beiden Endpunkten stiegen die Ereignisraten in der Gruppe mit ausschließlich endokriner Behandlung an, was die prognostische Leistung von OncotypeDX untermauert. Bei einer weiteren Stratifizierung nach klinischem Risiko verbesserte die Chemotherapie den DRFI um 11,7 % in der Untergruppe mit hohem klinischem Risiko (Rückfallwert 21-25). Ein 3-Wege-Interaktionstest in Bezug auf Behandlung für Chemo-Alter-Rückfallwert und Chemo-Menopause-Rückfallwert war jedoch nur für IDFS statistisch signifikant ($p=0,007$). Außerdem sind die Hazard Ratios für den Chemotherapie-Nutzen mit abnehmendem Alter tendenziell rückläufig. Insgesamt spricht dies dafür, dass OncotypeDX eine prognostische Funktion hat und in gewissem Maße in der Lage ist, den Nutzen einer Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen vorherzusagen, auch wenn der Nutzen mit zunehmender Verschlechterung der Prognose möglicherweise leichter zu erkennen ist, selbst wenn die relative Risikoreduktion durch eine Chemotherapie gleich bleibt (Sparano, 2023). Die RxPONDER-Studie befasste sich mit dieser Frage bei lymphknoten-positivem Brustkrebs, indem Patienten mit einem Rückfallwert < 26 in die Studie aufgenommen und randomisiert einer endokrinen oder chemoendokrinen Therapie zugeführt wurden. Primäres Ziel war es, eine prädiktive Wechselwirkung zwischen zunehmendem RS und dem Nutzen einer Chemotherapie nachzuweisen. Bei den prämenopausalen Patientinnen verbesserte die Chemotherapie zwar die IDFS. Der relative Nutzen nahm jedoch nicht mit steigendem Rückfallwert zu (Kalinsky, 2021). In einer explorativen Analyse war das Ausbleiben der Regelblutung mit einer verbesserten IDFS verbunden (Kalinsky, 2022). Sowohl TAILORx als auch RxPONDER zeigen den Nutzen von Genexpressionstests zur Verfeinerung der Prognosebeurteilung. Bemerkenswert für den deutschen Versorgungsbereich ist, dass ein deutlich geringerer Anteil der Patientinnen als in Europa und Deutschland eine optimierte endokrine Therapie im Sinne der ovariellen Suppression erhielt. Ob

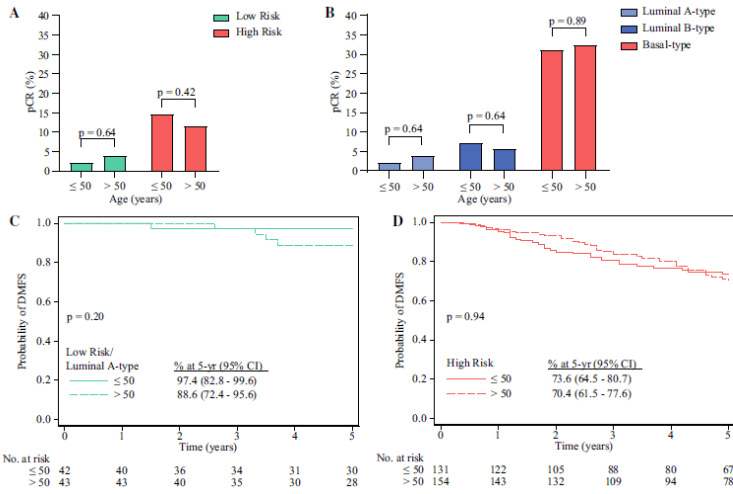
Einschätzende (r)	Antwort
	OncotypeODX einen zunehmenden Chemotherapie-Nutzen durch Ovarialablation oder direkte Krebszellzytotoxizität vorhersagt, ist nicht geklärt und muss weiter untersucht werden (Müller, 2023). Die verfügbaren Daten weisen nicht auf einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen von Genexpressionstests und den Nebenwirkungen einer Standardchemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium hin.

4. Bitte benennen Sie ggf. weitere geeignete Studien, die den Nutzen oder Schaden biomarkerbasierter Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall belegen.

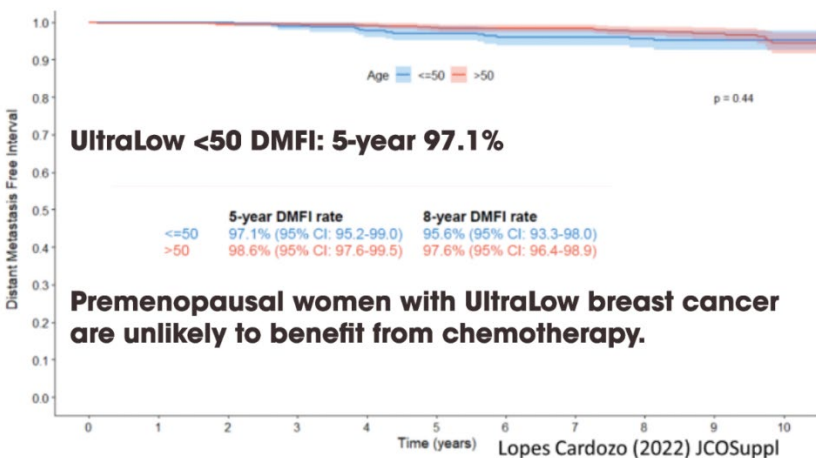
Einschätzende (r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	MINDACT² Die Phase-3-Studie MINDACT sollte den prospektiven, randomisierten Nachweis erbringen, dass MammaPrint-Patientinnen mit geringem Risiko (genomisches geringes Risiko) sicher auf eine Chemotherapie (CT) verzichten können. MINDACT bewertete sowohl das klinische als auch das genomische Risiko der Patientinnen. Das klinische Risiko gibt an, wie eine Patientin ohne GEP-Test behandelt würde, wobei klinische Hochrisikopatientinnen immer mit CT behandelt würden, klinische Niedrigrisikopatientinnen hingegen nicht. Die primäre Analyse der MINDACT-Studie sollte zeigen, dass der Verzicht auf eine CT bei Patienten mit Tumoren mit klinischem Hochrisiko/MammaPrint-Niedrigrisiko (C-high/G-low) keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das Überleben hat. MINDACT wurde von 2007 bis 2011 an 112 Einrichtungen in 9 europäischen Ländern durchgeführt, davon 20 in Deutschland. Insgesamt nahmen 6693 Patienten an der MINDACT-Studie teil, davon 835 (12,5 %) deutsche Patienten. Der primäre Endpunkt von MINDACT war ein vorher festgelegter Schwellenwert für "Nicht-Unterlegenheit" und wurde auf 92 % fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) nach 5 Jahren festgelegt. Dies war das minimal akzeptable Ergebnis für das 5-Jahres-DMFS für die Kohorte mit klinisch hohem, aber genomisch niedrigem Risiko, die keine Chemotherapie erhielt. In der Analyse von 2016 hatten rund 60 % der Patienten in der primären Testpopulation (PT) eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren erreicht. Die PT-Population bestand aus C-high/G-low-Patienten, von denen 33 % ≤50 Jahre alt waren, die keiner Chemotherapie zugewiesen wurden und tatsächlich keine Chemotherapie erhielten. Nach 5 Jahren betrug das DMFS in dieser Gruppe 94,7 % (95 % CI = 92,5 bis 96,2), womit das primäre Ziel der Studie erreicht wurde und MINDACT eine positive Deeskalationsstudie war.

Einschätzende (r)	Antwort																																																			
	In der Analyse von 2021, bei der ~90 % der Patienten ein 5-Jahres-Follow-up hatten, wurde das primäre Ziel bestätigt, indem sogar noch bessere Ergebnisse erzielt wurden. Bei einer längeren Nachbeobachtungszeit lag das 5-Jahres-DMFS bei 95,1 % (95 % KI = 93,1 bis 96,6), was die vorherige Analyse von 2016 bestätigt. Die MINDACT-Studie hat gezeigt, dass es sinnvoll ist, Frauen mit Brustkrebs ≤50 Jahre mit MammaPrint zu testen. Patientinnen mit klinisch hohem Risiko (C-high), aber genomisch niedrigem Risiko (G-low) haben einen geringen Nutzen von Chemotherapie, der gegen die Auswirkungen der Chemotherapie auf Fruchtbarkeit und Lebensqualität abgewogen werden muss. Die Kaplan-Meier-Kurve für das fernmetastasenfreie Überleben für C-high/G-low-Patienten ≤50 Jahre zeigt ein identisches Überleben in den ersten vier Jahren und einen Chemotherapievorteil von <3 % nach 5 Jahren. Noch wichtiger ist, dass das 5-Jahres-DMFS für HR+/HER2-Patientinnen ≤50 Jahre 93,6 % beträgt und damit deutlich über dem akzeptablen Mindestergebnis für das 5-Jahres-DMFS für die Kohorte mit klinisch hohem Risiko, aber genomisch niedrigem Risiko liegt, die keine Chemotherapie erhalten hat. In MINDACT (wie auch in den anderen prospektiven Biomarker-Teststudien) wurde eine suboptimale endokrine Therapie eingesetzt, wobei in den endokrinen Studienarmen selbst bei höherem klinischem Risiko nur 15 % der Eierstöcke unterdrückt wurden, so dass ein erheblicher Teil der Chemotherapieeffekte auf die chemotherapiebedingte Amenorrhoe zurückzuführen sein könnte, die bei den meisten Patientinnen im Alter von 40-50 Jahren auftritt. Chemotherapie-induzierte Amenorrhoe scheint in mehreren Studien ein sehr starker positiver prognostischer Faktor zu sein. Kaplan Meier für fernmetastasenfreies Überleben C-hoch/G-niedrig, HR+/HER2-,  DMFS at 5 years CT: 96.2% no CT: 93.6% <table><thead><tr><th></th><th colspan="2">Chemotherapy</th><th>Total</th><th>Events</th></tr></thead><tbody><tr><td>Adjuvant chemotherapy</td><td>235</td><td>(0)</td><td>235</td><td>17</td></tr><tr><td>No adjuvant chemotherapy</td><td>229</td><td>(0)</td><td>229</td><td>30</td></tr></tbody></table> Number at risk (number censored) <table><thead><tr><th></th><th>0</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th></tr></thead><tbody><tr><td>Adjuvant chemotherapy</td><td>235 (0)</td><td>226 (9)</td><td>221 (14)</td><td>215 (19)</td><td>205 (24)</td><td>194 (33)</td><td>187 (37)</td><td>174 (49)</td><td>148 (74)</td><td>88 (133)</td><td>36 (182)</td></tr><tr><td>No adjuvant chemotherapy</td><td>229 (0)</td><td>225 (4)</td><td>219 (7)</td><td>215 (9)</td><td>211 (9)</td><td>201 (14)</td><td>181 (26)</td><td>173 (34)</td><td>132 (73)</td><td>72 (130)</td><td>28 (172)</td></tr></tbody></table> ≤50 Jahre Unabhängig von klinischem Risiko und Alter hat MINDACT bewiesen, dass MammaPrint unabhängig prognostische Informationen zur Vorhersage des DMFS liefert MammaPrint High Risk vs Low Risk - Hazard Ratio: 2,13 (P-Wert < 0,0001).		Chemotherapy		Total	Events	Adjuvant chemotherapy	235	(0)	235	17	No adjuvant chemotherapy	229	(0)	229	30		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Adjuvant chemotherapy	235 (0)	226 (9)	221 (14)	215 (19)	205 (24)	194 (33)	187 (37)	174 (49)	148 (74)	88 (133)	36 (182)	No adjuvant chemotherapy	229 (0)	225 (4)	219 (7)	215 (9)	211 (9)	201 (14)	181 (26)	173 (34)	132 (73)	72 (130)	28 (172)
	Chemotherapy		Total	Events																																																
Adjuvant chemotherapy	235	(0)	235	17																																																
No adjuvant chemotherapy	229	(0)	229	30																																																
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																									
Adjuvant chemotherapy	235 (0)	226 (9)	221 (14)	215 (19)	205 (24)	194 (33)	187 (37)	174 (49)	148 (74)	88 (133)	36 (182)																																									
No adjuvant chemotherapy	229 (0)	225 (4)	219 (7)	215 (9)	211 (9)	201 (14)	181 (26)	173 (34)	132 (73)	72 (130)	28 (172)																																									

Einschätzende (r)	Antwort
	Dies bedeutet, dass MammaPrint wichtige prognostische Informationen für alle prämenopausalen HR+/HER2-/N0-Patientinnen liefert, bei denen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie im Rahmen eines gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses ungewiss ist. GEP-Tests werden in der klinischen Praxis weiterhin zur gemeinsamen Entscheidungsfindung bei prämenopausalen Frauen mit nodalnegativem Brustkrebs eingesetzt. Der späte Chemotherapieeffekt, der in prospektiven GEP-Teststudien beobachtet wurde, wird von vielen als indirekter endokriner Effekt der Chemotherapie angesehen, nämlich als chemotherapiebedingte Unterdrückung der Eierstockfunktion. Die Ergebnisse von MINDACT zeigen, dass die Chemotherapie in den ersten fünf Jahren, in denen sie laut EBCTCG-Metaanalyse wirken sollte, keinen Nutzen bringt. Der späte Chemotherapieeffekt (zwischen dem 5. und 8. Jahr nach der Diagnose) könnte auch durch eine optimierte endokrine Therapie erreicht werden, d. h. durch Hinzufügen der Ovarialfunktionssuppression (OFS) zum Behandlungsplan. Dies wird durch Daten von 3868 Patientinnen aus dem FLEX-Beobachtungsregister gestützt, die keine Unterschiede in der Tumorbiologie zwischen älteren und jüngeren Patientinnen zeigten, was darauf hindeutet, dass der Unterschied auf die Wirkung der Chemotherapie auf die Eigenschaften der Patientin selbst (d. h. die Unterdrückung der Eierstockfunktion) zurückzuführen ist.⁷ Aus diesem Grund verwenden Ärzte GEP-Tests bei jüngeren/premenopausalen Frauen weiterhin als zusätzliche Option im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung. Bei genomisch geringem Risiko werden Ärzte und Patientinnen weiterhin die Möglichkeit des Verzichts auf eine Chemotherapie auf der Grundlage der Kombination von klinisch-pathologischen Faktoren, des genomischen Risikos und der Präferenzen der Patientinnen besprechen. Darüber hinaus wird auch die Möglichkeit, mit OFS statt mit Chemotherapie behandelt zu werden, Teil der gemeinsamen Entscheidungsfindung sein. NBRST⁸ Der prospektive Neoadjuvant Breast Symphony Trial (NBRST) hat gezeigt, dass MammaPrint und Blueprint das präoperative pathologische Ergebnis (pCR) bei Brustkrebspatientinnen präzise bestimmen. In dieser Kohorte mit 5-Jahres-Follow-up wurde eine explorative Analyse nach Alter und Menopausenstatus durchgeführt, um zu verstehen, ob die Chemosensitivität altersabhängig oder unabhängig ist. Die Ergebnisse zeigten, dass die Überlebensraten bei MammaPrint-Tumoren des Luminal-A-Typs mit niedrigem Risiko (Feld C) am höchsten und bei MammaPrint-Tumoren mit hohem Risiko (Feld D) am niedrigsten waren. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Chemosensitivität zwischen jüngeren und älteren Patientinnen mit Low-Risk- (2,2 % vs. 3,8 %; p = 0,64) oder High-Risk-Tumoren (14,5 % vs. 11,5 %; p = 0,42) oder innerhalb der einzelnen Blueprint-Subtypen; dies war ähnlich, wenn nach dem Menopausenstatus stratifiziert wurde (Panel A und B). Die 5-Jahres-Ergebnisse waren nach Alter oder Menopausenstatus für jeden molekularen Subtyp vergleichbar.

Einschätzende (r)	Antwort
	Ergebnisse von NBRST  A pCR (%) vs Age (years) for Low Risk (green) and High Risk (red) groups. p = 0.64 for ≤ 50 vs > 50 in Low Risk; p = 0.42 for ≤ 50 vs > 50 in High Risk. B pCR (%) vs Age (years) for Luminal A-type (blue), Luminal B-type (dark blue), and Basal-like-type (red) groups. p = 0.64 for ≤ 50 vs > 50 in Luminal A-type; p = 0.64 for ≤ 50 vs > 50 in Luminal B-type; p = 0.89 for ≤ 50 vs > 50 in Basal-like-type. C Probability of DMFS vs Time (years) for Low Risk/Luminal A-type. p = 0.20. % at 5-yr (95% CI): ≤ 50: 97.4 (82.8 - 99.6); > 50: 88.6 (72.4 - 95.6). D Probability of DMFS vs Time (years) for High Risk. p = 0.94. % at 5-yr (95% CI): ≤ 50: 73.6 (64.5 - 80.7); > 50: 70.4 (61.5 - 77.6). Die explorativen Analysen haben gezeigt, dass die Chemosensitivität und die Langzeitergebnisse durch MammaPrint und Blueprint unabhängig vom Alter der Patientinnen genau bestimmt werden konnten, was den Nutzen von MammaPrint und Blueprint für die Entscheidungsfindung bei der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium sowohl bei Frauen unter als auch über 50 Jahren untermauert. Diese Daten geben Aufschluss über die altersbedingten Unterschiede im Nutzen der Chemotherapie, die in MINDACT, TAILORx und RxPONDER beobachtet wurden, und legen nahe, dass diese Unterschiede eher auf Unterschiede in den Wirtsmerkmalen als auf altersbedingte Unterschiede in der Tumorbilogie zurückzuführen sind. Dies unterstützt die Möglichkeit, prämenopausale Frauen im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung eher mit OFS als mit Chemotherapie zu behandeln. RASTER⁹ Die niederländische RASTER-Studie umfasste 310 Patientinnen mit HR+/HER2-/N0-Erkrankung, von denen 2/3 zum Zeitpunkt der Diagnose prämenopausal waren (≤50 als Surrogat). Langfristige Follow-up-Daten mit 10-Jahres-Ergebnissen zeigen, dass das 10-Jahres-Intervall ohne Fernrezidiv (Distant Recurrence Free Interval, DRFI) bei MammaPrint low risk 96 % und bei MammaPrint high risk 82 % betrug. Bei MammaPrint-Patienten mit niedrigem Risiko wurden nur 15 % der Patienten mit einer Chemotherapie behandelt, während MammaPrint-Patienten mit hohem Risiko in der Mehrzahl der Fälle (70 %) mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Speziell für Patienten mit klinisch hohem Risiko und genomisch niedrigem Risiko bestätigte RASTER, dass Tumore mit klinisch hohem Risiko, aber genomisch niedrigem Risiko ein ausgezeichnetes Ergebnis mit einem 10-Jahres-DRFI von 96 % in der realen Welt der gemeinsamen Entscheidungsfindung haben. Abbildung B unten zeigt die gute Prognose für Patienten mit einem MammaPrint-Niedrigrisiko unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode mit einem ähnlichen 10-Jahres-DRFI

Einschätzende (r)	Antwort																																																														
	sowohl für Patienten, die keine Chemotherapie erhielten (DRFI 95,5 %), als auch für Patienten, die eine Chemotherapie erhielten (DRFI 95,7 %), was darauf hindeutet, dass eine Chemotherapie bei Patienten mit klinisch hohem Risiko und genomisch niedrigem Risiko keinen klinisch relevanten Nutzen hat. Die 10-Jahres-DRFI-Wahrscheinlichkeiten zeigen, dass MammaPrint in der Lage ist, klinische Hochrisikopatienten korrekt als Patienten mit genomisch niedrigem Risiko zu identifizieren. Damit wird der zusätzliche prognostische Wert, den MammaPrint für die klinische Pathologie sowohl für prä- als auch für postmenopausale Patientinnen bietet, durch die RASTER-Studie bestätigt. A <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">10-year DRFI (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>MP low</td><td>95.6% (92.5-98.9)</td></tr><tr><td>MP high</td><td>82.3% (74.2-91.2)</td></tr></tbody></table> Nr. at risk <table border="1"><thead><tr><th>Time since surgery (years)</th><th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>10</th><th>12</th></tr></thead><tbody><tr><td>MP low</td><td>174</td><td>174</td><td>171</td><td>154</td><td>144</td><td>101</td><td>16</td></tr><tr><td>MP high</td><td>83</td><td>80</td><td>75</td><td>70</td><td>66</td><td>48</td><td>6</td></tr></tbody></table> B <table border="1"><thead><tr><th colspan="2">10-year DRFI (95% CI)</th><th>HR (95% CI)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chemo</td><td>95.7% (87.7-100)</td><td rowspan="2">0.91 (0.06-14.59)</td></tr><tr><td>No Chemo</td><td>95.5% (87.1-100)</td></tr></tbody></table> Nr. at risk <table border="1"><thead><tr><th>Time since surgery (years)</th><th>0</th><th>2</th><th>4</th><th>6</th><th>8</th><th>10</th><th>12</th></tr></thead><tbody><tr><td>Chemo</td><td>23</td><td>23</td><td>22</td><td>22</td><td>19</td><td>19</td><td>2</td></tr><tr><td>No Chemo</td><td>22</td><td>22</td><td>20</td><td>22</td><td>19</td><td>18</td><td>1</td></tr></tbody></table> Zehn-Jahres-Ergebnisse RASTER A: Fernrezidivfreies Intervall (DRFI) für alle Patientinnen mit ER+, HER2-Tumoren nach genomischem Risiko gemäß MammaPrint B: Fernrezidivfreies Intervall (Distant Recurrence Free Interval, DRFI) für Patientinnen mit klinisch hohem Risiko, genomisch niedrigem Risiko und Chemotherapie bei Brustkrebs MammaPrint Innerhalb der MammaPrint-Low-Risk-Gruppe hat Agendia einen UltraLow-Risk-Schwellenwert validiert, der eine Gruppe mit einem noch geringeren Risiko für Fernmetastasen identifiziert. In einer unabhängigen Validierungskohorte zeigte sich, dass Patientinnen mit MammaPrint-UltraLow-Risk-Tumor ein brustkrebspezifisches Überleben von 100 % nach einer Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren hatten.¹⁰ In einer kürzlich im Journal of Clinical Oncology veröffentlichten Studie wurde die wegweisende MINDACT-Studienkohorte unter Verwendung des Ultralow-Risk-Cut-offs analysiert. Die Studie ergab, dass Frauen ≤50 Jahre mit einem MammaPrint-UltraLow-Risk-Ergebnis, von denen sich die meisten keiner Chemotherapie unterzogen, nach 5 bzw. 8 Jahren ein ausgezeichnetes fernmetastasenfreies Intervall (DMFI) von 97,1 % bzw. 95,6 % aufwiesen. UltraLow Risk⁶	10-year DRFI (95% CI)		MP low	95.6% (92.5-98.9)	MP high	82.3% (74.2-91.2)	Time since surgery (years)	0	2	4	6	8	10	12	MP low	174	174	171	154	144	101	16	MP high	83	80	75	70	66	48	6	10-year DRFI (95% CI)		HR (95% CI)	Chemo	95.7% (87.7-100)	0.91 (0.06-14.59)	No Chemo	95.5% (87.1-100)	Time since surgery (years)	0	2	4	6	8	10	12	Chemo	23	23	22	22	19	19	2	No Chemo	22	22	20	22	19	18	1
10-year DRFI (95% CI)																																																															
MP low	95.6% (92.5-98.9)																																																														
MP high	82.3% (74.2-91.2)																																																														
Time since surgery (years)	0	2	4	6	8	10	12																																																								
MP low	174	174	171	154	144	101	16																																																								
MP high	83	80	75	70	66	48	6																																																								
10-year DRFI (95% CI)		HR (95% CI)																																																													
Chemo	95.7% (87.7-100)	0.91 (0.06-14.59)																																																													
No Chemo	95.5% (87.1-100)																																																														
Time since surgery (years)	0	2	4	6	8	10	12																																																								
Chemo	23	23	22	22	19	19	2																																																								
No Chemo	22	22	20	22	19	18	1																																																								

Einschätzende (r)	Antwort									
	 UltraLow <50 DMFI: 5-year 97.1% <table><thead><tr><th></th><th>5-year DMFI rate</th><th>8-year DMFI rate</th></tr></thead><tbody><tr><td><=50</td><td>97.1% (95% CI: 95.2-99.0)</td><td>95.6% (95% CI: 93.3-98.0)</td></tr><tr><td>>50</td><td>98.6% (95% CI: 97.6-99.5)</td><td>97.6% (95% CI: 96.4-98.9)</td></tr></tbody></table> Premenopausal women with UltraLow breast cancer are unlikely to benefit from chemotherapy. Lopes Cardozo (2022) JCO Suppl Diese Daten deuten darauf hin, dass prämenopausale Frauen mit sehr niedrigem Risiko wahrscheinlich nicht von einer Chemotherapie profitieren. Die EBCTCG-Metaanalyse aus dem Jahr 2012 hat gezeigt, dass eine Chemotherapie nach 10 Jahren eine relative Risikoreduktion von 0,76 bewirkt.¹¹ Würde man diese relative Risikoreduktion von 0,76 auf die 8-Jahres-DMFI-Rate für prämenopausale Frauen anwenden, läge die absolute Risikoreduktion der Chemotherapie bei etwa 1 % und damit weit unter der allgemein akzeptierten Schwelle der klinischen Relevanz einer Chemotherapie von 3 %. Damit bietet MammaPrint Ärzten die Möglichkeit, einen zusätzlichen Cut-off, das UltraLow Risk, zu verwenden, um die Entscheidungsfindung für eine Chemotherapie bei Frauen im Alter von ≤50 Jahren zu unterstützen.		5-year DMFI rate	8-year DMFI rate	<=50	97.1% (95% CI: 95.2-99.0)	95.6% (95% CI: 93.3-98.0)	>50	98.6% (95% CI: 97.6-99.5)	97.6% (95% CI: 96.4-98.9)
	5-year DMFI rate	8-year DMFI rate								
<=50	97.1% (95% CI: 95.2-99.0)	95.6% (95% CI: 93.3-98.0)								
>50	98.6% (95% CI: 97.6-99.5)	97.6% (95% CI: 96.4-98.9)								
Bio Deutschland e.V.	k. A.									
DGGG und weitere FG	Bezüglich der angefragten Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall liegen keine Studien vor, in denen ausschließlich prämenopausale Patientinnen ohne befallene Lymphknoten untersucht worden waren. Letztlich kann die Evidenz hier nur durch Subgruppenanalysen beurteilt werden. Wie oben ausgeführt liegen zahlreiche Studien zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests beim frühen Mammakarzinom bei prä- und postmenopausalen Patientinnen vor, die neben nodal-negativen auch nodal-positive Patientinnen berücksichtigten, und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche prognostische Informationen erzielt werden, und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [7, 13, 14, 19–25].									

Einschätzende (r)	Antwort
	Auch aus Deutschland liegen die Ergebnisse der prospektiven WSG PlanB- und der ADAPT Studien vor, die bei N0 und N1 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom beispielweise den OncotypeDX zum Einsatz gebracht haben [11, 12]. In beiden Studien wird eine sehr hohe Sicherheit beim RS 0-11 mit der alleinigen endokrinen Therapie auch bei Patientinnen mit N1 gezeigt. Im Rahmen der ADAPT Studie wurde auch in der erweiterten Gruppe RS 12-25 das genomische Profil mit der Messung von Ki-67 nach einer 2-4 wöchigen endokrinen präoperativen Therapie kombiniert. Hier zeigt sich bei den Patienten mit einem Abfall des Ki-67 auf $\leq 10\%$ auch eine hohe onkologische Sicherheit mit der alleinigen endokrinen Therapie.
Exact Sciences	Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien Basierend auf den bereits genannten Studien wird der Einsatz insbesondere des Oncotype DX® Test von verschiedenen Leitlinien empfohlen, die im Folgenden kurz zusammengefasst werden. Im Rahmen der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [15] wird der Oncotype DX® Test als einziger Test zur prognostischen sowie prädiktiven Vorhersage des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie als „bevorzugt“ eingestuft. Für N0-Patientinnen wird, analog zur Aussage in Frage 3 auf Basis der Studie TAILORx, bei einem RS ≤ 15 keine Empfehlung für eine Chemotherapie ausgesprochen [15]. Bei N0-Patientinnen mit einem RS zwischen 16 – 25 könnte ein Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bestehen, entsprechend sollte diese vom Arzt in Betracht gezogen werden [15]. Bei N0-Patientinnen mit einem RS ≥ 26 wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen [15]. Hinsichtlich der weiteren Tests findet sich folgende Aussage: <i>„Andere prognostische Genexpressionstests können prognostische Informationen liefern, die Fähigkeit, den Nutzen einer Chemotherapie vorherzusagen, ist jedoch unbekannt“</i> [15] Die Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur Verwendung von Biomarkern im Kontext einer Entscheidung zur adjuvanten Chemotherapie wurden explizit auf Grund der Ergebnisse aus TAILORx mit einem Update versehen [16]. In den aktuellen Empfehlungen wird der Oncotype DX® Test als einziger Test mit „starker“ Empfehlung zum Einsatz bei prämenopausalen N0-Patientinnen (bzw. ≤ 50 Jahre) gelistet, wobei eine hohe Qualität der Evidenz bescheinigt wird [17]. Dabei kann bei N0-Patientinnen ≤ 50 Jahren mit einem RS zwischen 16 – 25 eine Chemotherapie vom Arzt in Betracht gezogen werden. Bei N0-Patientinnen mit einem RS ≥ 26 wird, unabhängig vom Alter oder menopausalen Status, eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) schreibt, dass Biomarkertests verwendet werden können, „um zusätzliche prognostische und/oder prädiktive Informationen zur Ergänzung Beurteilung der Pathologie und zur Vorhersage des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie“ zu erhalten [18]. Zusätzlich wird betont, dass nur für den Oncotype DX® Test sowie für den

Einschätzende (r)	Antwort
	MammaPrint® Ergebnisse aus prospektiven Studien und somit Evidenz des Grades [I, A] vorliegt [18]. In Summe wird eine Empfehlung ausgesprochen, dass nach Berücksichtigung aller klinischen und pathologischen Gegebenheiten in Fälle von Unsicherheit hinsichtlich der Indikation für adjuvante Chemotherapie biomarkerbasierte Tests zum Einsatz kommen können. Den kürzlich veröffentlichten Empfehlungen der internationalen Konsensus-Leitlinie der St. Gallen-Konferenz 2023 ist zu entnehmen, dass der Einsatz von biomarkerbasierten Tests – auf Basis von reifen Daten prospektiver Studien – inzwischen zum Standard (commonplace) ge-worden ist [19]. Dieser Einsatz ist bei den meisten Patientinnen zu unterstützen, bei denen der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie unsicher erscheint [19]. Auf Grund der vorhandenen Evidenz werden im Kontext der Tests jedoch nur der Oncotype DX® Test und der MammaPrint® genannt. Die Experten lehnen dabei kategorisch die Auffassung ab, dass für alle prämenopausalen Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie gerechtfertigt ist, stattdessen soll ein differenzierter Ansatz, der sich am Tumorstadium, tatsächlichem genomischem Score und Patientenalter orientiert, zum Einsatz kommen. Zudem ist im Dokument am fiktiven Fallbeispiel einer 47-jährigen, prämenopausalen Patientin mit einem 1,6 cm, Tumor des Grades 2 illustriert, welche Behandlung die Experten abhängig von Lymphknoten-status und RS empfehlen würden [19]. Im N0-Szenario würden die Experten bei einem RS von 11 in der überwiegenden Mehrheit (> 90 %) nur mit einer endokrinen Therapie behandeln, der Rest würde diese mit einer Suppression der ovariellen Funktion kombinieren. Bei einem RS von 12 würde knapp die Hälfte der Experten weiterhin rein endokrin behandeln, ca. 40 % würden eine Suppression der ovariellen Funktion ergänzen. Nur ca. 5 % würden eine Chemotherapie in Kombination mit endokriner Therapie empfehlen. Bei einem RS von 21 steigt dieser Anteil mit Empfehlung einer Chemotherapie auf ca. 25 % an, die Mehrheit würde jedoch weiterhin eine rein endokrine Therapie (ca. 30 %) oder die Kombination aus endokriner Therapie und Suppression der ovariellen Funktion (ca. 45 %) wählen. Auch im N1-Szenario steigt der Anteil der Empfehlungen zur Chemo-therapie proportional zum RS – bei einem RS von 11 empfehlen ca. 30 % der Experten eine Chemotherapie, bei RS 17 sind es bereits 45 % und bei einem RS von 21 knapp 60 % [19]. Dieses Fallbeispiel zeigt deutlich die Akzeptanz und Aussagekraft des Mittels Oncotype DX® Test ermittelten RS aus Sicht der klinischen Experten. Der Oncotype DX® Test kann helfen die Behandlungsentscheidung des Arztes zu unterstützen und so für die Patientin einen individuellen Mehrwert bei der Therapieentscheidung bieten. Die Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bewerten das Evidenzlevel des Oncotype DX® Tests sowie des MammaPrints® mit „1b“ und empfehlen den Einsatz von biomarkerbasierten Tests im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren [20]. Dabei ist der Oncotype DX® Test der einzige gelistete Test, für den ein prädiktiver Nutzen nachgewiesen ist [20]. Hinsichtlich des Einsatzes von

Einschätzende (r)	Antwort
	biomarkerbasierten Tests ist eine „Entscheidung nach Alter/Menopausenstatus zu erwägen, prospek-tive Evidenz [ist] nur für Mammaprint und OncotypeDX verfügbar“ [20]. Die Empfehlungen der deutschen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakar-zinoms [21] hinsichtlich des Einsatzes von biomarkerbasierten Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom beziehen sich auf eine Literaturrecherche und Diskussion im Zeitraum bis 2016 und be-rücksichtigen daher nicht die seitdem hinzugekommene Evidenz (z. B. in Form der aktualisierten Berichte des IQWiG [4, 11] bzw. neuerer Daten für TAILORx [3, 8]). Es ist jedoch anzumerken, dass sich die S3-Leitlinie nach eigener Aussage [21] an der damaligen ASCO-Biomar-ker-Guideline (2016) orientiert. Diese ist, wie oben beschrieben, in-zwischen aktualisiert worden und empfiehlt den Einsatz von bio-markerbasierten Tests, insbesondere des Oncotype DX® Test [16]. In Summe belegen diese Empfehlungen den auch aus Sicht der Ärzte vorhandenen Nutzen, die Akzeptanz und etablierte Anwendung des Oncotype DX® Tests bei Therapieentscheidungen in der klinischen Praxis. Ergebnisse der Studie ADAPT Im Rahmen der Studie WSG-ADAPT HR+/HER2– (NCT01779206) wurde untersucht, inwieweit die Kombination aus RS sowie dem An-sprechen auf eine kurze, präoperative endokrine Therapie einen klinischen Nutzen für die Therapieentscheidung bringt (Clinical Utility) und inwieweit Patientinnen davon profitieren können [22]. Das An-sprechen auf die präoperative endokrine Therapie wurde dabei über die abfallenden Spiegel des Proliferationsmarker Ki67 nach endokriner Therapie (Ki67_{post}) operationalisiert, während der RS mittels Oncotype DX® Test ermittelt wurde [22]. Eingeschlossene erwachsene Patientinnen mit HR+ und HER2-negativem Brustkrebs mussten Kandidatinnen für eine (neo)adjuvante Chemotherapie auf Basis der deutschen Leitlinien (AGO bzw. S3) oder internationalen St. Gallen Konsensus-Leitlinie sein und konnten sowohl einen positiven (als auch negativen Lymphknotenstatus aufweisen (N 0 – 1)⁴. Abhängig vom er-mittelten RS sowie der Reaktion auf die präoperative endokrine Therapie (ET), bestehend aus Tamoxifen oder einen Aromataseinhibitor für eine Dauer von 3 Wochen, wurden die folgenden Studienarme ge-bildet⁴: • Kontrollarm: Patientinnen mit RS 0 – 11 (unabhängig von An-sprechen auf die ET) • Experimentalarm (endokriner Teil): Patientinnen mit RS 12 – 25 und Ansprechen auf ET (Ki67_{post} ≤ 10 %) • Experimentalarm (Chemotherapie): Patientinnen mit RS 12 – 25 ohne Ansprechen auf ET

⁴ Es werden nur die relevanten Patientinnengruppen beschrieben, das vollständige Studiendesign ist der entsprechenden Publikation zu entnehmen

Einschätzende (r)	Antwort
	Patientinnen im Kontrollarm (RS 0 – 11) bzw. dem endokrinen Teil des Experimentalarms (RS 12 – 25 und endokrines Ansprechen) wurden ausschließlich mit einer endokrinen Therapie behandelt, während die Patientinnen im zweiten Experimentalarm (RS 12 – 25 und kein endokrines Ansprechen) auf eines von zwei Chemotherapieregimen, gefolgt von einer adjuvanten endokrinen Therapie, randomisiert wurden. Obwohl die Studienergebnisse nicht aufgetrennt für N0-Patientinnen vorliegen, erscheinen für die hier vorliegende Fragestellung die folgenden Ergebnisse der Studie ADAPT relevant [22]: • Bezogen auf die 5-Jahresraten für das krankheitsfreie Überleben ohne invasive Erkrankung sowie das Fernmetastasen-freie Überleben waren die Ergebnisse für Patientinnen mit RS 12 – 25 und Ansprechen auf ET mit denen von Patientinnen mit RS 0 – 11 vergleichbar. Dies bezog sich sowohl auf die Gesamtpopulation als auch auf altersspezifische Subgruppen, wodurch die Reaktion auf eine präoperative endokrine Therapie in Kombination mit RS 0 – 25 bei prämenopausalen Patientinnen (N 0 – 1) ein ergänzendes Kriterium zur Therapieentscheidung darstellen könnte. • Für prämenopausale Patientinnen (N 0 – 1) mit RS 0 – 11 stellt eine alleinige endokrine Therapie eine wirksame Behandlungsoption dar. Eine Kombination mit kurzer präoperativer endokriner Therapie kann zudem diejenigen Patientinnen mit RS 12 – 25 selektieren, die ebenfalls allein mit endokriner Therapie ausreichend behandelt werden können. Daher ist auf Grund des guten Ansprechens auf die präoperative endokrine Therapie auch bei Patientinnen mit RS zwischen 12 – 25 kein Vorteil durch eine adjuvante Chemotherapie zu erwarten. • Im Vergleich zu den mit Chemotherapie behandelten Patientinnen (≤ 50 Jahre, N 0 - 1 , RS 12 – 25 ohne Ansprechen auf ET), bei denen nach Chemotherapie 7,2 % Fernmetastasen nach 5 Jahren beobachtet wurden, zeigen Patientinnen mit Ansprechen auf ET (≤ 50 Jahre, N 0 - 1 , RS 12 – 25) eine Rate von 4,4 % Fernmetastasen nach 5 Jahren. Die Autoren kommen auf der Grundlage der multizentrischen prospektiven Phase-III-Daten der Studie ADAPT mit 2.290 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten zu folgendem Fazit [22]: unabhängig von ihrem Alter kann ein erheblicher Teil dieser Patienten sicher ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt werden. Dies gilt für N0-Patientinnen mit RS zwischen 0 – 11 (unabhängig von der Anzahl betroffener Lymphknoten) sowie Patientinnen mit RS 12 – 25 und weniger als 3 betroffenen Lymphknoten sowie Ansprechen auf eine ET. Die Kombination des RS aus dem Oncotype DX® Test mit der Bestimmung des Ansprechens auf ET könnte somit mehr als der Hälfte der Patientinnen mit hohem klinischem Risiko und begrenztem Lymphknotenbefall, die auf Basis von klinisch-pathologische Kriterien für eine konventionelle Chemotherapie in Frage kommen, eine solche Chemotherapie ersparen [22].

Einschätzende (r)	Antwort
	Insgesamt bestätigt die deutsche Studie ADAPT somit die Ergebnisse der Studie TAILORx hinsichtlich des Nutzens des Oncotype DX® Tests im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom (mit und) ohne Lymphknotenbefall.
VDGH	a) Die übereinstimmenden Daten der TAILORx, Plan B und ADAPT Studie belegen die Bedeutung der Multigentestung für jüngere/ prämenopausale Frauen in der N0-Situation, insbesondere weil nicht alle Patientinnen (substanziell) von einer Chemotherapie profitieren. Die aktuellen AGO-Empfehlungen (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) 2023 weisen explizit darauf hin, bei der Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie das Alter bzw. den Menopausenstatus einzubeziehen. Prospektive Evidenz (LOE1a) für dieses Vorgehen liegt, basierend auf den Ergebnissen der TAILORx, RxPONDER, ADAPT-Studien, für den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test und den Mammaprint® Test (MIN-DACT-Studie) [10]. In Bezug auf die Verteilung der Recurrence Score-Werte bei jungen Patientinnen in der klinischen Praxis zeigte sich bei Swain et al. in der Analyse von insgesamt 314.875 Patientinnen, dass 48,3% der Patientinnen <40 Jahre und sogar 60% der Frauen im Alter von 40-49 Jahren einen Recurrence Score-Wert von 0-17 haben [11] und dadurch nur einen sehr geringen Nutzen von einer Chemotherapie haben. Die Entscheidung, ob diese erfolgen sollte, muss mit großer Sorgfalt und mit der Patientin zusammengetroffen werden. b) Mehrere Studien unterstützen den prognostischen Wert des Prosigna® ROR-Scores und den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen PAM50-Subtypen für das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen im Frühstadium [12, 13, 14, 15, 16]. Diese Studien liefern weitere Belege dafür, dass intrinsische Hochrisiko-Brustkrebs-Subtypen sehr unterschiedlich auf eine adjuvante Chemotherapie ansprechen, wobei eine Chemotherapie bei luminalen B-Tumoren eindeutig von Vorteil ist. Die OPTIMA-Studie trägt der Unsicherheit Rechnung, ob der Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen in erster Linie auf ihre direkte zellabtötende Wirkung oder auf die Induktion der Menopause zurückzuführen ist. Die OPTIMA-Studie und weitere künftige randomisierte Studien können die Wirkung der Chemotherapie-induzierten Menopause untersuchen [17]. c) In der SOFT-Studie, einer prospektiven Studie zur Untersuchung optimaler adjuvanter endokriner Strategien bei 3047 prämenopausalen Frauen, dauerte es acht Jahre, bis ein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Ovarialfunktionssuppression (OFS) zu Tamoxifen festgestellt werden konnte: Die absoluten 8-Jahres-Verbesserungen beim krankheitsfreien Überleben und beim Gesamtüberleben betrugen 4-2 Prozentpunkte bzw. 1-8 Prozentpunkte. Die SOFT-Studie und die TEXT-Studie (eine weitere OFS-Studie) haben eine deutlich höhere Wirksamkeit von GnRH-Analoga (OFS) in Kombination mit Exemestan oder Tamoxifen im Vergleich zu Tamoxifen/Exemestan allein bei Patientinnen mit höherem klinischem Risiko ergeben. Diese Ergebnisse werden auch durch die ABCSG-12-Daten gestützt, die ein

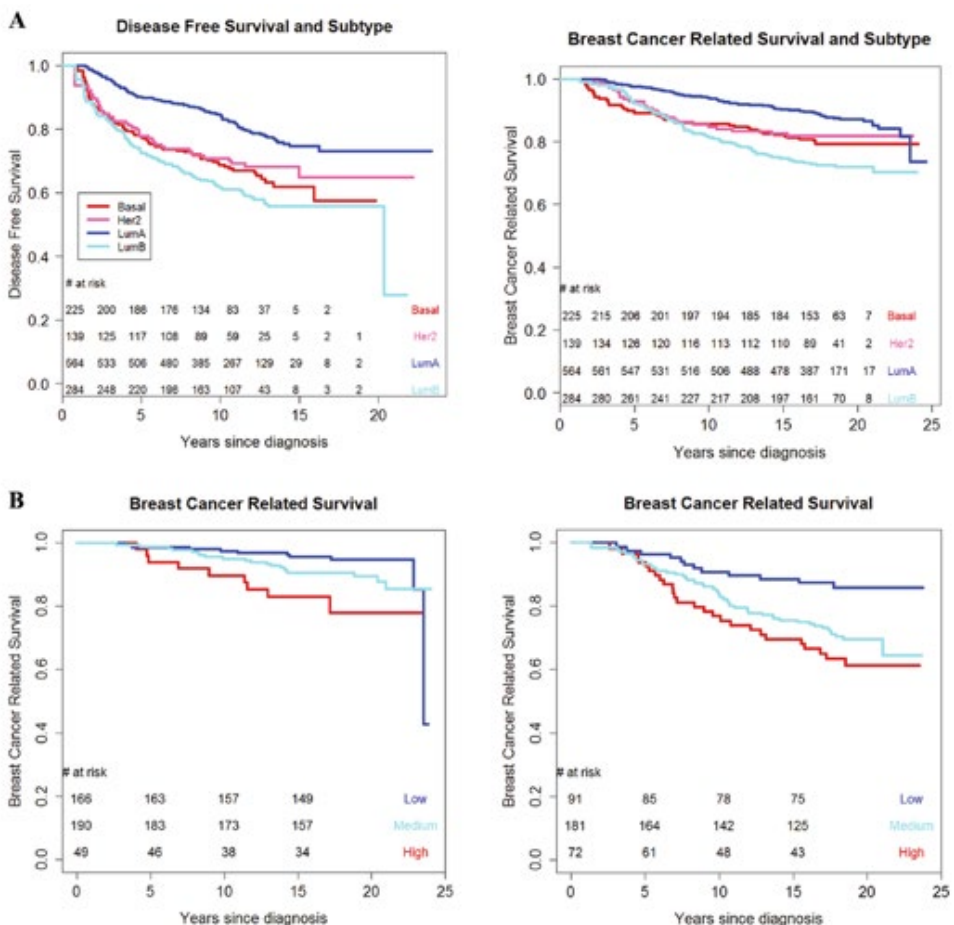
Einschätzende (r)	Antwort
	ausgezeichnetes Ergebnis nach dreijähriger Behandlung mit GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern (+/- Zoledronsäure) bei Patientinnen mit HR+ Brustkrebs mit oder ohne Chemotherapie zeigen. Aus diesen Gründen halten viele Ärzte eine alleinige endokrine Behandlung (mit oder ohne OFS, je nach klinischem Risiko) bei prämenopausalen Patientinnen für sinnvoll, wenn das genomische Risiko gering ist. Es sei darauf hingewiesen, dass in den drei großen randomisierten Studien (TAILORx und RxPONDER [Oncotype DX] und MINDACT [MammaPrint]) die Unterdrückung der Eierstockfunktion als Bestandteil der endokrinen Therapie bei jungen Frauen nur in geringem Umfang (13-20 %) eingesetzt wurde. Aus diesem Grund wird davon ausgegangen, dass die Optimierung der endokrinen Therapie durch Hinzufügen einer Unterdrückung der Eierstockfunktion zum Behandlungsplan von Patientinnen mit genomisch niedrigem Risiko den Patientinnen zugutekommt und das Überleben so weit verbessert, dass eine Chemotherapie nicht gerechtfertigt ist und bei Patientinnen ≤ 50 mit genomisch niedrigem Risiko immer noch unterlassen werden kann. Obwohl es nur indirekte Beweise für die Ursache der verbesserten Chemotherapie gibt, die den weiteren Einsatz von GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen unterstützen, ist die intakte prognostische Fähigkeit von GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen ein direkter Beweis, der den weiteren Einsatz von GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen unterstützt. Die prospektive MINDACT-Studie belegte die unabhängige prognostische Fähigkeit von MammaPrint in einer multivariaten Analyse für das fernmetastasenfreie Überleben nach Korrektur für klinische Faktoren und Alter (≤ 50 und > 50). Die Ergebnisse sind in Tabelle S15 von Piccart et al. 2021 aufgeführt. Weitere Studien: MINDACT [18] <i>Piccart M et al. 70-gene signature as an aid to treatment decision in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age.. The Lancet Oncology 2021; 22(4): 476-488.</i> NBRST [19] <i>Whitworth P et al. Age-Independent Preoperative Chemotherapy and 5-Year Outcome Determined by Combined 70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer. Ann Surg Oncol 2022; 29: 4141-52.</i> RASTER [20] <i>Vliek SB, Hilbers FS, Jager A et al. Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer.. Eur J Cancer. 2022 September 17; 175:169-179. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.036</i> MINDACT UltraLow [21] <i>Lopes Cardozo JMN et al. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT trial. Zeitschrift für klinische Onkologie 2022; 40(12): 1335-45.</i>
Myriad	Constantinidou 20229 ist eine prospektive EndoPredict Studie, die spezifisch prämenopausale Patientinnen zum Ziel hat und eine klare klinische Definition des Menopausenstatus (Menopause basiert auf der finalen Periode und prämenopausale Frauen werden als diejenigen definiert, die eine regelmäßige Menstruation

Einschätzende (r)	Antwort
	haben oder eine Amenorrhoe unter 8 Wochen) zur Zeit der Diagnose des Brustkrebs vornimmt. Diese prospektive/retrospektive Kohortenstudie mit 385 Patientinnen, die 5 Jahre mit endokriner Therapie behandelt wurden und ein mittleres Follow-Up von 9,7 Jahren hatten, zeigten, dass der EPclinScore sehr stark mit einem Risiko eines Fernrezidivs innerhalb von 10 Jahren assoziiert war. Der Epclin Score war signifikant prognostisch bei Frauen mit einem nodal-negativen Status (HR 2,61; 95% CI, 1,53-4,46; $p = 4,8 \times 10^{-4}$). In multivariaten Analysen war der Epclin Score stark prognostisch (HR 2,91; 95% CI; 1,70 – 4,97; $p = 8,3 \times 10^{-5}$) unabhängig vom Alter. Frauen mit einer N0-Erkrankung und einem Niedrigrisiko EPclin Score zeigten gute Ergebnisse (10 Jahres DRFS: 97%, 95% CI, 93-99%). Die prognostische Performance des EPclin Score konnte innerhalb der prämenopausalen N0-Gruppe ($p = 1,5 \times 10^{-2}$) signifikant demonstriert werden, wobei gezeigt werden konnte, dass bei einem Niedrigrisiko EPclin (10 Jahre Rückfallergebnis) sicher auf Chemotherapie verzichtet werden kann, ohne die langfristige Prognose für diese jungen Frauen zu verschlechtern und damit ihre Lebensqualität zu verbessern, da sie Nebenwirkungen der Chemotherapie und damit auch Fertilitätsprobleme vermeiden können.
Veracyte	Prosigna® ist als Prognoseinstrument für das Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen indiziert. Neuere Studien haben jedoch den prognostischen Wert des ROR-Scores und den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen Prediction Analysis of Microarray 50 (PAM50)-Subtypen, wie sie von Prosigna® bereitgestellt werden, bei prämenopausalen Patientinnen untersucht. In der prospektiven, randomisierten SBII:2pre-Studie wurden 560 prämenopausale Frauen nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Gruppen zugeteilt: diejenigen, die zwei Jahre lang eine adjuvante Tamoxifen-Behandlung erhielten, und diejenigen, die keine adjuvante systemische Therapie erhielten (Kontrolle). Diese Zuteilung erfolgte ohne Berücksichtigung des Hormonrezeptorstatus, was dazu führte, dass etwa ein Drittel der Patientinnen ER-negative Tumore hatte. (Ekholm, 2019). Genexpressionsanalysen wurden retrospektiv für 220 und 217 Tumore (und die entsprechende Anzahl von Patientinnen) im Kontroll- und Tamoxifen-Arm durchgeführt. Die Verfügbarkeit von Langzeit-Follow-up-Daten (>30 Jahre) und von archiviertem, konserviertem Tumorgewebe, das in der SBII:2pre-Studie gesammelt wurde, ermöglichte die Bewertung von Langzeiteffekten auf Genexpressionsprofile und intrinsische Subtypen in dieser Kohorte von prämenopausalen Patientinnen. Eine prospektiv-retrospektive Analyse dieser Daten von 236 HR+/HER2- Patientinnen untersuchte den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen PAM50-Subtypen und des ROR-Scores für das Ansprechen auf eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen (Lundgren, 2022). Nach der maximalen Nachbeobachtungszeit (32 und 36 Jahre in Bezug auf das brustkrebsfreie Intervall (BCFi) bzw. das Gesamtüberleben (OS)) hatten Patientinnen mit ER+/HER2- und Luminal- B-Tumoren nach (Luminal B PAM50) eine signifikant höhere kumulative Inzidenz von Brustkrebsereignissen in Bezug auf BCFi als Patientinnen, deren Tumoren nach PAM50 als Luminal A kategorisiert wurden (Luminal A PAM50)

Einschätzende (r)	Antwort
	(Hazard Ratio [HR]BCFi: 1,56, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,09-2,22, P = 0,01). Die Ergebnisse waren für den Zeitraum 0-10 Jahre ähnlich (HR BCFi: 1,93, 95% CI: 1,27-2,93, P = 0,002). Die Ergebnisse wiesen auch auf eine erhöhte Gesamtmortalität für Patienten hin, deren Tumoren Luminal B PAM50 im Vergleich zu Luminal A PAM50 waren (maximale Nachbeobachtungszeit: HR OS: 1,49, 95% CI: 1,05- 2,12, P = 0,03; 0-10 Jahre: HR OS: 2,55, 95% CI: 1,56-4,17, P < 0,001). Diese Studie zeigte eine bessere langfristige Vorhersage des Nutzens einer Chemotherapie für Patienten mit Luminal-A PAM50-Tumoren. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren wurde ein positiver Effekt von adjuvantischem Tamoxifen bei Patientinnen mit ER+/HER2- und Luminal A PAM50-Tumoren beobachtet (HR BCFi: 0,41, 95% CI: 0,23-0,74, P = 0,003), nicht jedoch bei Patientinnen mit Luminal B PAM50-Tumoren (HR BCFi: 1,19, 95% CI: 0,63-2,27, P = 0,59). Somit war die Wirkung von Tamoxifen bei Patientinnen mit luminalen A PAM50-Tumoren dreimal besser als bei solchen mit luminalen B PAM50-Tumoren (Interaktion: HR BCFi: 0,34, 95% CI:0,14-0,83, P = 0,02). Ähnliche Ergebnisse wurden für das OS und in den multivariablen Analysen beobachtet. Bei allen Patientinnen mit ER+/HER2-Tumoren war ein hoher gegenüber einem niedrigen ROR-Score mit schlechteren Ergebnissen nach 10 Jahren Nachbeobachtung verbunden (HR BCFi: 2,36, 95 % KI: 1,18-4,72, P = 0,02). Diese Studie zeigte eine bessere Langzeitprognose für Patientinnen mit einem niedrigen ROR-Score im Vergleich zu Patientinnen mit einem hohen ROR-Score und deutet auf einen möglichen Tamoxifen-Vorhersageeffekt durch die luminal-intrinsische Subtypisierung nach 10 Jahren Nachbeobachtung hin. Die Verteilung der Kategorien mit niedrigem, mittlerem und hohem ROR-Score war wie folgt: Knotennegativ (N0) (n=60): 48 %, 22 % bzw. 30 %. Ein hoher gegenüber einem niedrigen ROR-Score führte zu einer 2,5- bzw. 1,7-fach höheren Inzidenz von Brustkrebsereignissen bei N0-Patientinnen nach 10 Jahren Nachbeobachtung bzw. nach der maximalen Nachbeobachtung (Abbildung 1).

Einschätzende (r)	Antwort
	BCFi OS All patients (ER+/HER2-) a Cumulative BC-event incidence. P=0.002, P<0.001, P=0.86. At risk: High (141, 61, 49, 5), Intermediate (64, 47, 35, 5), Low (31, 22, 20, 1). b Cumulative mortality. P=0.001, P=0.001, P=0.20. At risk: High (141, 84, 61, 49), Intermediate (64, 52, 47, 38), Low (31, 26, 25, 18). N0 (ER+/HER2-) c Cumulative BC-event incidence. P=0.05, P=0.24, P=0.49. At risk: High (18, 7, 6, 1), Intermediate (13, 12, 9, 0), Low (29, 20, 18, 1). d Cumulative mortality. P=0.04, P=0.15, P=0.93. At risk: High (18, 10, 7, 5), Intermediate (13, 12, 11, 10), Low (29, 24, 23, 18). Abb. 1: Kumulative Inzidenzkurven für BCFi und OS nach RORScore- Kategorien (Lundgren, 2022) Bei der zweiten Studie handelt es sich um eine prospektiv-retrospektive Analyse, in die 460 Patientinnen einbezogen wurden, die im Rahmen der Studie 77B der Danish Breast Cancer Group (DBCG) randomisiert wurden. 61 Patientinnen (13%) hatten basalen, 120 (26%) HER2-angereicherten, 161 (35%) luminalen A und 116 (25%) luminalen B-Brustkrebs (Jensen, 2018). Der prognostische Wert der PAM50-Subtypen und der ROR-Risikokategorien für den Ausgang des Brustkrebses wurde anhand von Kaplan-Meier-Diagrammen und unbereinigten und bereinigten Cox-Modellen bewertet, die für klinische Variablen - Alter bei der Diagnose, Tumorstadium und Grad - adjustiert wurden. Der ROR-Score war hoch prognostisch (unbereinigte HR, 1,23; 95% CI, 1,09 bis 1,39, P < 0,001 für einen 10-Punkte-Unterschied) für das DFS in der Gruppe ohne Chemotherapie. Die Phosphamid- (C) als auch für die Cyclophosphamid-, Methotrexat- und Fluorouracil- (CMF) Gruppe und die Gruppe ohne Chemotherapie statistisch signifikant. Die 10-Jahres-OS-Raten betrugen 63 % (95 % CI 45-76), 38 % (95 % CI 22-54) und 30 % (95 % CI 17-43) für niedrige, mittlere bzw. hohe ROR-Scores. Ein statistisch signifikanter Vorteil der Chemotherapie (unbereinigte HR 0,47; 95% KI, 0,28 bis 0,77) wurde bei Patienten mit Luminal B PAM50 beobachtet. Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte bei Patienten mit hohem ROR-Score kein statistisch signifikanter Nutzen der Chemotherapie festgestellt werden (Abb. 2).

Einschätzende (r)	Antwort
	<

Einschätzende (r)	Antwort
	Menopausenstatus prognostisch für das langfristige Überleben bei Brustkrebs waren.  Abb.3 a Kaplan-Meier-Kurve des PAM50-Subtyps und des krankheitsfreien Überlebens (links, $P < 0,001$) und des Brustkrebsüberlebens (rechts $P < 0,001$). b Kaplan-Meier-Kurve der ROR-PT-Kategorie und des Brustkrebsüberlebens nach Knotenstatus (links Knoten-negativ $P = 0,007$; rechts Knoten-positiv $P = 0,003$). P-Wert basierend auf dem Likelihood-Ratio-Test, der das Nullmodell (nicht adjustiert) mit dem PAM50-Modell vergleicht (Pu, 2020). Die prognostische Leistung von intrinsischen Subtypen und ROR wurde auch in der großen, randomisierten Studie C9741 untersucht, in der Dosierungsschemata für eine Chemotherapie auf Anthrazyklin- und Taxanbasis bei Brustkrebs im Frühstadium verglichen wurden. Obwohl die Studie nur LN+-Patientinnen einschloss, wurden sowohl prä- als auch post-menopausale Patientinnen eingeschlossen (1311 untersuchte Patientinnen, 49 % prä- und 51 % post-menopausal), was einen Vergleich zwischen den beiden Gruppen ermöglichte. Die Tumore wurden mit der nCounter-Plattform und dem Prosigna R-Algorithmus analysiert. ROR und intrinsische Subtypen waren hoch prognostisch. Für jede Veränderung des ROR um 10 Einheiten stieg das Rezidivrisiko um 12 % (HR-1,12, 95 % CI - 1,07-1,18, $P < 0,0001$). Der Menopausenstatus hatte keinen Einfluss auf diese Leistung. In einer multivariaten Analyse war der intrinsische PAM50-Subtyp hoch signifikant für das rezidivfreie und das

Einschätzende (r)	Antwort
	Gesamtüberleben, der Menopausenstatus hingegen nicht (Liu, 2016). Zuletzt wurde die SOFT-Studie unter Verwendung von ROR und intrinsischen Subtypen auf der nCounter-Plattform analysiert. Diese Meilenstein-Studie untersuchte den Zusatz der Unterdrückung der Eierstockfunktion zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer und begründete die Rolle der Unterdrückung der Eierstockfunktion bei der Behandlung von prämenopausalem Brustkrebs. Der Assay BC360 von NanoString Technologies, Inc., der nur für Forschungszwecke verwendet wird, wurde zur Bestimmung von ROR und des intrinsischen Subtyps eingesetzt, wird aber genauso durchgeführt wie der vermarktete Assay. Der Assay enthält einen Satz von 776 Sonden, einschließlich des PAM50-Gensatzes. Dieser größere SONDENSATZ ermöglicht die Auswertung einer größeren Anzahl von Genexpressionssignaturen, liefert aber auch den Risk of Recurrence Score und den intrinsischen Subtyp-Klassifikator. Während sich die Normalisierungsschritte vom kommerziellen ProsignaR-Assay unterscheiden, sind die Ergebnisse für ROR und intrinsische Subtypen vergleichbar. Die Ergebnisse zeigten, dass ROR bei prämenopausalen Frauen prognostisch ist. In der Gesamtkohorte betrug die Überlebensrate ohne Fernrezidiv für Patientinnen mit niedrigem, mittlerem und hohem ROR-Wert 96,2 % (CI, 94,3-98,2), 91,4 % (CI, 87,8-95,2) bzw. 76,1 % (CI, 71,8-80,7). Bei LN-Brustkrebs (n=720, 67,5 % der Gesamtstudie) betrug das Hazard Ratio für das fernrezidiv-freie Überleben zwischen Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko 3,8, 95 % CI 1,7-8,4. Die ROR war nicht prädiktiv für den Nutzen der OFS (Brown, 2023). Diese zahlreichen Studien untermauern den prognostischen Wert des ProsignaR ROR-Scores und den prognostischen und prädiktiven Wert der intrinsischen PAM50-Subtypen für das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie und einen möglichen prädiktiven Effekt von Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen im Frühstadium. Diese Ergebnisse liefern weitere Belege dafür, dass intrinsische Hochrisiko-Brustkrebs-Subtypen sehr unterschiedlich auf eine adjuvante Chemotherapie ansprechen, wobei ein klarer Nutzen bei luminalen B-Subtypen, nicht aber bei luminalen A-Tumoren besteht. Die OPTIMA-Studie soll die Entwicklung einer personalisierten Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium vorantreiben, indem der ProsignaR-Test prospektiv evaluiert wird, um diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die wahrscheinlich von einer Chemotherapie profitieren werden, während diejenigen, bei denen dies unwahrscheinlich ist, vor einer unnötigen Behandlung verschont werden. Zwar ist nur ein Bruchteil der in OPTIMA randomisierten Patientinnen Lymphknoten-negativ, doch ist die Studie einzigartig, weil sie die Auswirkungen der behandlungsbedingten Menopause auf Therapieentscheidungen auf der Grundlage von Genexpressionstests berücksichtigt. Dieser Ansatz berücksichtigt die Ungewissheit darüber, ob der Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen in erster Linie auf ihre direkte zellabtötende Wirkung oder auf die Induktion der Menopause zurückzuführen ist. Nur die OPTIMA-Studie und weitere randomisierte Studien können die Auswirkungen der durch die Chemotherapie ausgelösten Menopause untersuchen (University College London).

5. Bitte nennen Sie ggf. auch Studien, in denen verschiedene Tests vergleichend untersucht wurden.

Einschätzende (r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Unseres Wissens gibt es keine vergleichenden Studien, die über die genomische Risikoverteilung und die Ergebnisse der kommerziell erhältlichen Tests für prämenopausale, nodalnegative Erkrankungen berichten. Oncotype DX, Prosigna und EndoPredict wurden von Sestak und Kollegen in derselben Kohorte der TransATAC-Studie retrospektiv untersucht, aber diese Analyse beschränkte sich auf postmenopausale Patientinnen und schloss MammaPrint nicht ein.¹² MammaPrint und Oncotype DX wurden in einer Propensity-Score-Matching-Analyse von Ibraheem und Kollegen in einer Kohorte verglichen, die 77,2 % nodalnegative und 22,8 % nodalpositive Patientinnen umfasste, von denen jede vierte zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre war.¹³ Die Analyse zeigte, dass beim Vergleich der Ergebnisse der gematchten Patienten die Trennung zwischen den Risikogruppen in Bezug auf das Überleben in gewissem Umfang ähnlich war. Der prognostische Wert von MammaPrint war jedoch höher, mit einer bereinigten Hazard Ratio (aHR) zwischen Genomic High Risk und Genomic Low Risk für MammaPrint von 2,25 gegenüber einer aHR von 1,63 für Oncotype DX. Mit einem 5-Jahres-Todesrisiko von 3,4 % für MammaPrint Low Risk gegenüber einem 5-Jahres-Todesrisiko von 4,7 % für Oncotype DX Low Risk deuten die Daten darauf hin, dass MammaPrint eine bessere Repräsentation von Merkmalen mit niedrigem Risiko in einer Kohorte darstellt, in der etwa eine von vier Patientinnen jünger als 50 Jahre ist.
Bio Deutschland e.V.	k. A.
DGGG und weitere FG	Zu vergleichenden Analyse unterschiedlicher Biomarker sind die Arbeiten von Buus et al., Sestak et al. und Bartlett et al. zu nennen [19, 22, 26, 27].
Exact Sciences	Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Rahmen seiner bisherigen Evaluationen [4, 10, 11] für biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom die Studienlage untersucht. Für den Oncotype DX® Test wurde dabei ein Anhaltspunkt für einen Nutzen festgestellt [4] und in einem späteren Bericht mit weiterer Evidenz bestätigt [11]. Die Literaturrecherchen des IQWiG zeigen dabei auch, dass keine prospektiv-randomisierten Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Tests vorliegen. Im letzten Bericht des IQWiG [11] finden sich die Ergebnisse der Prognosestudien für die verschiedenen Biomarker-tests sowie Konkordanzstudien, in denen die verfügbaren Tests mit dem Oncotype DX® Test verglichen werden. Dabei wird folgendes Fazit gezogen: • „Die Option, den für den Oncotype DX festgestellten Nutzen allein durch einen Vergleich von Überlebens- oder Rezidivraten in der jeweils identifizierten Niedrigrisikogruppe auf andere Tests zu übertragen, muss auf Basis der Ergebnisse aus den Konkordanzstudien mit Skepsis betrachtet werden. Für einen großen Teil der Patientinnen bedeutet die unzureichende Übereinstimmung der

Einschätzende (r)	Antwort
	<i>Markerausprägungen, dass bei gleichzeitigem Einsatz von 2 dieser Tests eine unterschiedliche Risikoeinschätzung resultiert. Zudem ließe dieses Vorgehen außer Acht, dass die Bewertung auf Tests übertragen würde, die nicht nur andere Patientinnen, sondern auch stark unterschiedliche Anteile von Patientinnen der Gruppe zuordnen, denen der [sic] ein Verzicht auf eine Chemotherapie empfohlen werden kann.“ [11]</i> • <i>„In den Konkordanzstudien konnte für keinen der geprüften biomarkerbasierten Tests eine ausreichende Übereinstimmung der Markerausprägungen mit denen des Oncotype DX gezeigt werden. Die verschiedenen Tests identifizieren also zu einem großen Teil unterschiedliche Patientinnen.“ [11]</i> Seitdem liegen keine neuen Studienergebnisse vor, die eine Änderung dieser Einschätzungen nach sich ziehen könnten. Entsprechend bleibt festzuhalten, dass der vor allem auf Basis der Studie TAILORx gezeigte Nutzen für oder gegen eine adjuvante systemische Chemo-therapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall ausschließlich für den Oncotype DX® Test belegt ist.
VDGH	k. A.
Myriad	k. A.
Veracyte	Direkte Vergleiche der vermarkteten Genexpressions-Profiling- Tests gibt es nur wenige. In der OPTIMA-Prelim-Studie wurden OncotypeDX®, Prosigna®, Mammaprint® und Breast Cancer Index® in einer prospektiven Studie durchgeführt, aber bisher wurde nur über die Verteilung der Testergebnisse und nicht über die Endpunkte berichtet. Zwar wurde in der Studie berichtet, dass 32 % der Patientinnen prä-/peri-menopausal waren, die Testergebnisse wurden jedoch nicht nach dem Menopausenstatus analysiert (Bartlett, 2016). Indirekte Vergleiche wurden mit Surrogat-Testergebnissen durchgeführt. Vallon-Christenson und Kollegen verwendeten beispielsweise RNA-Sequenzierungsdaten von 3520 Patienten aus dem schwedischen SCAN-B-Register. Insgesamt untersuchten sie 19 Genexpressions-Profiling-Testsignaturen, darunter Subtyp-Signaturen (z. B. PAM50) und Risikoprädiktoren (z.B. Oncotype DX®, 70-Gen und ROR). Beim Vergleich der Risikoscores unter Verwendung aller Risikogruppen (niedrig, mittel/mittel und hoch) zeigten die ER+ Untergruppen eine 50-60%ige Übereinstimmung. Wurde der Vergleich auf den Vergleich zwischen niedrigem und hohem Risiko beschränkt, ergab sich eine Übereinstimmung von 80-95 %. Untergruppen, die nur mit endokriner Therapie bei ER+/HER2-/LN- (n=1113) und ER+/HER2-/LN+ (n=423) Brustkrebs behandelt wurden, wurden ebenfalls auf ihre Ergebnisse hin untersucht. Obwohl die Nachbeobachtungszeit für die gesamte Kohorte bei Brustkrebs relativ kurz war (nur 34 % > 5 Jahre), lieferten die Risikosignaturen einen zusätzlichen prognostischen Wert. Bemerkenswert ist, dass bei der Analyse zwar das Alter adjustiert wurde, aber keine Analyse nach dem Menopausenstatus durchgeführt wurde (Vallon-Christenson, 2019).

B. Fragen zur Wirtschaftlichkeit

6. Welche Kosten entstehen durch den Einsatz der o. g. Tests?

Einschätzende (r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Die Kosten der GEP-Tests für die gesetzliche Krankenversicherung sind die vom EBM unter den Kodes 19503, 19504, 19505 und 19506 für EndoPredict, MammaPrint, Prosigna bzw. Oncotype DX erstatteten Kosten sowie die Vergütung unter der GOP 19402 für die schriftliche Berichterstattung über GEP-Testergebnisse. Die Vergütung soll die mit GEP-Tests verbundenen Kosten decken, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Kosten für Kits, Softwaresysteme, zusätzliche Reagenzien und Verbrauchsmaterialien, Arbeitskosten, Laborgemeinkosten, Betriebskosten, Kosten für die Produktpflege und Kosten im Zusammenhang mit der Einhaltung gesetzlicher Vorschriften. In Bezug auf das letztgenannte Beispiel hat die Vorbereitung auf und die Verpflichtung zur IVDR-Zertifizierung die Kommerzialisierung von GEP-Tests auf dem europäischen Markt für die Hersteller unvermeidlich verteuert. Derzeit ist Agendia dabei, das MammaPrint NGS-Kit IVDR-zertifizieren zu lassen.
Bio Deutschland e. V.	k. A.
DGGG und weitere FG	Die zugelassenen biomarkierbasierten Tests wurden nach den Gebührenordnungspositionen (GOP) GOP 19502 Oncotype DX® (3296,50 Euro), 19503 EndoPredict® (1699,80 Euro), 19504 MammaPrint® (2100,29 Euro) und 19505 Prosigna® (2100,29 Euro) in den Abschnitt 19.4.5 EBM aufgenommen [28]. Zudem ist dafür zusätzlich die wissenschaftlich-ärztliche Beurteilung komplexer krankheitsrelevanter tumorgenetischer Analysen nach der GOP 19402 (416 Punkte / 46,28 Euro) in EBM-Abschnitt 19.4.1 EBM berechnungsfähig.
Exact Sciences	Biomarkerbasierte Tests sind im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit primärem Mammakarzinom erstattungsfähig [1] und können entsprechend über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgerechnet werden. Die aktuelle Vergütung ⁵ für den Oncotype DX® Test nach EBM (Ziffer 19506) liegt bei 2.727,16 €, für MammaPrint® bei 2.169,60 € (EBM 19504), für EndoPredict® bei 1.755,90€ (EBM 19503) und für Pro-signa® bei 2.169,60 € (EBM 19505) für Patientinnen mit einem primären HR+, HER2/neu-negativen, nodal negativen und nicht metastasierten Mammakarzinom.

⁵ Alle Angaben entstammen dem EBM mit Stand 4. Quartal 2023

Einschätzende (r)	Antwort
	Die Betrachtung der ausschließlichen Kosten für biomarkerbasierte Tests ist jedoch nicht zielführend, da durch deren Einsatz auf der an-deren Seite Folgekosten vermieden werden können (siehe Frage 7).
VDGH	Die Kosten der Tests für die gesetzliche Krankenversicherung umfassen die vom Bewertungsausschuss festgelegten und im EBM enthaltenen Gebührenordnungspositionen (GOP) 19503, 19504, 19505 und 19506 für EndoPredict, MammaPrint, Prosigna bzw. Oncotype DX. Die Vergütung soll die mit den Tests verbundenen Kosten decken, einschließlich die Kosten für Kits, Softwaresysteme, zusätzliche Reagenzien und Verbrauchsmaterialien, Arbeitskosten, Laborgemeinkosten, Betriebskosten, Kosten für die Produktpflege und Kosten im Zusammenhang mit der Einhaltung gesetzlicher Vorschriften. In Bezug auf das letztgenannte Beispiel hat die Vorbereitung auf und die Verpflichtung zur IVDR-Zertifizierung die Kommerzialisierung von den Tests auf dem europäischen Markt für die Hersteller unvermeidlich verteuert.
Myriad	Die Kosten für EndoPredict betragen gem. EBM GOP 19503 1775,90 €
Veracyte	Die Kosten werden in erster Linie durch die Gebührenordnungspositionen (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab 19503, 19504, 19505 und 19506 für EndoPredict, MammaPrint, Prosigna bzw. Oncotype DX bestimmt. Diese decken Folgendes ab: Arbeitskräfte (z. B. Pathologen, Onkologen und Gynäkologen), Testkosten (Kosten für Kits, Softwaresysteme, zusätzliche Reagenzien und Verbrauchsmaterialien) und Gerätekosten pro Test sowie Laborgemeinkosten, anteilige Betriebskosten, Produktpflegekosten und Kosten im Zusammenhang mit der Einhaltung von Vorschriften. Für einige Tests fallen auch Versandkosten an.

7. Welche Kosten könnten vermieden werden?

Einschätzende (r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Die wichtigen Informationen, die GEP-Tests wie MammaPrint für die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie liefern, tragen zur Senkung der mit der Chemotherapie verbundenen Gesundheitskosten bei (Kosten für den Erwerb von Medikamenten, Verwaltungskosten, Kosten für unterstützende Medikamente, Kosten für unerwünschte Ereignisse usw.). In einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse des Einsatzes von MammaPrint in sechs europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, zeigten Retel und Kollegen, dass MammaPrint in Deutschland mit jährlichen Gesamtkosteneinsparungen von 45 Millionen Euro bzw. einer Kosteneinsparung von 1,878 Euro pro Patientin und einem inkrementellen monetären Nettonutzen von 3,390 Euro dominierte. ¹⁴ Die Studie betrachtete das Gesundheitssystem und konzentrierte sich auf eine Untergruppe von Brustkrebs im Frühstadium mit einem HR+/HER2- LN0&LN1-Tumor (prä- und postmenopausal), die allein aufgrund klinisch-pathologischer Faktoren mit einer Chemotherapie behandelt worden wäre (klinisches Hochrisiko nach MINDACT-Kriterien). In dieser

Einschätzende (r)	Antwort
	Kohorte identifizierte MammaPrint 61 % der Patientinnen als genomisch risikoarm, was dazu führte, dass die Chemotherapie bei 61 % der modellierten Patientinnen deeskaliert werden konnte, verglichen mit der Standardbehandlung auf der Grundlage klinischer Faktoren allein. Die von MammaPrint geleiteten Behandlungsstrategien führten zu mehr qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALYs) und zu Kostensenkungen.
Bio Deutschland e. V.	Jährlich erkranken in Deutschland etwa 70.000 Frauen an frühem Brustkrebs, davon leiden 60-70% an einer sogenannten hormonsensiblen Brustkrebserkrankung. Expertinnen und Experten schätzen, dass etwa 20.000 dieser Patientinnen von ihren behandelnden Ärzten allein aufgrund der klinisch-pathologischen Kriterien keine eindeutige Therapieempfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erhalten können. In zahlreichen Studien konnte dargelegt werden, dass der Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie bei bis zu 80 Prozent der prä- und postmenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs möglich ist. Voraussetzung sind bestimmte Merkmale des Krebses, die im Zuge der Diagnosestellung untersucht werden. Dabei ist wichtig zu betonen, dass das Alter als alleiniges Kriterium nichts darüber aussagt, ob Betroffene von einer Chemotherapie profitieren oder nicht. Daher ist es umso wichtiger, diejenigen jungen/prämenopausalen Patientinnen zu identifizieren, bei denen eine adjuvante Chemotherapie vermeidbar wäre. Im Jahr 2021 wurden aber nur 4.859 Multigentests über die Krankenkassen abgerechnet⁶. Nach Umfragen von Brustkrebs Deutschland e.V. werden Multigentests nur etwa einem Viertel der in Frage kommenden Frauen überhaupt angeboten⁷. In unserem Gesundheitssystem entfallen heute lediglich etwa 3,5 % der Kosten auf diagnostische Leistungen⁸. Auf Basis der daraus erhaltenen Ergebnisse, bspw. von Labortests, werden jedoch über 65% der Entscheidungen im Gesundheitswesen gefällt⁹. Dies zeigt auf, welches Potential innovative Diagnostika haben und welche Chancen für die Verbesserung der Gesundheitsversorgung noch in ihnen schlummern. Aus Sicht von BIO Deutschland sind molekulardiagnostische Tests der elementare Bestandteil eines erfolgreichen Gesundheitssystems. Sie liefern wichtige Informationen, die den Gesundheitsdienstleistern sowie Patientinnen und Patienten helfen, die richtigen medizinischen Entscheidungen für ein besseres Ergebnis bei der Erhaltung und Wiedererlangung der Gesundheit zu treffen. Insbesondere können schnellere Diagnostiklösungen auch zu einer starken finanziellen Entlastung des Gesundheitssystems führen. Die Gründe dafür liegen insbesondere in der Vermeidung von schweren Krankheitsverläufen, schweren Nebenwirkungen sowie von veranlassten Leistungen wie Krankenhausein-

⁶ Abrechnungsstatistik der KBV, Stand 17.03.2023

⁷ Messinger D. et al., Future Oncology, 2023

⁸ Gesundheitsausgabenrechnung des Statistischen Bundesamtes

⁹ <https://www.vorsorge-online.de/im-fokus/was-labortests-leisten>

Einschätzende (r)	Antwort
	weisungen und zusätzlichen Medikamenten. Entsprechend hat die Vermeidung einer Chemotherapie ohne Nutzen einen enormen Einfluss auf die langfristige Lebensqualität der Patientinnen. Diese Tatsache ist von größter Bedeutung für junge/prämenopausale Patienten, da sie nach ihrer Brustkrebserkrankung deutlich länger leben. Der vor der Therapieentscheidung durchgeführte diagnostische Test trägt also dazu bei, über längere Zeiträume anfallende Kosten in anderen Bereichen zu sparen. Dazu kommen weitere gesamtgesellschaftliche Faktoren, die mit einer schnelleren Therapie der Betroffenen einhergehen wie beispielsweise weniger Krankheitstage bzw. eine generelle Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit. In der Systemperspektive bedeutet die Personalisierte Medizin bessere Versorgungsqualität in Form von schneller Diagnosestellung und effizienterem Ressourceneinsatz.
DGGG und weitere FG	Die Kosten einer Chemotherapie sowie damit einhergehender Komplikationen können durch den Einsatz von Multigentests vermieden werden. Eine aktuelle Analyse zeigte, dass Multigentests wahrscheinlich das Risiko einer Metastasierung prognostizieren und den Nutzen einer Chemotherapie vorhersagen können [29]. Bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem nodal-negativem Mammakarzinom sind Multigentests im Vergleich zu keiner Untersuchung wahrscheinlich kosteneffektiv. Auch bei nodal-positiven und prämenopausalen Patientinnen sind Multigentests wahrscheinlich kosteneffektiv. Multigen-tests werden sowohl von Patienten als auch von Ärzten für die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie geschätzt [29].
Exact Sciences	Es liegt eine Publikation vor, die sich spezifisch für Deutschland mit dem Budget Impact des Oncotype DX® Tests bei N0-Patientinnen im Vergleich zu anderen biomarkerbasierten Tests für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) beschäftigt [23]. Dabei werden sowohl die Kosten der jeweiligen Tests, der Chemotherapien sowie Behandlungskosten von Nebenwirkungen und für Metastasen (Zeithorizont: 10 Jahre) berücksichtigt. Zudem floss die Evidenz der TAILORx Studie des Oncotype DX® Tests sowie, auf Basis des IQWiG-Berichts [11], der Prognose- und Konkordanzstudien für EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® ein. Auf Basis des von den Autoren aufgestellten Modells aus Kosten für Tests, Chemotherapie und Metastasen ergeben sich je nach Test pro N0-Patientin Gesamtkosten von ca. 10.400 € bis 12.900 €. Somit sind deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Tests detektierbar; Im Vergleich zum Oncotype DX® Test verursachen die anderen Tests dabei höhere Kosten pro Patientin (Prosigna®: +649 €, MammaPrint: +1.936 €, EndoPredict®: +2.500 €) [23]. Die Autoren betonen, dass der Oncotype DX® Test auch kosteneffektiv im Vergleich zum „nicht-testen“ ist, was sowohl aus GKV- als auch aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive in einer früheren Arbeit untersucht wurde [24]. Hierbei wurden die Kosten für Patientinnen mit einem HR+, HER2-negativen Brustkrebs mit oder ohne Lymphknotenbefall (N 0 – 1) modelliert, wobei Kosten für Tests, Chemotherapie, zur Behandlung von Nebenwirkungen sowie Kosten zum

Einschätzende (r)	Antwort
	Monitoring der Patienten und indirekte Kosten berücksichtigt wurden [24]. Im Vergleich zur Standardbehandlung (ohne Test) wurde dabei für den Oncotype DX® Test eine Ersparnis für die GKV von 919 € pro Patientin ermittelt, während alle anderen Tests zu Zusatzkosten führten. Auch aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive wurden nur für den Onco-type DX® Test kostenreduzierende Effekte vorhergesagt [24]. Auch bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten (N1) liegen erste Ergebnisse eines Budget-Impact-Modells auf Basis der Studiendaten von RxPONDER in Bezug auf die Gesamtkosten für die deutschen Kostenträger beim Vergleich des Oncotype DX® Test gegenüber „keinem Test“ vor [25]. Demnach können durch den Oncotype DX® Test pro N1-Patientin im Durchschnitt Einsparungen in Höhe von ca. 4.272 € realisiert werden, ohne das invasive krankheitsfreie Überleben signifikant zu beeinflussen. Ein Großteil davon ist auf der Vermeidung von direkten Behandlungskosten und Kosten zur Behandlung auftretender Nebenwirkungen von Chemotherapien zurückzuführen [25]. In der Realität sind bei allen Patientinnen (N 0 – 1) hinsichtlich der zu vermeidenden Kosten zusätzlich die anfallenden Primär- und Sekundärkosten für Langzeitfolgen einer Chemotherapie zu berücksichtigen, die zu Arbeitsausfällen und Produktivitätsverlust führend können. Hierzu gehören unter anderem kognitive Beeinträchtigungen, kardiale Funktionsstörungen, sekundäre Krebserkrankungen (Leukämie) oder anhaltende periphere Neuropathie [26-30]. Daher hat die Vermeidung einer Chemotherapie ohne zusätzlichen Nutzen einen potenziell beträchtlichen Einfluss auf die langfristige Lebensqualität der Patientin, die sich durch Vermeidung von Folgeerkrankungen und Produktivitätsverluste ergibt. Entsprechend dürften die tatsächlich vermiedenen Kosten deutlich höher sein [23]. Insgesamt legt bereits die (vereinfachte) Modellierung des Budget Impact beim Einsatz biomarkerbasierter Tests Einsparungen des Oncotype DX® Test für Patientinnen mit HR+ und HER2-negativem Brustkrebs nahe [23, 24]. Dies gilt sowohl für Patientinnen mit N0 und N1 als auch im Vergleich mit weiteren Tests oder einer Standardbehandlung „ohne Testung“. In der Realität sind weitere, in den Modellen nicht oder nur teilweise berücksichtigte, Folgekosten zu erwarten, wodurch die durch den Oncotype DX® Test tatsächlich vermiedenen Kosten vermutlich deutlich höher ausfallen.
VDGH	a) In einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse des Einsatzes von MammaPrint in sechs europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, zeigten Retel und Kollegen, dass in Deutschland mit jährlichen Gesamtkosteneinsparungen von 45 Millionen Euro bzw. einer Kosteneinsparung von 1,878 Euro pro Patientin und einem inkrementellen monetären Nettonutzen von 3,390 Euro dominierte. Die Studie betrachtete das Gesundheitssystem und konzentrierte sich auf eine Untergruppe von Brustkrebs im Frühstadium mit einem HR+/HER2- LN0&LN1-Tumor (prä- und postmenopausal), die allein aufgrund klinisch-pathologischer Faktoren mit einer Chemotherapie behandelt worden wäre (klinisches Hochrisiko nach MINDACT-Kriterien). In dieser Kohorte identifizierte MammaPrint 61 % der Patientinnen als genomisch risikoarm, was dazu führte, dass die Chemotherapie bei 61 % der modellierten Patientinnen deeskaliert werden konnte, verglichen mit der

Einschätzende (r)	Antwort
	Standardbehandlung auf der Grundlage klinischer Faktoren allein. Die von MammaPrint geleiteten Behandlungsstrategien führten zu mehr qualitätsbereinigten Lebensjahren (QALYs) und zu Kostensenkungen [22] b) Die für Deutschland spezifischen Daten zur Chemotherapie-Toxizität sind in den wegweisenden Studien der deutschen Kooperationsgruppen (z. B. Deutsche Brustgruppe, Westdeutsche Gruppe) ausführlich dokumentiert. Standard-Chemotherapieschemata für ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium bestehen aus verschiedenen Kombinationen und Schemata von Anthrazyklinen, Cyclophosphamid und Taxanen. Die finanziellen Kosten und Nebenwirkungen dieser Therapien wurden in ökonomische Modelle einbezogen. Kahn et al. entwickelten ein stufenweises Entscheidungsbaummodell unter Verwendung von Daten aus deutschen Quellen [23]. Das Ziel von Genexpressionstests ist es, die Wahrscheinlichkeiten für die korrekte Auswahl einer adjuvanten Therapie zu optimieren und nicht nur die Therapie zu de-eskalieren. In einer Studie über den Einfluss von Entscheidungen der WSG führte die Verwendung von Prosigna® bei 18,2 % der Patientinnen zu einer Änderung der Behandlungsempfehlung [24]. Die Verwendung der Tests hat sich auch als kosteneffektiv erwiesen [25].
Myriad	Es werden Kosten für Chemotherapien sowie die aus der Chemotherapie nachfolgenden Kosten für die Behandlung der aufgetretenen Nebenwirkungen vermieden.
Veracyte	Eine deutsche bevölkerungsbasierte Studie ergab, dass 19,4 % der Brustkrebspatientinnen ihre Arbeitszeit innerhalb eines Jahres reduzieren und 5,4 % ihren Arbeitsplatz innerhalb von fünf Jahren nach der Diagnose aufgeben (Arndt, 2019). Es liegen keine Daten darüber vor, ob dies auch für prämenopausale Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium gilt, aber selbst wenn dies nur annähernd zutrifft, verursachen 5,4 % Arbeitslosigkeit ab der Prämenopause erhebliche Kosten und Belastungen für die betroffenen Personen, die Kranken-/Sozialversicherung und die Steuerzahler. In die Studie konnten nur Informationen von denjenigen einbezogen werden, die zum Zeitpunkt der Erhebung noch lebten und in der Lage waren, den Fragebogen der Studie auszufüllen. Dies könnte zu einer Überschätzung der Wiedereingliederungsquote geführt haben. Die für Deutschland spezifischen Daten zur Chemotherapie-Toxizität sind in den wegweisenden Studien der deutschen Kooperationsgruppen (z.B. German Breast Group, West German Group) reichlich dokumentiert. Standard-Chemotherapieschemata für ER+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium bestehen aus verschiedenen Kombinationen und Schemata von Anthrazyklinen, Cyclophosphamid und Taxanen. (German Breast Group; Westdeutsche Studiengruppe). Die finanziellen Kosten und Nebenwirkungen dieser Therapien wurden in ökonomische Modelle einbezogen. Kahn et al. entwickelten ein stadiengerechtes Entscheidungsbaummodell unter Verwendung von Daten aus deutschen Quellen und betonen, dass die deutschen Krankenkassen ihre Daten schwerpunktmäßig nach der deutschen ICD-10-Klassifikation erheben, die ohne zusätzliche relevante klinische Informationen wie Tumorgröße bei Entdeckung und Lymphknotenbefall nicht in stadiengerechte Kosten übersetzt werden können. Es wird geschätzt, dass die Gesamtkosten bei jüngeren Krebspatienten in der Anfangs- und Endphase der Behandlung um 20 bis 50 % höher sind als bei allen

Einschätzende (r)	Antwort
	anderen Patienten. Die höheren Kosten können auf die aggressive Brustkrebs-Behandlung bei jungen Frauen zurückgeführt werden, da bei ihnen mit größerer Wahrscheinlichkeit Brustkrebs-Stadien diagnostiziert werden (Khan, 2023). Das Ziel von Genexpressions-Profilings-Tests besteht darin, die Wahrscheinlichkeit für die korrekte Auswahl einer adjuvanten Therapie zu optimieren und nicht nur die Therapie zu deeskalieren. In einer Studie über den Einfluss auf Entscheidungen der WSG führte die Verwendung von Prosigna® bei 18,2 % der Patientinnen zu einer Änderung der Behandlungsempfehlung (Wuerstlein, 2016). Obwohl sie an postmenopausalen Patientinnen untersucht wurden, unterstützen die oben genannten Studien eine gleichwertige Anwendung der Ergebnisse auf prämenopausale Patientinnen zur Abschätzung der Prognose. Der Einsatz der Tests hat sich auch als kosteneffektiv erwiesen: Hall et al. fanden eine 86%ige Wahrscheinlichkeit, dass molekulare Tests kosteneffektiv sind, wobei die meisten Tests zu Kosteneinsparungen (zwischen 1892 und 195 £) und einem Gewinn an qualitätsbereinigten Lebensjahren (zwischen 0,17 und 0,20) führten. Es gab nur geringe Unterschiede bei den Kosten und qualitätsbereinigten Lebensjahren zwischen den Tests (Hall, 2017).

8. Wie häufig werden die einzelnen oben genannten Testverfahren bei prämenopausalen Frauen angewendet?

Einschätzende(r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Krankenhäuser verwenden biomarkerbasierte Tests in ihrer klinischen Routine bei HR+/HER2-/N0-Brustkrebs im Frühstadium ohne spezifische Unterscheidung der Menopause oder des Alters, solange bei der einzelnen Patientin die Entscheidung für eine Chemotherapie ungewiss ist (z. B. wenn sie klinische Risikomerkmale mittleren/höheren Grades wie Grad 2 oder 3 oder einen höheren Ki67-Wert aufweist), ist ein Test sinnvoll.
Bio Deutschland e.V.	k. A.
DGGG und weitere FG	Zur Häufigkeit des Einsatzes der genannten Testverfahren bei prämenopausalen Patientinnen liegen uns als Medizinische Fachgesellschaften keine Informationen vor.
Exact Sciences	2022 wurden ca. 7.200 Oncotype DX® Breast Recurrence Score Tests durchgeführt. Aus Basis der internen Erhebungen von Exact Sciences liegt der Anteil von Patientinnen ≤ 50 Jahre, und damit annäherungsweise der prämenopausalen Patientinnen (unabhängig vom Lymphknotenstatus), bei ca. 28 %. Diese Größenordnung wurde auch in einer Untersuchung der zwischen 2004 und 2013 im zentralen Referenzlabor von Genomic Health untersuchten Proben (N = 362.000) ermittelt [31]. Dort betrug der Anteil von N0-Patientinnen < 50 Jahre ca. 21 % [31]. Dabei wurde bei ca. der

Einschätzende(r)	Antwort
	Hälfte dieser Patientinnen < 40 Jahre bzw. knapp 60 % der Patientinnen zwischen 40 – 49 Jahren ein niedriger RS (damals definiert als < 18) ermittelt. Durch den Einsatz des Oncotype DX® Test kann entsprechend bei einem relevanten Anteil der Patientinnen ≤ 50 Jahre eine Chemotherapie vermieden werden. Dies ist umso wichtiger, da diese Frauen in der Regel berufstätig sind und ggf. auch noch kleine(re) Kinder haben. Hier kann sich eine Chemotherapie noch belastender auswirken, zu-dem leben die Patientinnen meist noch Jahrzehnte nach bzw. mit der Brustkrebserkrankung. Auf der anderen Seite können durch den Oncotype DX® Test diejenigen Frauen identifiziert werden, bei denen ein Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zu erwarten ist.
VDGH	Dazu liegen uns keine Veröffentlichungen oder Daten vor.
Myriad	Um hier eine klare Aussage zu treffen, verfügt Myriad nicht über das notwendige Zahlenmaterial. Dieses sollte allerdings seitens der Krankenkassen verfügbar sein.
Veracyte	Zu dieser Frage liegen keine Veröffentlichungen oder Daten vor.

C. Ergänzung

9. Bitte benennen Sie bei Bedarf Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt sind und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende (r)	Antwort
Agendia NV (MammaPrint)	Derzeit rekrutiert die Westdeutsche Studiengruppe (WSG) aktiv Patientinnen für die Studie PROOFS (WSG-NIS04 / NCT05792150). ¹⁵ PROOFS zielt darauf ab, 1470 prä-/perimenopausale Frauen mit luminalem Brustkrebs im Frühstadium (sowohl nodalnegativ als auch nodalpositiv) mit einem mittleren bis hohen klinischen Rezidivrisiko und einem niedrigen genomischen Risiko, gemessen mit MammaPrint, aus mehr als 50 teilnehmenden Krankenhäusern in Deutschland zu rekrutieren. Diese prospektive, nicht-interventionelle Registerstudie geht davon aus, dass von den eingeschlossenen Patientinnen 80 % mit einer alleinigen endokrinen Therapie (ET +/- OFS) und nur 20 % mit einer Chemotherapie + ET behandelt werden. Diese Studie soll Einblicke in den realen Einsatz von OFS geben und prospektiv ein hervorragendes Ergebnis bei Patienten bestätigen, die mit endokriner Behandlung (ET) +/- OFS allein (ohne Chemotherapie) behandelt werden. Die Durchführung der Studie mit MammaPrint als Zulassungskriterium und der erwartete Anteil von Patientinnen, die ohne Chemotherapie behandelt werden, zeigt, dass die Ärzte vom Mehrwert des GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen mit N0- (und N1-) Erkrankung überzeugt sind.
Bio Deutschland e. V.	Aus Sicht von BIO Deutschland sind Biomarker ein wichtiger Treiber der Personalisierten Medizin. Erst sie ermöglichen das bessere Verständnis der individuellen physiologischen und pathologischen Zustände. Die Identifikation und Validierung geeigneter Biomarker wird von Expertinnen und Experten als wesentlicher Taktgeber für eine stärkere Nutzung der Personalisierten Medizin gesehen. Nur durch sie erhalten Patientinnen und Patienten die für sie am besten geeignete Therapie. Der Behandlungserfolg wird erhöht, während gleichzeitig belastende Arzneimitteltherapien für Non-Responder vermieden werden.
DGGG und weitere FG	Wie oben angemerkt ist es aus klinischer Sicht wichtig, dass beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall Multigentests eingesetzt werden können, wenn die übrigen klinisch-pathologischen Faktoren keine eindeutige Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie zulassen. Daher halten wir eine Beratung zum Thema „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall“ für sinnvoll und notwendig.
Exact Sciences	k. A.

Einschätzende (r)	Antwort
VDGH	a) Damit bleibt die Multigentestung der jüngeren/prämenopausalen Frauen von hoher Bedeutung, um die wichtige und höchst relevante Gruppe der jungen Frauen mit einem niedrigen Recurrence Score zu identifizieren. Auch diesen jungen Frauen kann auf Basis der Multigentestung die zusätzliche Chemotherapie erspart bleiben. b) Derzeit rekrutiert die Westdeutsche Studiengruppe (WSG) aktiv Patientinnen für die Studie PROOFS (WSG-NIS04 / NCT05792150). PROOFS zielt darauf ab, 1470 prä-/perimenopausale Frauen mit luminalem Brustkrebs im Frühstadium (sowohl nodalnegativ als auch nodalpositiv) mit einem mittleren bis hohen klinischen Rezidivrisiko und einem niedrigen genomischen Risiko, gemessen mit MammaPrint, aus mehr als 50 teilnehmenden Krankenhäusern in Deutschland zu rekrutieren. Diese prospektive, nicht-interventionelle Registerstudie geht davon aus, dass von den eingeschlossenen Patientinnen 80 % mit einer alleinigen endokrinen Therapie (ET +/- OFS) und nur 20 % mit einer Chemotherapie + ET behandelt werden. Diese Studie soll Einblicke in den realen Einsatz von OFS geben und prospektiv ein hervorragendes Ergebnis bei Patienten bestätigen, die mit endokriner Behandlung (ET) +/- OFS allein (ohne Chemotherapie) behandelt werden. Die Durchführung der Studie mit MammaPrint als Zulassungskriterium und der erwartete Anteil von Patientinnen, die ohne Chemotherapie behandelt werden, zeigt, dass die Ärzte vom Mehrwert des GEP-Tests bei prämenopausalen Patientinnen mit N0- (und N1-) Erkrankung überzeugt sind. <i>PROOFS-Registry - Prä-/Perimenopausale Patientinnen mit HR+/HER2-Brustkrebs im Frühstadium mit mittlerem bis hohem klinischen Risiko und geringem genomischen Risiko, die optimal mit endokriner Behandlung plus Ovarialfunktion (OFS) oder Chemotherapie gefolgt von endokriner Behandlung behandelt werden. ESMO Breast 2023 #120TiP.</i> c) Es gibt kurz- und langfristige Nebenwirkungen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen. Zu diesen Auswirkungen können Unfruchtbarkeit, Wechseljahresbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen, Gewichtszunahme, Probleme mit dem Körperbild und psychosoziale Probleme gehören: "Vor allem bei jüngeren Frauen ist es wahrscheinlicher, dass die Diagnose zu einem Zeitpunkt gestellt wird, an dem die häuslichen oder beruflichen Rollen durch die Behandlung gestört werden können, insbesondere wenn diese eine Chemotherapie beinhaltet. Darüber hinaus können Schönheit, Körperbild und Fruchtbarkeit für die jüngere Bevölkerung von großer Bedeutung sein, die alle durch die Behandlung beeinträchtigt werden können. Diese Bedenken können zu einer größeren psychosozialen Belastung beitragen, die bei jüngeren Frauen sowohl bei der Diagnose als auch bei der Nachsorge zu beobachten ist. Frauen, die durch die Behandlung in die Wechseljahre kommen, sind möglicherweise besonders gefährdet." [3]
Myriad	k. A.
Veracyte	Die Exposition gegenüber einer adjuvanten Chemotherapie kann zu einer Vielzahl früher und später langfristiger Toxizitäten führen, darunter Knochenschwund,

Einschätzende (r)	Antwort
	Neurotoxizität, neurokognitive Veränderungen, Herztoxizität und sekundäre Malignität. Eine der seltensten, aber am meisten gefürchteten Langzeittoxizitäten einer adjuvanten Chemotherapie ist die hämatologische Malignität, insbesondere Myelodysplasie (MDS) oder akute myeloische Leukämie (AML). Das Risiko einer sekundären Malignität scheint eine erhöhte kumulative Dosisexposition widerzuspiegeln, obwohl die meisten Studienreihen Raten von weniger als 1 % in der Bevölkerung berichten (Mayer, 2013). Zu den kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen gehören auch Eierstockversagen (mit daraus resultierender Unfruchtbarkeit und sexueller Dysfunktion), Gewichtszunahme, Probleme mit dem Körperbild und psychosoziale Belastung. Jüngere Frauen werden häufig in einer Phase ihres Lebens mit der Diagnose konfrontiert, in der Behandlungsunterbrechungen, einschließlich Chemotherapie, Auswirkungen auf ihre häuslichen und beruflichen Rollen haben und sich Sorgen um Schönheit, Körperbild und Fruchtbarkeit machen. Diese Bedenken können zu der größeren psychosozialen Belastung beitragen, die bei jüngeren Frauen sowohl bei der Diagnose als auch bei der Nachsorge beobachtet wird. Frauen, die unter Behandlung in die Wechseljahre kommen, sind möglicherweise besonders gefährdet.“ (Partridge, 2015)

III. Literaturlisten

a. Literaturliste von Agendia NV

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	<i>Gluz, O et al.</i>
	TI:	<i>Diagnose und Behandlung von Patientinnen mit frühem und fortgeschrittenem Brustkrebs: Prognostische und prädiktive Faktoren.</i>
	SO:	<i>Leitlinien Brust Version 2023.1E</i>
2	AU:	<i>Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al.</i>
	TI:	<i>70-gene signature as an aid to treatment decision in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age.</i>
	SO:	<i>Lancet Oncology 2021; 22(4), 476-88</i>
3	AU:	<i>Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al.</i>
	TI:	<i>Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer.</i>
	SO:	<i>N Engl J Med 2019; 380: 2395-405.</i>
4	AU:	<i>Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al.</i>
	TI:	<i>Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer.</i>
	SO:	<i>N Engl J Med 2018; 379: 122-37.</i>
5	AU:	<i>Gnant M et al.</i>
	TI:	<i>Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial.</i>
	SO:	<i>Lancet Oncology 2011; 12(7): 631-41</i>
6	AU:	<i>Lopes Cardozo JMN et al.</i>
	TI:	<i>Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT trial.</i>
	SO:	<i>Journal of Clinical Oncology 2022; 40(12): 1335-45.</i>
7	AU:	<i>Graham C et al.</i>
	TI:	<i>Whole transcriptome analysis comparing HR+ HER2- breast cancer tumors from patients ≤50 years and > 50 years.</i>
	SO:	<i>ASCO 2021 Abstract #565</i>
8	AU:	<i>Whitworth P et al.</i>
	TI:	<i>Age-Independent Preoperative Chemosensitivity and 5-Year Outcome Determined by Combined 70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer.</i>

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	<i>Ann Surg Oncol 2022; 29: 4141-52.</i>
9	AU:	<i>Vliek SB, Hilbers FS, Jager A et al.</i>
	TI:	<i>Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer.</i>
	SO:	<i>Eur J Cancer. 2022 September 17; 175:169-179. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.036</i>
10	AU:	<i>Delahaye LJMJ et al.</i>
	TI:	<i>A breast cancer signature for indolent disease.</i>
	SO:	<i>Breast Cancer Res Treat 2017; 164(2): 461-466.</i>
11	AU:	<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).</i>
	TI:	<i>Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.</i>
	SO:	<i>Lancet 2012; 379(9814): 432-44.</i>
12	AU:	<i>Sestak I et al.</i>
	TI:	<i>Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer; A secondary analysis of a Randomized Clinical Trial.</i>
	SO:	<i>JAMA Oncology 2018; 4(4): 545-553.</i>
13	AU:	<i>Ibraheem A et al.</i>
	TI:	<i>Propensity Score Analysis of the Prognostic Value of Genomic Assays for Breast Cancer in Diverse Populations Using the National Cancer Data Base.</i>
	SO:	<i>Cancer 2020; 126(17): 3922-5.</i>
14	AU:	<i>Retel VP, Byng D, Linn SC et al.</i>
	TI:	<i>Cost-effectiveness analysis of the 70-gene signature compared with clinical assessment in breast cancer based on a randomised controlled trial.</i>
	SO:	<i>European journal of cancer. 2020;137:193-203</i>
15	AU:	<i>Fischer LA et al.</i>
	TI:	<i>PROOFS-Registry – Pre-/perimenopausal patients with HR+/HER2- early breast cancer with intermediate to high clinical risk and low genomic risk, optimally treated by endocrine treatment plus ovarian function (OFS) or chemotherapy followed by endocrine treatment.</i>
	SO:	<i>ESMO Breast 2023 #120TiP.</i>

b. Literaturliste von Bio Deutschland e. V.

1. Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, Elmeharth AO, Northfelt DW, Sonbol MB (2020): Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. *Cancer*; 126(7): 1559-1567.
2. Ejlersen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Hojris I, et al. (2017): Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol*; 35(23):2639-46.
3. Friese CR, Harrison JM, Janz NK, Jaggi R, Morrow M, Li Y, et al. (2017): Treatment-associated toxicities reported by patients with early-stage invasive breast cancer. *Cancer*; 123(11):1925-34.
4. Whittaker AL, George RP, O'Malley L (2022): Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*; 12(1):2135.

c. Literaturliste der DGGG und weitere FG

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2(0 2):S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
3. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Puzstai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*:JCO2200069. doi:10.1200/JCO.22.00069
4. Park-Simon T-W, Müller V, Jackisch C et al (2023) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care (Basel)* 18(4):288–304. doi:10.1159/000531578
5. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452. doi:10.1093/jnci/djp335
6. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2021) S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 01. Oktober 2023
7. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
8. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2014) Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642
9. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, Petry C, Bernard PS, Ruiz-Borrego M, Weber KE, Rodriguez CA, Alvarez IM, Segui MA, Perou CM, Casas M, Carrasco E, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2016) Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat* 156(1):81–89. doi:10.1007/s10549-016-3725-z
10. Lopes Cardozo, Josephine M N, Drukker CA, Rutgers EJT, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, Cardoso F, Piccart M, Esserman LJ, Poncet C, van 't Veer, Laura J (2022)

Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 40(12):1335–1345. doi:10.1200/JCO.21.02019

11. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, Lüdtke-Heckenkamp K, Forstbauer H, Grischke E-M, Schumacher C, Darsow M, Krauss K, Nuding B, Thill M, Potenberg J, Uleer C, Warm M, Fischer HH, Malter W, Hauptmann M, Kates RE, Gräser M, Würstlein R, Shak S, Baehner F, Kreipe HH, Harbeck N (2022) Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(23):2557–2567. doi:10.1200/JCO.21.02759
12. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, Nuding B, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Stefek A, Lorenz-Salehi F, Krabisch P, Just M, Augustin D, Liedtke C, Chao C, Shak S, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N (2017) Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 165(3):573–583. doi:10.1007/s10549-017-4358-6
13. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, JR, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, JR (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
14. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, Lindman H, Olofsson H, Sjöblom T, Wärnberg F, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Borg Å, Staaf J (2019) Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 9(1):12184. doi:10.1038/s41598-019-48570-x
15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschdorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagni O (2022) ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 33(11):1097–1118. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007
16. Ambikairajah A, Walsh E, Cherbuin N (2022) A review of menopause nomenclature. *Reprod Health* 19(1):29. doi:10.1186/s12978-022-01336-7
17. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al (2021) 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 385(25):2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873
18. Raab R, Ismaila N, Andre F, Stearns V, Kalinsky K (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract* 18(9):646–648. doi:10.1200/OP.22.00230
19. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M (2016) Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX

Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 108(11). doi:10.1093/jnci/djw149

20. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17(18):6012–6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926

21. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Storhoff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25(2):339–345. doi:10.1093/annonc/mdt494

22. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M (2018) Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4(4):545–553. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5524

23. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Kronenwett R, Brase JC, Gnant M (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24(3):640–647. doi:10.1093/annonc/mds334

24. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, Ferree S, Schaper C, Nielsen TO, Haffner T, Kibøl T, Møller Talman M-L, Bak Jylling AM, Tabor TP, Ejlersen B (2018) PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 36(8):735–740. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586

25. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F et al (2015) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764

26. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Ferree S, Schnabel CA, Baehner FL, Mallon EA, Cuzick J, Dowsett M (2020) Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol*:JCO2000853. doi:10.1200/JCO.20.00853

27. Bartlett JMS, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C, Sobol MS, Hall PS, Poole CJ, Cameron DA, Earl HM, Rea DW, Macpherson IR, Canney P, Francis A, McCabe C, Pinder SE, Hughes-Davies L, Makris A, Stein RC (2016) Comparing Breast Cancer

Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. J Natl Cancer Inst 108(9). doi:10.1093/jnci/djw050

28. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2023) Meldung.

https://www.kbv.de/html/1150_52849.php. Zugegriffen: 06. Juni 2023

29. (2020) Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser 20(10):1–234

d. Literatur von Exact Sciences

Literaturverzeichnis:

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): 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. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
2. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. (2021): 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*; 385(25):2336-47.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. (2018): Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*; 379(2):111-21.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 655: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d18-01_biomarker-bei-mammakarzinom_addendum-zum-auftrag-d14-01_v1-1.pdf.
5. Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, Elmeirath AO, Northfelt DW, Sonbol MB (2020): Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis. *Cancer*; 126(7):1559-67.
6. Geyer CE, Jr., Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S, et al. (2018): 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*; 4:37.
7. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. (2006): Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(23):3726-34.
8. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. (2019): Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*; 380(25):2395-405.
9. Sparano JA, Gralow JR, Makower DF, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, et al. (2022): Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates; San Antonio Breast Cancer Symposium; Oral Presentation
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 457: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_abschlussbericht_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
12. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (2023): Deutscher Krebspreis 2023 für klinische Krebsforschung. [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.deutscher-krebspreis.de/alle-preistraegerinnen/id-2023/klinische-forschung.html>.
13. Messinger D, Bless HH, Haidinger R, Schumacher-Wulf E, Lux MP (2022): Use of prognostic gene expression profiling tests in primary breast cancer treatment: a German real-world patient survey. *Future Oncol*; 18(39):4371-83.
14. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2023): Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. [Zugriff: 23.10.2023]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf.

15. National Comprehensive Cancer Network (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer Version 4.2023. [Zugriff: 13.10.2023]. URL: www.nccn.org.
16. Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, et al. (2019): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol*; 37(22):1956-64.
17. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. (2022): Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*; 40(16):1816-37.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. (2019): Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 30(8):1194-220.
19. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, et al. (2023): Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol*;
20. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (2023): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. [Zugriff: 13.10.2023]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/AGO_2023D_Gesamtdat.pdf.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2021): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.4. [Zugriff: 13.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045011_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
22. Nitz UA, Gluz O, Kummel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. (2022): Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 40(23):2557-67.
23. Lux MP, Minartz C, Muller-Huesmann H, Sandor MF, Herrmann KH, Radeck-Knorre S, et al. (2022): Budget impact of the Oncotype DX(R) test compared to other gene expression tests in patients with early breast cancer in Germany. *Cancer Treat Res Commun*; 31:100519.
24. Lux MP, Nabieva N, Hildebrandt T, Rebscher H, Kummel S, Blohmer JU, et al. (2018): Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. *Breast*; 37:89-98.
25. Lux MP, Minartz C, Muller-Huesmann H, Sandor MF, Radeck-Knorre S, Neubauer AS (2023): Budget Impact of the Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test in Patients with Early Primary Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Positive (pN1) Breast Cancer in Germany. *Breast Care*; Accepted manuscript;
26. Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Hojris I, et al. (2017): Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer: DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. *J Clin Oncol*; 35(23):2639-46.
27. Friese CR, Harrison JM, Janz NK, Jagsi R, Morrow M, Li Y, et al. (2017): Treatment-associated toxicities reported by patients with early-stage invasive breast cancer. *Cancer*; 123(11):1925-34.
28. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP (2001): Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*; (30):135-42.
29. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast*; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
30. Whittaker AL, George RP, O'Malley L (2022): Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*; 12(1):2135.
31. Swain SM, Nunes R, Yoshizawa C, Rothney M, Sing AP (2015): Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age. *Adv Ther*; 32(12):1222-36.

e. Literatur VDGH

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Gemeinsamer Bundesausschuss
	TI:	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
	SO:	[Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf . (2020)
2	AU:	Sparano, J, Robert J. Gray, RJ, Makower, D, Albain, KS, Hayes, DF, Geyer, C, Dees, E, Goetz, MP, Olson, JA Jr, Lively, TG, Badve, S, Saphner, T, Wagner, LI, Whelan, T, Kaklamani, V, Sledge, G
	TI:	Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates
	SO:	2023: https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/GS1-05/717840/Abstract-GS1-05-Trial-Assigning-Individualized
3	AU:	Partridge, AH
	TI:	Chemotherapy in Premenopausal Breast Cancer Patients
	SO:	Breast Care 2015;10:307–310
4	AU:	Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC
	TI:	Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer
	SO:	Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53 (2015)
5	AU:	Ejlertsen B, Tuxen MK, Jakobsen EH, Jensen MB, Knoop AS, Hojris I
	TI:	Adjuvant Cyclophosphamide and Docetaxel With or Without Epirubicin for Early TOP2A-Normal Breast Cancer
	SO:	DBCG 07-READ, an Open-Label, Phase III, Randomized Trial. J Clin Oncol; 35(23):2639-46 (2017)
6	AU:	Whittaker AL, George RP, O'Malley L
	TI:	Prevalence of cognitive impairment following chemotherapy treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis
	SO:	Sci Rep; 12(1):2135. (2022)
7	AU:	Afifi AM, Saad AM, Al-Husseini MJ, Elmehraath AO, Northfelt DW, Sonbol MB
	TI:	Causes of death after breast cancer diagnosis: A US population-based analysis
	SO:	Cancer; 126(7): 1559-1567. (2020)
8	AU:	Kalinsky, KM; Barlow, WE; Gralow, JR; Meric-Bernstam, F; Albain, KS; Hayes, DF; Lin, NU; Perez, EA; Goldstein, LA; Chia SKL; Dhesy-Thind, S; Rastogi, P; Alba, E; Delaloge, S; Martin, M; Kelly, CM; Ruiz-Borrego, M; Gil-Gil, M; Arce-Salinas, CH; Brain, EGC; Lee ES; Pierga, J-Y; Bermejo, B; Ramos-Vasquez, M; Jung, KH; Ferrero, J-M;

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Schott, A; Shak, S; Sharma, P; Lew, D; Miao, J; Tripathy, D; Pusztai, L; Hortobagyi, G
	TI:	Updated results from a phase 3 randomized clinical trial in participants (pts) with 1-3 positive lymph nodes (LN), hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) ≤ 25 randomized to endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT): SWOG S1007 (RxPONDER)
	SO:	Cancer Research 2022 Vol. 82 Issue 4_Supplement Pages GS2-07-GS2-07 DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs21-gs2-07
9	AU:	Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al.
	TI:	Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer
	SO:	N Engl J Med; 380(25):2395-405. (2019)
10	AU:	Gulz, Witzel
	TI:	Guidelines Breast Version 2023.1D
	SO:	[Zugriff: 26.10.2023] AGO 2023D 05 Prognostische und praediktive Faktoren REF.pdf (ago-online.de)
11	AU:	Swain SM, Nunes R, Yoshizawa C, Rothney M, Sing AP
	TI:	Quantitative Gene Expression by Recurrence Score in ER-Positive Breast Cancer, by Age
	SO:	Adv Ther; 32(12):1222-36. (2015)
12	AU:	Lundgren, C, Bendahl, P-A, Church, SE, Ekholm, M, Fernö, M, Forsare, C, Krüger, U, Nordenskjöld, B, Stål, O, Rydén, L
	TI:	PAM50 subtyping and ROR score add long-term prognostic information in premenopausal breast cancer patients
	SO:	npj Breast Cancer (2022) 8:61 ; https://doi.org/10.1038/s41523-022-00423-z
13	AU:	Jensen, MB; Lænkholm, AV; Nielsen, TO; Eriksen, JE; Wehn, P; Hood, T; Ram, N; Buckingham, W; Ferree, S; Ejlersen, B
	TI:	The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer
	SO:	Breast Cancer Research (2018) 20:79 https://doi.org/10.1186/s13058-018-1012-0

Nr.	Feldbezeichnung	Text
14	AU:	Pu, M; Messer, K; Davies, SR; Vickery, TL; Pittman, E; Parker, BA; Ellis, MJ; Flatt, SW; Marinac, CR; Nelson, SH; Mardis, ER; Pierce, JP; Natarajan, L
	TI:	Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival
	SO:	Breast Cancer Research and Treatment (2020) 179:197–206 https://doi.org/10.1007/s10549-019-05446-y
15	AU:	Liu, MC, Pitcher, BN, Mardis, ER, Davies, SR, Friedman, PN, Snider, JE, Vickery, TL, Reed, JP, DeSchryver, K, Singh, B, Gradishar, WJ, Perez, EA, Martino, S, Citron, ML, Norton, L, Winer, EP, Hudis, CA, Carey, LA, Bernard, PS, Nielsen, TO, Perou, CA, Ellis, MJ, Barry, WT
	TI:	PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance)
	SO:	npj Breast Cancer (2016) 2, 15023; doi:10.1038/npjbcancer.2015.23 ;
16	AU:	Brown LC; Luen SJ; Molania R; Caramia F; Savas P; VanGeelen C; Chic N; Fleming G F; Kammler R; Colleoni M; Viale G; Speed T P; Regan M M; Francis PA; Loi S
	TI:	Evaluation of PAM50 intrinsic subtypes and risk of recurrence (ROR) scores in premenopausal women with early-stage HR+ breast cancer: A secondary analysis of the SOFT trial
	SO:	ASCO Annual Meeting 2023, Chicago, IL /Journal of Clinical Oncology / 41(suppl 16) /Abstract 504/2023/
17	AU:	University College London
	TI:	Optimal personalized treatment of early breast cancer using multiparameter analysis (OPTIMA)
	SO:	ISRCTN: 42400492 / https://optimabreaststudy.com/
18	AU:	Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, Vuylsteke P, Brain E, Vrijaldenhoven S, Neijenhuis PA, Causeret S, Smilde TJ, Viale G, Glas AM, Delorenzi M, Sotiriou C, Rubio IT, Kümmel S, Zoppoli G, Thompson AM, Matos E, Zaman K, Hilbers F, Fumagalli D, Ravdin P, Knox S, Tryfonidis K, Peric A, Meulemans B, Bogaerts J, Cardoso F, Rutgers EJT
	TI:	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
	SO:	Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):476-488. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00007-3. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33721561
19	AU:	Whitworth P, Beitsch PD, Pellicane JV, Baron PL, Lee LA, Dul CL, Nash CH 3rd, Murray MK, Richards PD, Gittleman M, Budway R, Rahman RL, Kelemen P, Dooley WC, Rock DT, Cowan K, Lesnikoski BA, Barone JL, Ashikari AY, Dupree B, Wang S, Menicucci AR, Yoder EB, Finn C, Corcoran K, Blumencranz LE, Audeh W
	TI:	NBRST Investigators Group. Age-Independent Preoperative Chemosensitivity and 5-Year Outcome Determined by Combined

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer
	SO:	Ann Surg Oncol. 2022 Apr 4;29(7):4141–52. doi:10.1245/s10434-022-11666-2. Epub ahead of print. PMID: 35378634; PMCID: PMC9174138.
20	AU:	Vliek SB, Hilbers FS, Jager A, Retèl VP, Bueno de Mesquita JM, Drukker CA, Velthuis SC, Zeillemaker AM, Rutgers EJ, van Tinteren H, van Harten WH, van 't Veer LJ, van de Vijver MJ, Linn SC
	TI:	Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer
	SO:	Eur J Cancer. 2022 Nov;175:169-179. doi: 10.1016/j.ejca.2022.07.036. Epub 2022 Sep 17. PMID: 36126477.
21	AU:	Lopes Cardozo JMN, Drukker CA, Rutgers EJT, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, Cardoso F, Piccart M, Esserman LJ, Poncet C, van 't Veer LJ
	TI:	Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial
	SO:	J Clin Oncol. 2022 Apr 20;40(12):1335-1345. doi: 10.1200/JCO.21.02019. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35061525.
22	AU:	Retèl VP, Byng D, Linn SC, Jóźwiak K, Koffijberg H, Rutgers EJ, Cardoso F, Piccart MJ, Poncet C, Van't Veer LJ, van Harten WH
	TI:	Cost-effectiveness analysis of the 70-gene signature compared with clinical assessment in breast cancer based on a randomised controlled trial
	SO:	Eur J Cancer. 2020 Sep;137:193-203. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.002. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32795875.
23	AU:	Khan SA, Hernandez-Villafuerte K, Hernandez D, Schlander M
	TI:	Estimation of the stage-wise costs of breast cancer in Germany using a modeling approach
	SO:	Front Public Health. 2023 Jan 6;10:946544. doi: 10.3389/fpubh.2022.946544. PMID: 36684975; PMCID: PMC9853539.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
24	AU:	Wuerstlein R; Sotlar K; Gluz O; Otremba B; von Schumann R; Witzel I; Schindlbeck C; Janni W; Schem C; Bauerfeind I; Hasmueller S; Tesch H; Paulenz A; Ghali N; Orujov E; Kates RE; Cowens W; Hornberger J; Pelz E; Harbeck N
	TI:	The West German Study Group Breast Cancer Intrinsic Subtype Study: A Prospective Multicenter Decision Impact Study Utilizing the Prosigna Assay for Adjuvant Treatment Decision-Making in Estrogen-Receptor-Positive, HER2-Negative Early-Stage Breast Cancer
	SO:	Current Medical Research and Opinion / 32/7 (S1217-1224) /2016/
25	AU:	Hall, PS; Smith, A; Hulme, C; Vargas-Palacios, A; Makris, A; Hughes-Davies, L; Dunn, JA; PhD5, Bartlett, JMS; Cameron, DA; Marshall, A; Campbell, A; Macpherson, IR; Rea, D; Francis, A; Earl, H; Morgan, A; Stein, RC; McCabe, CP on behalf of the OPTIMA Trial Management Group
	TI:	Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial
	SO:	Value in Health 20 (2017) 1311-1318

f. Literatur Veracyte

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Altundag, K
	TI:	Definition of postmenopausal status, age of the breast cancer patients and the outcome of aromatase inhibitors treatment
	SO:	The Breast 17 (2008) 433e435; https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(08)00122-7/pdf
2	AU:	Arboleda B; Bartsch R; de Azambuja E; Hamilton E; Harbeck N; Klemp J; Knauer M; Kuemmel S; Mahtani R; Schwartzberg L; Villarreal-Garza C; Wolff A
	TI:	Ovarian Function Suppression: A Deeper Consideration of the Role in Early Breast Cancer and its Potential Impact on Patient Outcomes: A Consensus Statement from an International Expert Panel
	SO:	Oncologist / 27/9 (S722-731) /2022/
3	AU:	Arndt, V; Koch-Gallenkamp, L; Bertram, H; Eberle, A; Hollecsek, B; Pritzkeleit, R; Waldeyer-Sauerland, M; Waldmann, A; Zeissig, SR; Doege, D; Thong, MSY, Brenner, H
	TI:	Return to work after cancer. A multi-regional population-based study from Germany
	SO:	Acta Oncologica, (2019) 58:5, 811-818, DOI: 10.1080/0284186X.2018.1557341
4	AU:	Bartlett, JMS; Bayani, J; Marshall, A; Dunn, JA; Campbell, A; Cunningham, C; Sobol, MS; Hall, PS; Poole, CJ; Cameron, DA; Earl, HM; Rea, DW; Macpherson, IR; Canney, P; Francis, A; McCabe, C; Pinder, SE; Hughes-Davies, L; Makris, A; Stein, RC; on behalf of the OPTIMA TMG
	TI:	Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others
	SO:	JNCI J Natl Cancer Inst /108(9)/ djw050/ 2016/
5	AU:	Brown LC; Luen SJ; Molania R; Caramia F; Savas P; VanGeelen C; Chic N; Fleming G F; Kammler R; Colleoni M; Viale G; Speed T P; Regan M M; Francis PA; Loi S
	TI:	Evaluation of PAM50 intrinsic subtypes and risk of recurrence (ROR) scores in premenopausal women with early-stage HR+ breast cancer: A secondary analysis of the SOFT trial
	SO:	ASCO Annual Meeting 2023, Chicago, IL /Journal of Clinical Oncology / 41(suppl 16) /Abstract 504/2023/

Nr.	Feldbezeichnung	Text
6	AU:	Ekholm, M; Bendahl, PO; Fernö, M; Nordenskjöld, B; Stal, O; Rydén, L on behalf of the South Swedish and South-East Swedish Breast Cancer Groups
	TI:	Effects of adjuvant tamoxifen over three decades on breast cancerfree and distant recurrencefree interval among premenopausal women with oestrogen receptorepositive breast cancer randomised in the Swedish SBI:2pre trial
	SO:	European Journal of Cancer 110 (2019) 53e61; https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.034
7	AU:	Francis,PA; Regan, MM; Fleming, GF; Láng, I; Ciruelos, E, Bellet, M; Bonnefoi, HR; Climent, MA; Da Prada, GA; Burstein, HJ, Martino, S; Davidson, NE; Geyer Jr, CE; Walley, BA; Coleman, R; Kerbrat, P; Buchholz, S; Ingle, JN; Winer, EP; Rabaglio-Poretti, M; Maibach, R; Ruepp, B; Giobbie-Hurder, A; Price, KN; Colleoni, M; Viale, G; Coates, AS; Goldhirsch, A; Gelber, RD; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group
	TI:	Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer
	SO:	N Engl J Med 2015;372:436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379
8	AU:	German Breast Group
	TI:	Veröffentlichungen der German Breast Group
	SO:	https://www.gbg.de/publikationen
9	AU:	Hall, PS; Smith, A; Hulme, C; Vargas-Palacios, A; Makris, A; Hughes-Davies, L; Dunn, JA; PhD5, Bartlett, JMS; Cameron, DA; Marshall, A; Campbell, A; Macpherson, IR; Rea, D; Francis, A; Earl, H; Morgan, A; Stein, RC; McCabe, CP on behalf of the OPTIMA Trial Management Group
	TI:	Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial
	SO:	Value in Health 20 (2017) 1311-1318
10	AU:	ICH GCP
	TI:	PROOFS-Register - Prämenopausale Frauen mit Brustkrebs optimal mit OFS behandelt (PROOFS)
	SO:	https://ichgcp.net/de/clinical-trials-registry/NCT05792150
11	AU:	Jensen, MB; Länholm, AV; Nielsen, TO; Eriksen, JE; Wehn, P; Hood, T; Ram, N; Buckingham, W; Ferree, S; Ejlersen, B
	TI:	The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer
	SO:	Breast Cancer Research (2018) 20:79 https://doi.org/10.1186/s13058-018-1012-0
12	AU:	Kalinsky K; Barlow WE; Gralow JR; Meric-Bernstam F; Albain KS; Hayes DF; Lin NU; Perez EA; Goldstein LJ; Chia SKL;...;Hortobagyi GN
	TI:	21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer
	SO:	New England Journal of Medicine / 85/25 (S2336-2347) /2021/
13	AU:	Kalinsky, KM; Barlow, WE; Gralow, JR; Meric-Bernstam, F; Albain, KS; Hayes, DF; Lin, NU; Perez, EA; Goldstein, LA; Chia SKL; Dhesy-Thind, S; Rastogi, P; Alba, E; Delaloge, S; Martin, M; Kelly, CM;

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Ruiz-Borrego, M; Gil-Gil, M; Arce-Salinas, CH; Brain, EGC; Lee ES; Pierga, J-Y; Bermejo, B; Ramos-Vasquez, M; Jung, KH; Ferrero, J-M; Schott, A; Shak, S; Sharma, P; Lew, D; Miao, J; Tripathy, D; Pusztai, L; Hortobagyi, G
	TI:	Updated results from a phase 3 randomized clinical trial in participants (pts) with 1-3 positive lymph nodes (LN), hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) ≤ 25 randomized to endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT): SWOG S1007 (RxPONDER)
	SO:	Cancer Research 2022 Vol. 82 Issue 4_Supplement Pages GS2-07-GS2-07 DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs21-gs2-07
14	AU:	Khan, SA; Hernandez-Villafuerte,K; Hernandez, D; Schlander, M
	TI:	Estimation of the stage-wise costs of breast cancer in Germany using a modeling approach
	SO:	Front. Public Health 10:946544. doi: 10.3389/fpubh.2022.946544
15	AU:	Liu, MC, Pitcher, BN, Mardis, ER, Davies, SR, Friedman,PN, Snider, JE, Vickery, TL, Reed, JP, DeSchryver, K, Singh, B, Gradishar, WJ, Perez, EA, Martino, S, Citron, ML,Norton, L, Winer, EP, Hudis, CA, Carey, LA, Bernard, PS, Nielsen, TO, Perou, CA, Ellis, MJ, Barry, WT
	TI:	PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance)
	SO:	npj Breast Cancer (2016) 2, 15023; doi:10.1038/npjbcancer.2015.23;
16	AU:	Lundgren, C, Bendahl, P-A, Church, SE, Ekholm, M, Fernö, M, Forsare, C, Krüger, U, Nordenskjöld, B, Stål, O, Rydén, L
	TI:	PAM50 subtyping and ROR score add long-term prognostic information in premenopausal breast cancer patients
	SO:	npj Breast Cancer (2022)8:61 ; https://doi.org/10.1038/s41523-022-00423-z
17	AU:	Mayer, EL
	TI:	Early and Late Long-Term Effects of Adjuvant Chemotherapy
	SO:	Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013;9-14. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.9.
18	AU:	Müller, V, Fasching, PA, Nabieva, N, Fehm, TN, Thill, M, Schmidt, M, Kühn, T, Banys-Paluchowski, M, Belleville, E, Juhasz-Böss, I, Untch, M, Kolberg, H-C, Harbeck, N, Aktas, B, Stickeler, E, Kreuzeder, J, Hartkopf, AD, Janni, W, Ditsch, N
	TI:	Systemische Therapie von prämenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Brustkrebs in den Frühstadien – Kontroversen und Standards in der Krankenversorgung
	SO:	Geburtshilfe Frauenheilkd. 2023 Jun; 83(6): 673–685
19	AU:	Parker, JS; Mullins, M; Cheang, MCU; Leung, S; Voduc, D; Vickery, T; Davies, S; Fauron, C; He, X.; Hu, Z; Quackenbush, JF; Stijleman, IJ; Palazzo, J; Marron, JS; Nobel, AB; Mardis, E; Nielsen, TO; Ellis, MJ; Perou, CM; and Bernard, PS
	TI:	Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Clin Oncol 27:1160-1167; 2009; DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370
20	AU:	Partridge, AH
	TI:	Chemotherapy in Premenopausal Breast Cancer Patients
	SO:	Breast Care 2015;10:307–310
21	AU:	Pierce, JP; Natarajan, L; Caan, BJ; Parker, BA; Greenberg, ER; Flatt, SW; Rock, CL; Kealey, S; Al-Delaimy, WK; Bardwell, WA; Carlson, RW; Emond, JA; Faerber, S; Gold, EB; Hajek, RA; Hollenbach, K; Jones, LA; Karanja, N; Madlensky, L; Marshall, J; Newman, VA; Ritenbaugh, C; Thomson, CA; Wasserman, L; Stefanick, ML
	TI:	Influence of a Diet Very High in Vegetables, Fruit, and Fiber and Low in Fat on Prognosis Following Treatment for Breast Cancer
	SO:	JAMA. 2007 Jul 18;298(3):289-98. doi: 10.1001/jama.298.3.289.
22	AU:	Pu, M; Messer, K; Davies, SR; Vickery, TL; Pittman, E; Parker, BA; Ellis, MJ; Flatt, SW; Marinac, CR; Nelson, SH; Mardis, ER; Pierce, JP; Natarajan, L
	TI:	Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival
	SO:	Breast Cancer Research and Treatment (2020) 179:197–206 https://doi.org/10.1007/s10549-019-05446-y
23	AU:	Sparano JA; Gray RJ; Makower DF; Pritchard KI; Albain KS; Hayes DF; Geyer CE Jr; Dees EC; Goetz MP; Olson JA Jr; Lively T; Badve SS; Saphner TJ; Wagner LI; Whelan TJ; Ellis MJ; Paik S; Wood WC; Ravdin PM; Keane MM; Gomez Moreno HL; Reddy PS; Goggins TF; Mayer IA; Brufsky AM; Toppmeyer DL; Kaklamani VG; Berenberg JL; Abrams J; Sledge GW Jr.
	TI:	Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer
	SO:	N Engl J Med / 379:111-121/ 2018/
24	AU:	Sparano, J, Robert J. Gray, RJ, Makower, D, Albain, KS, Hayes, DF, Geyer, C, Dees, E, Goetz, MP, Olson, JA Jr, Lively, TG, Badve, S, Saphner, T, Wagner, LI, Whelan, T, Kaklamani, V, Sledge, G
	TI:	Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates
	SO:	2023: https://aacrjournals.org/cancerres/article/83/5_Supplement/GS1-05/717840/Abstract-GS1-05-Trial-Assigning-Individualized
25	AU:	University College London
	TI:	Optimal personalized treatment of early breast cancer using multiparameter analysis (OPTIMA)
	SO:	ISRCTN: 42400492 / https://optimabreaststudy.com/
26	AU:	Vallon-Christersson, J; Häkkinen, J; Hegardt, C; Saal, LH; Larsson, C; Ehinger, A; Lindman, H; Olofsson, H; Sjöblom, T; Wärnberg, F; Ryden, L; Loman, N; Malmberg, M; Borg, Å; Staaf, J
	TI:	Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series
	SO:	Scientific Reports (2019) 9:12184 https://doi.org/10.1038/s41598-019-48570-x
27	AU:	WSG Westdeutsche Studiengruppe

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	WSG Studien
	SO:	https://wsg-online.com/studien/
28	AU:	Wuerstlein R; Sotlar K; Gluz O; Otremba B; von Schumann R; Witzel I; Schindlbeck C; Janni W; Schem C; Bauerfeind I; Hasmueller S; Tesch H; Paulenz A; Ghali N; Orujov E; Kates RE; Cowens W; Hornberger J; Pelz E; Harbeck N
	TI:	The West German Study Group Breast Cancer Intrinsic Subtype Study: A Prospective Multicenter Decision Impact Study Utilizing the Prosigna Assay for Adjuvant Treatment Decision-Making in Estrogen-Receptor-Positive, HER2-Negative Early-Stage Breast Cancer
	SO:	Current Medical Research and Opinion / 32/7 (S1217-1224) /2016/

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall

Vom 9. November 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	12:13 Uhr
Ende:	12:40 Uhr
Ort:	Gemeinsamer Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin (Hybridsitzung)

Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Anhörung

Agendia:

Herr Klinkhamer

Herr Prof. Kümmel

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):

Herr Prof. Dr. Schmidt

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Tesch

Frau Prof. Dr. Lüftner

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP):

Frau Prof. Dr. Lebeau

Exact Sciences Deutschland GmbH (Exact Sciences):

Frau Prof. Dr. Nitz

Herr Morawski

Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH):

Frau Baluch

Myriad Service GmbH (Myriad):

Herr Tonagel

Frau Dr. Wölfel

Veracyte:

Herr Prof. Gnant

Herr Berndt

Beginn der Anhörung: 12:13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmerinnen und Teilnehmer
sind der Sitzung zugeschaltet.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie ganz herzlich im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mich kennen Sie. Wir haben uns in dieser Runde schon häufiger zu diesem Thema – nicht genau zu diesem Thema –, aber zum Themenkomplex ausgetauscht.

Es geht jetzt hier sehr konkret um unsere Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, um die biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall. Darum geht es jetzt bei dieser konkreten mündlichen Anhörung. Am Ende ist das ein Ergebnis der Befassung mit dem Thema insgesamt, nämlich Frauen mit Lymphknotenbefall. Dabei sind bestimmte Erkenntnisse aufgetreten, die dazu geführt haben, dass dieses Beratungsverfahren jetzt eingeleitet wurde.

Sie kennen die ganzen Voraussetzungen: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung. Hinterher wird davon ein Wortprotokoll erstellt. Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen. Wir bitten Sie also, sich auf die ganz wesentlichen Punkte zu konzentrieren. Ich werde Ihnen jetzt nacheinander das Wort erteilen. Wenn Sie hinterher einen Wortbeitrag haben, würde ich Sie bitten – diesmal in Abweichung zum sonstigen Vorgehen –, das Handsymbol zu benutzen, weil wir heute erhebliche technische Probleme haben.

Ich fange mit Frau Professor Lebeau an. – Bitte, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Vielen Dank, Frau Lelgemann. – Ich mach es ganz kurz: Sie haben unsere Einschätzung erhalten, wo die verschiedenen Fachgesellschaften zusammen in gleicher Weise Ihre Fragen beantwortet haben.

Für mich sind die wichtigsten Punkte, dass die Studie, die Sie hier abgefragt haben, wo es um prämenopausale Patientinnen geht – die RxPONDER-Studie in diesem speziellen Fall –, nicht anwendbar ist, weil wir heute nur über die nodal-negativen Patientinnen reden. Das heißt, sie liefert uns hier keine Informationen. Im Grunde muss man sagen, dass in allen Studien, die wir zur Verfügung haben, wo wir Daten bei den nodal-negativen Patientinnen mit prämenopausalen Patientinnen haben, kein signifikanter Unterschied zu den postmenopausalen aufgetreten ist. Das heißt, aus Sicht der Fachgesellschaften haben diese Tests ihre Berechtigung und sind sowohl bei prämenopausalen Patientinnen als auch bei postmenopausalen Patientinnen hilfreich.

Ich hoffe, dass ich jetzt damit auch all die anderen Fachvertreter ausreichend wiedergegeben habe. Bei Fragen sind wir natürlich gerne ansprechbar. – Danke schön.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Vielen Dank auch für die Kürze der Darstellung. – Dann würde ich jetzt an die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie weitergeben, vertreten durch Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde mich gerne Frau Lebeau vollumfänglich anschließen. – Natürlich gibt es hier gewisse Tendenzen. Aber man muss sagen, dass wir gerade bei den prämenopausalen Patientinnen eine große Befindlichkeit haben, die diese Frauen kompromittieren, gegebenenfalls auch ihre Fertilität. Hier eine große Sicherheit für die Indikationsstellung zur Chemotherapie zu haben, ist unverzichtbar. Ich empfinde es immer wieder in den Sitzungen von Tumor-Boards, im Tumorzentrum oder Brustzentrum als befremdlich, wenn wir hier nicht unbefangen das entsprechende Angebot machen können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. Haben Sie Ergänzungen Herr Professor Tesch?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Keine wesentlichen. – Ich denke, die Studienlage, was diese Patienten anbetrifft, der TAILORx und RxPONDER-Studien ist recht gut. Die Stellungnahmen haben wir gemeinsam abgegeben. Ich glaube, dort ist alles gut zusammengefasst. Die prämenopausalen Patientinnen sind natürlich ein eigenes Kollektiv mit besonderer Brisanz. Bei den jungen Frauen spielen genetische Faktoren eine Rolle. Und die Biologie des Tumors ist doch etwas anderes, vor allem kommen aggressivere Tumoren vor. Die Lebensumstände und der hohe Medical Need für Biomarker ist in dieser Situation bedeutsam. Denn wir möchten diesen Patientinnen, die eine Chemotherapie nicht benötigen, hinsichtlich der Langzeittoxizitäten auch keine Chemotherapie geben. Das ist ganz immens wichtig. Deswegen sind wir sehr froh, dass wir diese Biomarker einsetzen können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Professor Tesch. – Ich würde jetzt an Herrn Professor Schmidt weitergeben.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. Entschuldigen Sie bitte, dass ich mich erst etwas verspätet hatte einwählen können. – Ich denke, ich kann das, was wir auch in unserer gemeinsamen Einschätzung festgelegt haben, was die Kolleginnen und Kollegen eben etwas rekurriert hatten, nur bestätigen.

Ich denke auch, dass in der nun immer spezieller werdenden Indikationen der prämenopausalen Patientinnen ohne befallene Lymphknoten natürlich auch hier essenziell ist, dass man zumindest bei einem gut selektierten Anteil an Patientinnen eine seriöse Möglichkeit hat, von der allfälligen Chemotherapie, die früher bei prämenopausalen Patientinnen in den meisten Fällen Standard war, mit einer gewissen guten Begründung wegkommen zu können. Von daher ist das ein absolut wichtiges Thema, dass man auch in diesem Kollektiv Biomarker validiert einsetzen kann. Herr Professor Tesch hat es ja erwähnt, dass es gerade, wenn man nur prämenopausale Patientinnen haben mag, logischerweise noch einmal eine etwas andere Biologie ist als die Mehrzahl der postmenopausalen Patientinnen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Professor Schmidt. – Ich würde jetzt an Frau Professor Nitz oder Herrn Morawski für Exact Sciences weitergeben.

Frau Prof. Dr. Nitz (Exact Sciences): Ich würde meine Kollegen natürlich unterstützen wollen. Ich glaube, die prämenopausale Situation ist deutlich schwerer als die postmenopausale. Das Alter ist ein unabhängiger Risikofaktor. Und es ist eine heterogene Gruppe. Die Folgen der Chemotherapie sind bei der prämenopausalen Frau deutlich schwerer als bei der postmenopausalen. Die Datenlage für den Einsatz für Biomarkertests ist absolut homogen. Ich glaube, dass wir in Zukunft, wenn wir das Screening auf die Prämenopause ausdehnen, tatsächlich diese biomarkerbasierten Tests ganz bitter nötig haben werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Sie machen die Perspektive auf, wenn wir die Altersgrenzen für das Mammographie-Screening nach unten erweitern sollten. Vielen Dank, Frau Professor Nitz. – Herr Morawski, bitte.

Herr Morawski (Exact Sciences): Vielen Dank, Frau Dr. Lelgemann. – Ich glaube, man kann grundsätzlich sagen, dass jetzt mittlerweile prospektive Evidenz mit zwölf Jahren Nachverfolgung aus der TAILORx-Studie vorliegt. Also: Eine sehr langwierige Nachverfolgung erlaubt es, auch hier eine sehr gute Aussage zu treffen, dass die Therapieentscheidung auf Basis des Onkotype in dem Fall tatsächlich sicher ist.

Vor allem bleibt anzumerken, dass auch ein sehr hoher Bestandteil der Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score-Ergebnis ausgestattet ist, je nach Betrachtung bis zu 60 Prozent in unterschiedlichen Altersstufen unterhalb der Prämenopause. Also, in der Prämenopause haben bis 60 Prozent der Betroffenen einen niedrigeren Recurrence Score.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Morawski. – Ich übergebe jetzt an Frau Baluch für den Verband der Diagnostica-Industrie.

Frau Baluch (VDGH): Herzlichen Dank. – Ich unterstreiche das, was gerade schon gesagt wurde und würde nur nochmal ergänzen wollen, dass es gerade gilt, die prämenopausalen Frauen mittels biomarkerbasierten Tests zu identifizieren, die nicht von einer Chemotherapie profitieren, um hier Kurz-, aber vor allem auch Langzeitfolgen für die betroffenen Frauen zu vermeiden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Baluch. – Dann würde ich an Herrn Tonagel oder Frau Dr. Wölfel für Myriad weitergeben.

Frau Dr. Wölfel (Myriad): Vielen Dank. – Ich denke, zur Chemotherapie ist jetzt gerade schon von allen Vorrednerinnen und Vorrednern das Wesentliche gesagt worden.

Ich möchte noch auf einen Punkt hinweisen, der uns bei der Beantwortung des Fragebogens aufgefallen ist und ich auch gerade beim ESMO nochmal gehört habe, dass die Definition der prämenopausalen Frauen gar nicht so eindeutig und so ganz einfach ist. Also: Eventuell haben wir hier auch das Risiko, Frauen als post- oder prämenopausal zu klassifizieren, ohne dass das ganz klar ist. Also nur Alter oder Hormonstatus ist wirklich nicht so eindeutig. Wir hatten dazu auf die Übersichtsarbeit von Ambikairajah hingewiesen, der über 180 Studien analysiert hat und wirklich auf eine große Varianz an Definitionen oder Interpretationen von prämenopausal hingewiesen hat.

Die gleiche Aussage gab es auf einem ESMO-Kongress von einem Kollegen, der gesagt hat, dass es eigentlich noch gar nicht so ganz eindeutig definiert ist. Das wollten wir auch noch ergänzend hinzufügen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Dr. Wölfel, dass Sie diesen Punkt nochmal herausstellen, über den wir auch jetzt zunehmend gestolpert sind, nämlich die Schwierigkeit der Definition und Abgrenzung zwischen diesen beiden vermeintlich klaren Gruppen. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Tonagel?

Herr Tonagel (Myriad): Wir reden hier zwar über die MVV-Richtlinie, aber wir müssten natürlich auch im Hinterkopf haben, dass wir die ASV-Richtlinie haben, dass wir die DMP-Richtlinie haben. Und wir haben hier aktuell eine Gleichbehandlung in diesem Fond. Es würde jetzt wieder, wenn es hier zu Änderungen käme, zu Differenzierungen führen, die in einem besonders problematischen Kollektiv letztendlich auch zu regionalen unterschiedlichen Verfügbarkeiten von Testungen führen würden. Beispielsweise die ASV ist im ländlichen Bereich nahezu nicht vertreten. Bei der DMP gibt es ebenfalls Unterschiede. Denn die Frage ist, ob man hier wirklich, neben der ganzen Studiensituation, die Versorgungssituation wieder so regionalisieren beziehungsweise hier unterschiedliche Verfügbarkeiten produzieren sollte. – Dies nur kurz als Hinweis.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Vielen Dank auch für den Hinweis, dass wir natürlich immer unterausschuss- und richtlinienübergreifend denken und alles im Blick haben sollten. Allerdings sind Sie jetzt hier in dem Ausschuss gelandet, der eigentlich gar nichts regionalisiert. Sondern das, was wir hier beschließen, gilt für alle.

Herr Tonagel (Myriad): Nur, es gibt unterschiedliche regionale Verfügbarkeiten. Und von daher ist eine Regionalisierung gegeben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Aber es gibt, glaube ich, keine unterschiedlichen regionalen Verfügbarkeiten für die biomarkerbasierten Tests. Sie heben jetzt darauf ab, dass es unterschiedliche Verfügbarkeiten von ASV-Teams gibt. Das mag sein.

Herr Tonagel (Myriad): Ja.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Für die ASV-Teams sind wir ja so gar nicht zuständig. Ich wollte nur sagen: Alle Regelungen, die wir hier treffen, in diesem Unterausschuss, gelten bundesweit. – Aber vielen Dank, dass Sie noch einmal darauf aufmerksam gemacht haben, dass wir unseren ganzen G-BA immer im Blick haben müssen.

Jetzt haben für die Firma Veracyte entweder Herr Professor Gnant – es war etwas unsicher, ob er dabei ist – oder Herr Berndt das Wort.

Herr Berndt (Veracyte): Danke für die Einladung. – Die Genexpressionstests ermöglichen den prämenopausalen Frauen die nebenwirkungsreiche und belastende Chemotherapie zu ersparen und eine Einschätzung der Prognose, um festzustellen, ob das Risiko hoch genug ist, um eine Chemotherapie zu rechtfertigen oder ob es niedriger ist, um dann die endokrine Therapie zu optimieren.

Die vom G-BA erwähnte signifikante Wirkung der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen in der TAILORx-Studie beruht lediglich auf einer explorativen Analyse. Wie bereits von den Vorrednern erwähnt, wurde die RxPONDER-Studie bei lymphknotenpositiven Patientinnen und nicht bei lymphknotennegativen Patientinnen durchgeführt. Sie liegt somit außerhalb des gegenwärtigen Auftrages dieser Nutzenbewertung.

TAILORx und RxPONDER belegen den Nutzen von Genexpressionstests zur Präzisierung der prognostischen Einschätzung. In TAILORx wurde die Unterdrückung der Eierstockfunktion nicht systematisch angewandt. Aber andere Publikationen, so zu den Studien SOFT und TEXT, aber auch von Müller et al., weisen darauf hin, dass die Unterdrückung der Eierstockfunktion einer Chemotherapie gleichwertig sein könnte.

Gemäß Lundgren et al. haben in einer Langzeitbeobachtung prämenopausale Patientinnen mit Luminal B, basierend auf PAM50, im Vergleich zu Luminal A-Tumoren eine 1,4-fach höhere Inzidenz von Brustkrebsereignissen und Todesfällen. Die Wirkung von Tamoxifen auf Brustkrebs in drei Intervallen war bei Patientinnen mit Luminal A auf Basis von PAM50-Tumoren dreimal besser als bei solchen mit Luminal B-Tumoren.

Bei prämenopausalen Hochrisikopatientinnen mit Luminal B-Tumoren beobachteten Jensen et al., basierend auf PAM50, einen statistisch signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben mit Chemotherapie. Eine prospektiv retrospektive Studie von Pu et al. ergab, dass intrinsische PAM50-Subtypen unabhängig vom Menopausenstatus prognostisch für das Langzeitüberleben bei Brustkrebs im Frühstadium sind. Eine ebenfalls prospektiv retrospektive Studie auf Grundlage der SOFT-Studie zeigt, dass der Prosigna ROR-Risikoscore bei prämenopausalen Frauen prognostisch ist. Diese Studien belegen den prognostischen Wert des Prosigna ROR-Scores und der intrinsischen PAM50-Subtypen für die Auswahl der adjuvanten endokrinen Therapie sowie der Chemotherapie bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen im Frühstadium.

Die OPTIMA-Studie wird RCT-Daten zur Bewertung des Einsatzes von Prosigna zur Steuerung der adjuvanten Therapien liefern und anhand der Behandlung aller prämenopausalen Patientinnen mit Unterdrückung der Eierstockfunktion analysieren, ob eine zusätzliche Chemotherapie weitere Vorteile ermöglicht. – Vielen Dank für die Möglichkeit.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Professor Gnant?

Herr Prof. Gnant (Veracyste): Einen schönen Tag aus Wien. Herzlichen Dank für die Gelegenheit. – Ich möchte zu der Thematik eigentlich drei Dinge sagen:

Das Erste ist: Wenn ich das richtig verstanden habe, ist sozusagen der Ausgangspunkt dieser Überlegung sehr stark auf TAILORx und RxPONDER basiert. Dazu muss man sagen, dass das zwei amerikanische Studien sind – auch ganz in der amerikanischen Tradition. Die Konklusion, dass man daraus schließen könnte, dass prämenopausale Patientinnen in jedem Fall von der adjuvanten Chemotherapie profitieren und man daher keine weiteren aufwendigen Risikoeinschätzungen mehr machen muss, ist schlicht und einfach falsch.

Ich sage das in dieser Klarheit, weil es auch in den Vereinigten Staaten ganz unterschiedliche Interpretationen gibt und sehr große Debatten auf den wesentlichen Kongressen wie jetzt in einigen Wochen auch wieder in San Antonio.

Woher kommt diese Fehlinterpretation? Erstens handelt es sich hier nicht um eine prospektive Fragestellung. Das wird gerade in einer von der Europäischen Union finanzierten großen internationalen Studie getestet. Das wird aber noch einige Jahre dauern.

Der zweite Grund ist der, dass auf Basis der amerikanischen Tradition die antihormonelle Therapie bei diesen Hormonrezeptor positiven Patientinnen nicht optimal war, insbesondere hatten nur dreizehn Prozent dieser Patientinnen eine ovarielle Suppression, was bei uns – wenn ich „uns“ sage, ist Österreich und Deutschland hier sehr vergleichbar – bei 50 Prozent und mehr der Fall ist.

Daher wird dieser Vorteil zu Unrecht der zytotoxischen Wirkung der Chemotherapie zugeschrieben. Zumindest ist der Vorteil nach meiner festen akademischen Überzeugung, aber auch nach globaler Lesart dieser Daten, zum größten Teil nicht auf die Zytostatika-Therapie zurückzuführen.

Das Zweite, was ich sagen möchte, ist: Wir sind längst über das Zeitalter hinaus, wo wir nach dem Alter oder dem Menopausenstatus Therapien festlegen, mit Ausnahme der ovariellen Suppression, die naturgemäß in der Postmenopause nicht nötig ist. Sondern – und hier haben gerade deutsche Studiengruppen phantastische Pionierarbeit geleistet, beispielsweise die westdeutsche Studiengruppe, aber auch die German Breast Group – wir schauen heute auf *endocrine responsiveness* und das individuelle Risiko. Selbstverständlich wird ein signifikanter Teil auf Basis von Hormonempfindlichkeit und Gesamtrisiko individualisiert nicht mit adjuvanter Chemotherapie behandelt.

In meiner persönlichen Praxis beispielsweise sind das zwei Drittel aller prämenopausalen, also jüngeren Patientinnen. Die Hypothese, man würde das Risiko individuell nicht einschätzen müssen, weil die ohnehin alle Chemotherapien bekommen, ist – verzeihen Sie mir – schlicht und einfach falsch und eine Missinterpretation der Daten.

Ich möchte noch auf Folgendes hinweisen: Aus meiner Sicht geht es sehr wohl auch um Patientinnen-Orientierung. Menschen wie ich und viele andere Kollegen in Europa und anderswo auf der Welt kämpfen seit 30 Jahren darum, dass wir beim Hormonrezeptor positiven Brustkrebs, was ja immerhin der häufigste Subtyp ist, den Patientinnen, wo immer möglich, die Chemotherapie ersparen können, um zu postulieren, dass das Weglassen der Chemotherapie ein Schaden wäre. Das ist für jeden, der in der Praxis steht, aber insbesondere für die Betroffenen fast ein bisschen eine Verhöhnung. Selbstverständlich arbeiten wir über individuelle Risikoeinschätzung. Da ist in den Unterlagen, glaube ich, ohne dass ich da noch viele Worte verlieren muss, ausreichend gezeigt, dass dafür die multigenomischen Tests sehr wohl einen wesentlichen Beitrag leisten können.

Ich sage es noch einmal: Mehr als die Hälfte der Betroffenen in dem hier in Rede stehenden Krankengut bekommt nicht nur in meiner Praxis, sondern in unserem ganzen Land keine adjuvante Chemotherapie. Wir könnten den Betroffenen niemals die zum Teil sehr unangenehmen Nebenwirkungen ersparen, wenn wir nicht eine akkurate Risikoeinschätzung machen können. – Ich danke Ihnen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich danke Ihnen ganz herzlich, Herr Professor Gnant. Auch für den deutlichen Hinweis, dass im Prinzip diese Einteilung in prä- und postmenopausal gar nicht mehr zielführend ist. Wir sind das noch so von früher gewohnt. Aber das ist eigentlich überhaupt nicht mehr die Frage. Vielen Dank für Ihre sehr klare Positionierung. Das ist ja immer so, wenn Sie an den Anhörungen teilnehmen.

Ich glaube, jetzt sind noch die Wortbeiträge von Herrn Professor Kümmel, respektive von Herrn Klinkhamer für die Firma Agendia offen.

Herr Prof. Kümmel (Agendia): Auch meinerseits guten Tag und hallo in die Runde. – Es ist jetzt schwer, alles noch einmal zu wiederholen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Nein, das ist auch nicht gut!

Herr Prof. Kümmel (Agendia): Ich kann mich Herrn Professor Gnant, Herrn Professor Nitz und auch allen anderen von den Fachgesellschaften nur anschließen. Das heißt, wenn wir wieder in das Zeitalter zurückkommen sollten, dass wir eine Risikoeinschätzung für prämenopausale Patientinnen ohne Biomarkertests treffen sollten, wäre das ein großer Schaden für die Patientinnen.

Publikationen haben auch gezeigt, was vielleicht noch nicht erwähnt wurde – man denkt natürlich immer bei einer Chemotherapie daran, dass man einen kurzzeitigen Schaden setzt; aber gut, das ist es dann –, dass wir 0,6 Frauenjahre, auf einhundert berechnet, verlieren. Das heißt, wir bringen Frauen um, wenn wir eine Chemotherapie umsonst machen. Das darf man in der Situation nicht vergessen. Ich finde das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Folgendes ist schon erwähnt worden. Ich möchte es nur noch einmal zusammenzufassen: Wir sind in den Tumorboards angekommen, aus einem Biomarkertest, einem klinisch-pathologischen Risiko auf sehr hohem Niveau endokrine Response mit einzubeziehen, auch mit Daten von über 12 000 Patientinnen. Wenn wir das zusammenfassen, können wir sehr wohl eine ganz klare Risikoabschätzung für die Patientinnen treffen und auch wie viel Benefit oder gar keinen Benefit die Chemotherapie hat. Wird eines oder zwei aus diesem Triangel herausgehoben, dann kommt es definitiv zu einer Überbehandlung und damit auch zu einem Schaden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Professor Kümmel. Gibt es Ergänzungen, Herr Klinkhamer?

Herr Klinkhamer (Agendia): Nein, ich habe nichts hinzuzufügen. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Danke schön. – Ich glaube, dann hatten alle die Gelegenheit für ihre mündliche Positionierung, die auch sehr deutlich waren. Jetzt frage ich die Mitglieder aus dem Unterausschuss, ob es Fragen gibt. – Herr Professor Sauerland hat auch keine Fragen. – Der Unterausschuss hat auch keine Fragen.

Wenn Sie keine Fragen an uns haben, dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung zum Einschätzungsverfahren. – Vielen, vielen Dank.

Herr Berndt (Veracyte): Ich habe noch eine Frage.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ja, bitte.

Herr Berndt (Veracyte): Werden beide Verfahren jetzt zusammengeführt?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dürfte ich es sagen, würde ich sagen: Ja, wir führen die Verfahren zusammen – vielleicht. – Frau Nitz, bitte.

Frau Prof. Dr. Nitz (Exact Sciences): Ich würde gerne noch eine Sache als ADAPT Co-PI sagen: Wir haben eigentlich für Deutschland mit den meisten Brustzentren in Deutschland den Algorithmus prospektiv untersucht, wie man Chemotherapie indiziert. Das erspart viel Ungemach. Das ist sehr präzise. Ich würde mich freuen, wenn das in Ihren Papieren auch etwas mehr auftreten würden. Denn es wurde im JCO 2022 bereits publiziert.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Professor Nitz. – Dann verbleibt mir nur, erneut mich ganz herzlich zu bedanken. Ich wünsche allen einen guten Tag. Wir sehen uns sicher bald wieder. Machen Sie es gut, und bleiben Sie gesund.

Schluss der Anhörung: 12:40 Uhr



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Beauftragung des Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:
Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder ge-
gen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei
prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzi-
nom ohne Lymphknotenbefall

Vom 24. August 2023

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 24. August 2023 in Delegation für das Plenum vorbehaltlich der Beschlussfassung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens vom 21. September 2023 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (siehe Anlage 1) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall durchführen.

Berlin, den 24. August 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann



Konkretisierung

des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an
das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall

Vom 24. August 2023

Mit Schreiben vom 31. Juli 2023 hat der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) die Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie *bei prämenopausalen Patientinnen* mit primärem Mammakarzinom *ohne Lymphknotenbefall* gemäß § 135 Absatz 1 Satz 2 SGB V beantragt.

Am 20. Juni 2019 hat der G-BA auf Antrag des GKV-SV 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-positiven, HER2/neu-negativen, *nodalnegativen* und nichtmetastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des *Oncotype DX*.

Im Zuge dieses Beschlusses hat der G-BA beschlossen, die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten fortzusetzen.

Mit dem Beschluss vom 15. Oktober 2020 erfolgte die Aufnahme *weiterer Vorgehensweisen* (EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®). im Anwendungsgebiet des Beschlusses vom 20. Juni 2019.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hatte bereits in seiner Sitzung am 27. April 2023 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung, biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom *mit Befall von 1-3 Lymphknoten* gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 24. August 2023 in Delegation für das Plenum vorbehaltlich der Entscheidung vom 21. September 2023 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung, biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie *bei prämenopausalen Patientinnen* mit primärem Mammakarzinom *ohne Lymphknotenbefall* gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Der letztgenannte Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall durchführen.

Bei der Formulierung der Fragestellung sollen insbesondere folgende Aspekte erfasst werden:

- Population: Prämenopausale Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten,
- Prüfintervention: biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie; Vergleichsintervention: eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie,
- Zielgrößen: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zu erfolgen.

Die Erkenntnisse aus den beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Ersteinschätzungen sowie eine daraus möglicherweise resultierende Auftragsanpassung durch den G-BA sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das IQWiG dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

Der G-BA behält sich vor, die Beratungen zum Antrag des GKV-SV vom 31. Juli 2023 aufgrund des engen Sachzusammenhanges mit den bereits aufgenommenen Beratungen zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bei 1 - 3 befallenen Lymphknoten zusammenzuführen. Damit sollen die Aufträge vom 27. April 2023 und dem 24. August 2023 vom IQWiG in einem Abschlussbericht vorgelegt werden.

Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 16d der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und

- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

Nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht des IQWiG sind die schriftlichen Stellungnahmen unverzüglich dem G-BA zur vertraulichen Kenntnisnahme zu übermitteln.

II. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag des GKV-SV zur Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Frauen beim primären Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall vom 31. Juli 2023,
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 24. August 2023,
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (werden nach Abschluss des Einschätzungsverfahrens nachgereicht).

III. Abgabetermin

Die Zusammenführung der Aufträge vom 27. April 2024 und 24. August 2024 führt zu einer Verlängerung der Frist des ersten Auftrags (geplant Mai 2024). Mit einer Fristverkürzung für den zweiten Auftrag auf 11 Monate ergibt sich für den zusammengeführten Abschlussbericht ein Abgabetermin im August 2024.

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung [PatV: Empfehlung] für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung“ wie folgt geändert:

GKV-SV/KBV	PatV
Keine Änderung	In §1 Absatz 1 wird das Wort „Entscheidung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.

1. In § 2 Absatz 1 werden in Satz 1 hinter dem Wort „Patientinnen“ folgende Wörter eingefügt:

„nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist,“.

2. In § 2 wird nach Absatz 1 ein neuer Absatz 2 eingefügt:

„(2) Vom Beschluss umfasst ist ebenfalls der 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®.“

GKV-SV/KBV	PatV
Keine Änderung	In §3 Absatz 3 wird das Wort „Entscheidung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.

- II. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. B. Patientinnenmerkblatt“ wie folgt geändert:

1. Nach der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ werden nach den Angaben „Der Biomarker-Test kann“ folgende Wörter eingefügt:

„nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist,“

2. Nach der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ werden nach den Wörtern „beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs“ die Wörter „ohne Lymphknotenbefall“ durch die Wörter „mit Befall von keinem bis drei Lymphknoten“ ersetzt.

3. Nach dem Abschnitt mit der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ wird folgender Abschnitt eingefügt:

„Was gilt vor der Menopause?“

Ein Biomarker-Test kann auch dann eingesetzt werden, wenn die Menopause noch nicht eingetreten ist. Falls sich nach dem Testergebnis die Möglichkeit ergibt, auf eine Chemotherapie zu verzichten, kann eine begleitende Therapie erforderlich sein, die zu einem dauerhaften oder vorübergehenden Ausbleiben der Regelblutung führt (sogenannte Ovarialsuppression). In diesem Fall kann die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden.

Besonders wenn Sie sich aufgrund der Ergebnisse des Biomarker-Tests gegen eine Chemotherapie entscheiden und die Ovarialsuppression noch nicht durchgeführt wurde oder nicht geplant ist, ist es jedoch wichtig, dass diese wie vorgesehen umgesetzt wird. Die Ovarialsuppression kann entweder medikamentös (bspw. durch GnRH-Analoga) oder chirurgisch (durch Entfernung der Eierstöcke) oder als Strahlentherapie erfolgen. Ohne eine konsequente Durchführung dieser Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall.“

GKV-SV/KBV
III. In Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird nach der Nummer 54 die folgende Nummer eingefügt: „55. Biomarkerbasierte Tests bei Patientinnen vor Eintritt der Menopause, wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von keinem bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom“

- IV. Die Änderung der Richtlinie tritt [Angabe zum Inkrafttreten der Änderung/Muster siehe Schnellbausteine] in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung [PatV: Empfehlung]
für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3
Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne
Lymphknotenbefall

Vom T. Monat JJJJ

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
3.4	Sprachliche Anpassungen (PatV-Position)	21
4.	Sektorspezifische Bewertung	22
4.1	Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	22
4.2	Wirtschaftlichkeit.....	22

4.3	Qualitätssicherung Anpassung Patientinnenmerkblatt.....	23
5.	Gesamtbewertung.....	23
6.	Würdigung der Stellungnahmen	23
7.	Bürokratiekostenermittlung	23
8.	Verfahrensablauf	24
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 Tumorgroße 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 differenziert, 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)-Analoga) 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 Ovariectomie 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 Ovariectomie oder eine medikamentöse Ovarialsuppression (z.B. mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga) 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.

3.4 Sprachliche Anpassungen (PatV-Position)

GKV-SV/KBV	PatV
Keine Änderung	Mit dem ersten Beschluss zu den biomarkerbasierten Tests am 20.06.2019 wurde die Methode folgendermaßen beschrieben: Die Methode umfasst den Einsatz biomarkerbasierter Tests, also die molekularbiologische Analyse von Tumorgewebe (z. B. mit Hilfe von Genexpressionsanalysen) und die daraus resultierende Ermittlung einer Risikoeinteilung, in Bezug auf das Rezidivrisiko beim primären Mammakarzinom zur Unterstützung der <i>Entscheidung</i> für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Das Wort „Entscheidung“ soll durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt werden. Das Wort „Entscheidung“ impliziert, dass der biomarkerbasierte Test direkt dazu dient, eine definitive Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie auf Basis des Testergebnisses treffen zu können. „Empfehlung“ meint hingegen, dass der Test eine zusätzliche Information zu weiteren patientenindividuellen Merkmalen liefert. Diese Information fließt ergänzend in die gemeinsame Entscheidungsfindung ein, um über die Risikobewertung in Bezug auf das Rezidivrisiko der Patientin eine Therapiewahl treffen zu können. Mit dem biomarkerbasierten Test allein erfolgt somit keine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie, sondern der Test bietet einen weiteren empfehlenden Baustein in dem Prozess der Entscheidungsfindung.

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 Chemotherapieempfehlung 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 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 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).

6. Würdigung der Stellungnahmen

[...]

7. Bürokratiekostenermittlung

[...]

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
27.04.2023	UA MB	Vorbereitende Beratung zur Einleitung des Bewertungsverfahrens; Vorbehaltlich Plenum: Beauftragung der GS zur Bekanntmachung des Beratungsverfahrens 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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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)
XX.XX.2025	UA MB	Anhörung
XX.XX.2025	UA MB	Abschließende Befassung
XX.XX.2025	Plenum	Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
	BMG	Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten

9. Fazit

[...]

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, Cragger 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 T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Aktuelle Richtlinienänderung (MVV-RL)

Anlage I

30. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom.

A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung

§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung

(1) Die Methode umfasst den Einsatz biomarkerbasierter Tests, also die molekularbiologische Analyse von Tumorgewebe (z. B. mit Hilfe von Genexpressionsanalysen) und die daraus resultierende Ermittlung einer Risikoeinteilung, in Bezug auf das Rezidivrisiko beim primären Mammakarzinom zur Unterstützung der

GKV-SV/KBV	PatV
Entscheidung (<i>belassen</i>)	Empfehlung

für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

(2) Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann.

§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen

(1) Vom Beschluss umfasst ist der 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, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.

(2) Vom Beschluss umfasst ist ebenfalls der 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®.

(3) Zur Anwendung kommen folgende Referenzwerte für das Rezidivrisiko:

- Oncotype DX Breast Recurrence Score®: niedrig: ≤ 10 , mittel: ≥ 11 , ≤ 25 , hoch: > 25 ;
- EndoPredict®: niedrig / hoch: ≥ 5 ;
- MammaPrint®: niedrig: > 0 , hoch: < 0 ;
- Prosigna®: niedrig / mittel / hoch: ≥ 41 , > 60 .

Unter Berücksichtigung der Zuordnung zu einer dieser Risikoklassen sowie patientenindividueller Faktoren erfolgt die ärztliche Empfehlung bezüglich des möglichen Verzichts auf eine Chemotherapie.

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

(1) Die Aufklärung über den Einsatz biomarkerbasierter Tests muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B) durch

- a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder

Aktuelle Richtlinienänderung (MVV-RL)

- b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder
- c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumorthherapie“ oder
- d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe

erfolgt sein. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(2) Soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Risikoeinschätzung bei der getesteten Patientin erfolgt. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.

(3) Die Regelungen dieser Nummer 30 lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur

GKV-SV/KBV	PatV
Entscheidung (<i>belassen</i>)	Empfehlung

für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt.

B. Patientinnenmerkblatt

Patientinnenmerkblatt

Biomarkerbasierte Tests beim frühen Brustkrebs

Weshalb erhalte ich dieses Merkblatt?

Sie erhalten dieses Merkblatt, da Sie vor der Frage stehen, ob das Rückfallrisiko ihrer Brustkrebserkrankung zusätzlich mithilfe eines Biomarker-Tests bestimmt werden soll.

Worum geht es bei der Entscheidung?

Bei Frauen mit frühem Brustkrebs kann der Tumor durch eine Operation oft vollständig entfernt werden. Häufig wird die Brust zusätzlich bestrahlt. Es kann aber sein, dass trotzdem Krebszellen im Körper bleiben und nach Jahren wieder anfangen zu wachsen. Dann sprechen Fachleute von einem "Rückfall" oder "Rezidiv". Der Tumor kann erneut in der Brust oder in angrenzenden Bereichen entstehen (örtliches oder regionales Rezidiv) oder an einer anderen Körperstelle wiederkehren (Fernrezidiv). Bei einem Rückfall sind die Heilungschancen meist deutlich geringer.

Um Rückfälle zu vermeiden, kann daher zusätzlich eine Chemotherapie nach der Operation nötig sein. Die Chemotherapie ist aber mit Belastungen und Risiken verbunden, zudem können nicht mit Sicherheit alle Rückfälle vermieden werden. Deshalb wird versucht, das Rückfallrisiko möglichst genau zu bestimmen:

Aktuelle Richtlinienänderung (MVV-RL)

- Je höher das Rückfallrisiko, desto empfehlenswerter ist eine Chemotherapie, da davon auszugehen ist, dass die Vorteile einer Chemotherapie die Nachteile überwiegen werden.
- Je niedriger das Rückfallrisiko, desto empfehlenswerter ist ein Verzicht auf die Chemotherapie, da davon auszugehen ist, dass die Nachteile einer Chemotherapie die Vorteile überwiegen werden.

Was kann ich von einer Chemotherapie in Bezug auf das Rückfallrisiko erwarten?

Rückfallrisiko beträgt 5 %

Ohne Chemotherapie: 5 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

Mit Chemotherapie: Etwa 4 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

Bei einem Rückfallrisiko von 5 % kann eine Chemotherapie etwa 1 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

Rückfallrisiko beträgt 10 %

Ohne Chemotherapie: 10 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

Mit Chemotherapie: 7 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

Bei einem Rückfallrisiko von 10 % kann eine Chemotherapie 3 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

Rückfallrisiko beträgt 20 %

Ohne Chemotherapie: 20 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

Mit Chemotherapie: 14 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

Bei einem Rückfallrisiko von 20 % kann eine Chemotherapie 6 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

Beispielhafte Graphiken für mögliche Risikokonstellationen - entnommen aus dem IQWiG-Bericht Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs - Addendum zum Auftrag D14-01 (15.11.2017)

Da eine Chemotherapie durch Nebenwirkungen die Lebensqualität sowie die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann, ist die entscheidende Frage: "Hat eine Chemotherapie für mich mehr Vor- oder mehr Nachteile?"

Wie wird das Rückfallrisiko ohne den Biomarker-Test bestimmt?

Bei der Bestimmung des Rückfallrisikos ohne den Biomarker-Test werden routinemäßig Informationen zu folgenden klinischen Faktoren und Tumoreigenschaften berücksichtigt: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron, Differenzierungsgrad der Tumorzellen (Stärke der Tumorzellveränderung), Wachstumskeimzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgroße, Lymphknotenbefall sowie Alter und Menopausalstatus der Patientin.

Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?

In einigen Fällen ist das Ergebnis nach einer routinemäßigen Bestimmung des Rückfallrisikos so deutlich, dass Ihnen Ihre Ärztin oder Ihr Arzt eine klare Empfehlung geben wird. In anderen Fällen kann die Empfehlung durch Ihre Ärztin oder Ihren Arzt nicht eindeutig ausfallen. Der Biomarker-Test kann **nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen,**

Aktuelle Richtlinienänderung (MVB-RL)

wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs mit Befall von keinem bis drei Lymphknoten ~~ohne Lymphknotenbefall~~ - also bei frühem Brustkrebs - herangezogen werden, um anhand einer genetischen Analyse der Tumorzellen mehr Informationen über Eigenschaften des Tumors zu erhalten, die etwas über das Rückfallrisiko der Erkrankung aussagen sollen.

Dies können zum Beispiel bestimmte Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen sein. Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests. Sie untersuchen, ob verschiedene Gene in den Krebszellen besonders aktiv sind.

Eine zusätzliche Gewebeentnahme ist nicht notwendig; der Biomarker-Test kann aus Gewebe erfolgen, das Ihnen bereits entnommen wurde.

Was gilt vor der Menopause?

Ein Biomarker-Test kann auch dann eingesetzt werden, wenn die Menopause noch nicht eingetreten ist. Falls sich nach dem Testergebnis die Möglichkeit ergibt, auf eine Chemotherapie zu verzichten, kann eine begleitende Therapie erforderlich sein, die zu einem dauerhaften oder vorübergehenden Ausbleiben der Regelblutung führt (sogenannte Ovarialsuppression). In diesem Fall kann die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden.

Besonders wenn Sie sich aufgrund der Ergebnisse des Biomarker-Tests gegen eine Chemotherapie entscheiden und die Ovarialsuppression noch nicht durchgeführt wurde oder nicht geplant ist, ist es jedoch wichtig, dass diese wie vorgesehen umgesetzt wird. Die Ovarialsuppression kann entweder medikamentös (bspw. durch GnRH-Analoga) oder chirurgisch (durch Entfernung der Eierstöcke) oder als Strahlentherapie erfolgen. Ohne eine konsequente Durchführung dieser Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall.

Sorgt der Biomarker-Test für eine klare Empfehlung?

Die Ergebnisse des Tests liefern ergänzende Informationen, die zu einer fundierten Empfehlung führen können. Mit Biomarker-Tests lassen sich - wie mit den klinischen Kriterien - nur Wahrscheinlichkeiten über das Rückfallrisiko ermitteln. Biomarker-Tests können nicht vorhersagen, ob eine bestimmte Frau tatsächlich einen Rückfall haben wird oder nicht. Deshalb können ihre Ergebnisse auch nicht eindeutig klären, welche Frau eine Chemotherapie benötigt.

Eine Empfehlung bezüglich einer Chemotherapie hängt aber immer auch von anderen Faktoren, z. B. von Ihrem Alter, Ihrem allgemeinen Gesundheitsstatus oder Ihrer persönlichen Situation, ab. Daher obliegt es letztendlich auch Ihrer persönlichen Bewertung, welches Rückfallrisiko Ihnen so niedrig erscheint, dass Sie auf eine Chemotherapie verzichten wollen. Auch bei einem sehr niedrigen Rückfallrisiko können Sie sich im Übrigen für eine Chemotherapie entscheiden. Im Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt sollten Sie klären, wie Sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich bewerten.



GKV-SV/KBV

Anlage II: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

55. Biomarkerbasierte Tests bei Patientinnen vor Eintritt der Menopause, wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von keinem bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom“

Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu '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'

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Kommentar Nummer 1 - Allgemeiner Kommentar Agendia ist mit dem aktuellen Beschlussentwurf des GBA nicht einverstanden, der MammaPrint gegenwärtig nicht für Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten empfiehlt. Agendia ist der Ansicht, dass MammaPrint in dieser Patientinnengruppe empfohlen werden sollte und dass die vorliegenden Daten diese Empfehlung stützen. Die folgende Stellungnahme von Agendia bezieht sich auf den Änderungsvorschlag, dass in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) die Nummer 30 "Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung" MammaPrint ebenfalls in § 2 Absatz 2 als einer der Tests aufgenommen wird, die bei Patientinnen nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom eingesetzt werden können. Wir haben die verschiedenen Aspekte unserer Argumentation, die den obigen Änderungsvorschlag unterstützen, in den nachfolgenden Kommentaren einzeln aufgeführt.	Kommentar Nummer 1 - Allgemeiner Kommentar Aus unserer Sicht legt der IQWiG-Bericht überproportional viel Gewicht auf einen einzelnen Datenpunkt, obwohl eine Vielzahl verfügbarer Daten insgesamt keinen klinisch bedeutsamen Nutzen der Chemotherapie belegen. Das IQWiG kam zu dem Schluss, dass kein Nutzen einer auf MammaPrint basierenden Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie besteht, und stützt dies ausschließlich auf den Unterschied beim krankheitsfreien Überleben (DFS) in der HR+/HER2-/N1-Gruppe über alle Altersgruppen hinweg von lediglich 2,5 % nach 8 Jahren. Alle anderen Belege für den fehlenden Nutzen einer Chemotherapie, die im IQWiG-Bericht enthalten sind oder IQWiG zur Verfügung gestellt wurden, wurden unseres Erachtens weder berücksichtigt noch in die tragenden Gründe des GBA aufgenommen. Wir kommen zu diesem Schluss, da aus unserer Sicht im IQWiG-Bericht eine einseitige Schlussfolgerung getroffen wurde, weil zentrale Elemente und Endpunkte nicht berücksichtigt wurden und daher weder im Bericht noch in der Entscheidungsfindung des GBA reflektiert sind. Wir sind besorgt darüber, dass die Schlussfolgerung auf einer unvollständigen Betrachtung der Gesamtdatenlage beruht, was wie wir glauben die Aussagekraft des Beschlussentwurfs einschränkt. Aus unserer Sicht fehlen folgende Aspekte: 1) Alle Beobachtungen in der HR+/HER2-/N1-Subgruppe der MINDACT-Studie weisen nur minimalen Chemotherapienutzen auf, der statistisch nicht signifikant ist. 2) Der Unterschied im DFS ist zu allen anderen Zeitpunkten konsistent niedriger als nach 8 Jahren, dem einzigen vom IQWiG bewerteten Zeitpunkt.

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
	3) Das Hazard Ratio für DFS beträgt fast 1 (HR: 1,06), was bedeutet, dass es über die gesamte Nachbeobachtungszeit keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. 4) Der geringe Unterschied im DFS führt zu keinem Vorteil beim Gesamtüberleben (OS), was als der wichtigere Endpunkt zur Bewertung des Nutzens einer Chemotherapie gilt. 5) Der in allen Altersgruppen beobachtete geringe Unterschied wird noch geringer, wenn man sich auf die postmenopausale Untergruppe konzentriert (Surrogat, Alter >50). Auf all diese Punkte wird in den kommenden Kommentaren detailliert eingegangen.
Kommentar Nummer 2 - Unvollständige Bewertung Im Abschnitt 3.1.1 der Tragenden Begründung auf Seite 11, wird aufgeführt, dass das IQWiG keinen Hinweis auf einen Nutzen von MammaPrint für N1-Patientinnen sieht, basierend auf der Bewertung der Nichtunterlegenheit im Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS). Wir sind besorgt, dass die Schlussfolgerung unter unvollständiger Berücksichtigung der Gesamtdatenlage gezogen wurde, was unserer Meinung nach die Belastbarkeit des Entscheidungsentwurfs einschränkt.	Kommentar Nummer 2 - Unvollständige Bewertung Wie in den folgenden Kommentaren näher ausgeführt wird, möchten wir den GBA darum bitten, bei der Bewertung des Nutzens von MammaPrint bei HR+/HER2-/N1-Patientinnen insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen: 1) Das Hazard Ratio für DFS 2) Daten zum Gesamtüberleben (OS) 3) Kaplan-Meier-Kurven 4) Überlebensdaten, beschränkt auf postmenopausale Patientinnen (Surrogat: Alter >50 Jahre)
Kommentar Nummer 3 - Der Alterseffekt Im Abschnitt 3.1.1 der Tragenden Gründe auf Seite 11 wird ausgeführt, dass das IQWiG keinen Effektmodifikator in Bezug auf das Alter in der N1-Gruppe der MINDACT-Studie festgestellt hat. Wir erkennen an, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen ≤ 50 und > 50 Jahre festgestellt wurde, möchten jedoch betonen, dass dadurch eine unausgewogene Vergleichssituation entsteht. Diese betrifft die Bewertung von MammaPrint auf Basis der MINDACT-Studie im Vergleich zur Bewertung von Oncotype DX auf Basis der RxPONDER-Studie. Patientinnen, die wahrscheinlich von einer Ovarialfunktionssuppression profitieren, wurden	Kommentar Nummer 3 - Der Alterseffekt In der folgenden Tabelle sind die DFS- und OS-Ergebnisse aus Tabelle 33 und 35 des IQWiG-Berichts dargestellt. Wie zu sehen ist, verringert sich der absolute Unterschied zwischen Chemotherapie- und Nicht-Chemotherapie-Arm deutlich, wenn die Analyse auf postmenopausale Frauen (Surrogat: Alter >50 Jahre) beschränkt wird. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg darstellt, liegt konstant nahe 1, was auf nahezu keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hindeutet (Anhang 1).

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)																																																									
23. April 2025																																																									
aus der Bewertung von RxPONDER ausgeschlossen, während sie in MINDACT Teil der Studienpopulation und damit der Bewertung blieben. Die Unterdrückung der Eierstockfunktion durch die Chemotherapie wird vom GBA in den Tragenden Gründen anerkannt. Dennoch wurden die Ergebnisse der N1-Patientinnen > 50 Jahre aus MINDACT bei der Bewertung durch den GBA nicht berücksichtigt, obwohl sie im IQWiG-Bericht in Tabelle 33 und 35 ausgewiesen und eindeutig verfügbar sind. Wir möchten den GBA daher respektvoll darum bitten, die Ergebnisse der Gruppe > 50 Jahre angemessen in die Entscheidungsfindung zur Empfehlung von MammaPrint bei N1-Erkrankung einzubeziehen.	<table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>85.3%</td><td rowspan="2">2.5%</td><td rowspan="2">1.06 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>82.8%</td></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>95.5%</td><td rowspan="2">0.6%</td><td rowspan="2">1.05 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>94.9%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>82.8%</td><td rowspan="2">2.1%</td><td rowspan="2">1.12 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>80.7%</td></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>94.8%</td><td rowspan="2">-1.1%</td><td rowspan="2">1.01 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>95.9%</td></tr></table> Da es sich um eine weitere Untergruppenanalyse handelt, ist zu beachten, dass das Konfidenzintervall für die Datenpunkte breit ist. Dies ist jedoch normal und zu erwarten und sollte mit Kommentar Nummer 7 abgeglichen werden, der im Wesentlichen auf den offensichtlich anderen Studienaufbau und damit die Power eingeht, die post hoc erforderlich wäre, um der IQWiG-Methodik zu folgen, sich hauptsächlich auf die DFS-Ergebnisse zu konzentrieren.	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	82.8%	8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	94.9%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	80.7%	8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	95.9%
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																				
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																				
	no CT	82.8%																																																							
8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																																				
	no CT	94.9%																																																							
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																				
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																				
	no CT	80.7%																																																							
8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																																				
	no CT	95.9%																																																							
Kommentar Nummer 4 - Bedeutung des Gesamtüberlebens (OS) Im Abschnitt 3.2 der Tragenden Gründe auf Seite 15 erkennt der GBA das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) als wichtigen Endpunkt für die Bewertung an. Es wird festgestellt, dass eine Chemotherapie dann nicht gegeben werden sollte, wenn ihr Nutzen im Vergleich zu den unerwünschten Wirkungen oder dem Schaden zu gering ist. Auch das IQWiG hebt dies in seinem Bericht hervor, hat jedoch den Endpunkt des Gesamtüberlebens nicht formell in die abschließende Bewertung einbezogen. Dabei ist zu beachten, dass das krankheitsfreie Überleben (DFS) zwar frühzeitige Hinweise auf die Wirksamkeit einer Behandlung geben kann, das Gesamtüberleben jedoch der maßgebliche Endpunkt zur Beurteilung des langfristigen Nutzens einer Therapie bleibt. Wir möchten den GBA daher respektvoll darum bitten, den Endpunkt Gesamtüberleben in die Entscheidungsfindung einzubeziehen, da die verfügbaren Daten klar auf einen fehlenden klinisch relevanten Nutzen der Chemotherapie hinweisen.	Kommentar Nummer 4 - Bedeutung des Gesamtüberlebens (OS) In der folgenden Tabelle sind die OS-Ergebnisse aus Tabelle 33 des IQWiG-Berichts dargestellt. Wie zu sehen ist, ist der absolute Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie sehr gering und verschwindet nahezu vollständig, wenn die Analyse auf postmenopausale Frauen (Surrogat: Alter >50 Jahre) beschränkt wird. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg darstellt, liegt konstant nahe bei 1 und weist damit auf nahezu keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen hin (Anhang 1). <table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>85.3%</td><td rowspan="2">2.5%</td><td rowspan="2">1.06 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>82.8%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>82.8%</td><td rowspan="2">2.1%</td><td rowspan="2">1.12 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>80.7%</td></tr></table> Da es sich hierbei um eine Subgruppenanalyse handelt, sei angemerkt, dass die Konfidenzintervalle entsprechend breit sind. Dies ist jedoch zu erwarten und wird ausgeführt in Kommentar 7, der die methodischen Herausforderungen im Hinblick auf die statistische Power im Kontext der IQWiG-Methodik erläutert.	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	82.8%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	80.7%																
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																				
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																				
	no CT	82.8%																																																							
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																																				
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																																				
	no CT	80.7%																																																							
Kommentar Nummer 5 – Nicht-Linearität der Ereignisse	Kommentar Nummer 5 – Nicht-Linearität der Ereignisse Die Annahme der Linearität wurde auf der Grundlage der beobachteten statistischen Varianz über die Zeit																																																								

23. April 2025

Im Abschnitt 3.2 der Tragenden Gründe auf Seite 15 wird die Herleitung der 3 %-Nichtunterlegenheitsgrenze als 10-Jahres-Benchmark erläutert. Wir sind der Auffassung, dass diese 3 %-Grenze nicht mehr dem aktuellen Standard medizinischer Fachkreise zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Chemotherapie entspricht. Näheres dazu folgt in **Kommentar 6**.

Darüber hinaus ist die Annahme eines niedrigeren Schwellenwerts für Beobachtungszeiträume unter 10 Jahren sehr fragwürdig, da sie eine lineare Progression beider Behandlungsarme unterstellt. Das Hazard Ratio hingegen sollte zur Beurteilung herangezogen werden, ob eine relative Risikoreduktion im Zeitverlauf zu einem klinisch relevanten Behandlungsvorteil führt (weitere Informationen zum Hazard Ratio finden sich in **Kommentar 8 und 9**).

Das Verfahren des IQWiG, von Linearität auszugehen, wurde durch die dem IQWiG vorgelegten MINDACT-Analysen mit den Kaplan-Meier-Kurven, den Hazard Ratios und sogar den Punktschätzungen für die Jahre 5, 6, 7, 8, 9 und 10 widerlegt. Dennoch wird dies im IQWiG-Bericht beibehalten, wodurch eine unnötig hohe Hürde für das Bestehen des Nichtunterlegenheitstests geschaffen wird. Das ist besonders kritisch, weil es nach dem Verfahren des IQWiG unvermeidbar ist, Subgruppenanalysen durchzuführen, die aufgrund eines geringeren Stichprobenumfangs und einer geringeren Anzahl von Ereignissen wegen der Breite der Konfidenzintervalle im Allgemeinen nicht für eine Nicht-Unterlegenheitsbewertung geeignet sind. Mehr dazu in **Kommentar Nummer 7**.

Wir bitten den GBA daher respektvoll, diese Aspekte bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen.

Kommentar Nummer 6 - Sichtweise medizinischer Fachkreise (St. Gallen)

Die vom IQWiG angewandten Methoden zur Bewertung biomarkerbasierter Tests beim Brustkrebs sind seit etwa einem Jahrzehnt unverändert geblieben. Aus unserer Sicht sind sowohl die Wahl des Endpunkts als auch die

widerlegt. Die minimalen Unterschiede, die zwischen -1,3 % und 2,5 % für das DFS und zwischen -1,9 % und 1,2 % für das OS liegen, sind für die gesamte Nachbeobachtungszeit statistisch nicht signifikant, mit Logrank p-Werten für die gesamte Nachbeobachtungszeit von 0,784 für das DFS und 0,864 für das OS. Ein deutlicheres Bild der nachstehenden Tabelle wird im Anhang (**Anhang 1**) zur Stellungnahme von Agendia präsentiert.

Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ¹⁰⁰ At 5 years	Survival estimates (95%CI) ¹⁰⁰ At 6 years	Survival estimates (95%CI) ¹⁰⁰ At 7 years	Survival estimates (95%CI) ¹⁰⁰ At 8 years	Survival estimates (95%CI) ¹⁰⁰ At 9 years	Survival estimates (95%CI) ¹⁰⁰ At 10 years
DFS	ACT	326	63	92.7 (89.1-96.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.9-91.3%)	85.3 (80.6-89.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)
	no ACT	332	68	91.0 (87.3-93.5%)	89.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.5%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.8 (69.1-82.5%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;6.48)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)
OS	ACT	326	18	99.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.5%)	92.5 (90.4-97.4%)	94.4 (90.9-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)
	no ACT	332	20	99.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-96.2%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27;-1.48)	-0.1 (-2.65;-2.42)	-0.2 (-3.33;-2.99)	0.6 (-2.91;-4.04)	1.2 (-3.04;-5.48)	-1.9 (-8.37;-4.68)

¹⁰⁰Kaplan-Meier method

Darüber hinaus sind die Hazard Ratios sowohl für DFS als auch OS im IQWiG-Bericht verfügbar:

1) Für DFS in Tabelle 35 des IQWiG-Berichts:

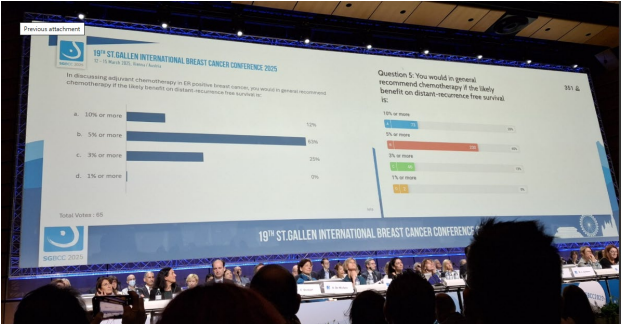
Hazard Ratio von 1,06 für die gesamte Nachbeobachtungszeit der Studie

2) Für OS in Tabelle 33 des IQWiG-Berichts:

Hazard Ratio von 1,05 für die gesamte Nachbeobachtungszeit der Studie

Kommentar Nummer 6 - Sichtweise medizinischer Fachkreise (St. Gallen)

Während der St. Gallen Konferenz führte das Konsensuspanel (7 deutsche Ärzte waren vertreten) sowohl eine Panel- als auch eine Publikumsabstimmung (65 bzw. 351 Stimmen) über den Mindestnutzen einer

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
Festlegung der Schwellenwerte innerhalb dieses Bewertungsrahmens nicht mehr zeitgemäß und weichen von der aktuellen Sichtweise medizinischer Fachkreise ab. Das zeigt die 19. Internationale St. Gallen Brustkrebskonferenz, die vom 12. bis 15. März 2025 stattfand. Insbesondere die vom IQWiG gewählte Nichtunterlegenheitsgrenze und die Verwendung von Morbiditätsendpunkten entsprechen nicht der heutigen ärztlichen Praxis, wenn es darum geht, ob eine Chemotherapie als klinisch relevant angesehen wird. Wir bitten den GBA daher respektvoll, die Perspektiven medizinischer Fachkreise in die Entscheidungsfindung einzubeziehen, da der starre Bewertungsansatz des IQWiG aus unserer Sicht weder die aktuelle klinische Praxis widerspiegelt noch die zentrale Rolle der partizipativen Entscheidungsfindung anerkennt.	Chemotherapie durch, der erforderlich ist, um sie als klinisch relevant zu betrachten. Aus Sicht der Mehrheit der medizinischen Fachkreise ist ein größerer Nutzen erforderlich, damit eine Chemotherapie als klinisch relevant gilt. Zudem wird ein anderer Endpunkt als patientenrelevant angesehen. Wie die nebenstehende Abbildung zeigt, stimmte die überwiegende Mehrheit der Diskussionsteilnehmer für einen Mindestnutzen von mindestens 5 % Fernrezidivfreies Überleben (DRFS), wobei 63 % einen Wert von 5 % oder mehr und 12 % einen Wert von 10 % oder mehr auswählten. Dieser Schwellenwert ist etwa zwei- bis dreimal so hoch wie der Nutzen, auf den sich das IQWiG bei seiner Bewertung stützte. In der öffentlichen Abstimmung votierten 85% für einen Nutzen von mindestens 5%. Bemerkenswert ist auch, dass die Frage ausdrücklich nach dem fernrezidivfreien Überleben und nicht nach dem krankheitsfreien Überleben gestellt wurde. Diese Unterscheidung ist wichtig, da das DRFS der Endpunkt ist, der für die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie am wichtigsten ist. Er gilt weithin als der zuverlässigste Surrogatwert für den Gesamtüberlebensvorteil, da dieser Endpunkt im Gegensatz zum krankheitsfreien Überleben nur lebensbedrohliche Ereignisse miteinbezieht. Das Bild der erwähnten Abstimmung ist nachstehend kopiert und wird auch als Anhang (Anhang 2) der Stellungnahme von Agendia beigefügt, um die Lesbarkeit der Grafik sicherzustellen. 
Kommentar Nummer 7 - Unmögliche Anforderung an MINDACT Wir sind der Auffassung, dass die vom IQWiG vorgenommene Nichtunterlegenheitsbewertung den in der MINDACT-Studie nachgewiesenen klinischen Nutzen falsch interpretiert. Der Ansatz	Kommentar Nummer 7 - Unmögliche Anforderung an MINDACT Zur Veranschaulichung von Punkt (1), wie hoch der beobachtete absolute Nutzen sein müsste, um die Grenze

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
des IQWiG wendet ein Nichtunterlegenheitskonzept auf eine Subgruppenanalyse eines sekundären Endpunkts an – etwas, wofür die MINDACT-Studie statistisch nicht ausgelegt war. Im Grunde genommen verlangt das IQWiG von der MINDACT-Studie etwas, das sie nicht leisten kann, da sie nicht dafür konzipiert und gepowert wurde, die Methoden des IQWiG zu erfüllen. Tatsächlich hätte MINDACT nur dann die Nichtunterlegenheitsgrenze des IQWiG erfüllen können, wenn eine der beiden folgenden – sehr unwahrscheinlichen – Voraussetzungen erfüllt gewesen wäre: (1) Der absolute Unterschied im Ergebnis hätte unrealistisch klein (bzw. stark negativ) ausfallen müssen, um innerhalb der engen Nichtunterlegenheitsgrenze zu bleiben, oder (2) Die Studiengröße hätte erheblich erhöht werden müssen – was retrospektiv nicht möglich ist. Wir bitten den GBA daher respektvoll, diese methodische Einschränkung zu berücksichtigen. Denn die strikte Anwendung der IQWiG-Methoden würde es faktisch unmöglich machen, sinnvolle Schlussfolgerungen aus der MINDACT-Studie zu ziehen.	der Nichtunterlegenheit, der Einfachheit halber von 3 %, nicht zu überschreiten: HR+HER2-N1 MammaPrint Low (alle Altersgruppen) für DFS: • Absolute Differenz 2,5% (95% CI -3,49 - 8,49) • Überschreitung der NI-Schwelle um 5,49% • Um innerhalb des Bereichs der Nichtunterlegenheit zu liegen, musste der Punktschätzer um 5,49 % niedriger sein. • Hypothetische Anforderung: <i>Absolute Differenz von -2,99% (95% CI -8,98 - 3,00)</i> Um Punkt (2) zu veranschaulichen: Es ist nicht möglich, den Stichprobenumfang einer bereits abgeschlossenen Studie nachträglich zu erhöhen. Es lässt sich jedoch theoretisch berechnen, wie groß die Studie hätte sein müssen, um den Stichprobenumfang zu erreichen, der erforderlich ist, um die obere Grenze des Konfidenzintervalls unter 3 % zu bringen. Jede dieser theoretischen Berechnungen, die die Ereignisrate und die Abbrecherquote (Verlust bis zur Nachbeobachtung) berücksichtigen, würde darauf hindeuten, dass die Kohorte für den Endpunkt DFS um ein Vielfaches größer sein müsste als die aktuelle Studiengröße. Das Problem der Stichprobengröße lässt sich am besten anhand der aktuellen MINDACT-Daten veranschaulichen, wenn man die OS-Daten für die HR+HER2-N1-Gruppe, die >50 Jahre alt ist, und die Gruppe, die sowohl N0- als auch N1-Patienten umfasst (HR+HER2-N0-1 >50), betrachtet: HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: • Absolute Differenz -1,1% (95% CI -5,36 - 3,10) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 212 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 218 • Das Konfidenzintervall liegt nahe bei 3 %, kreuzt aber aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs (insgesamt N = 430) noch immer. HR+HER2-N0 & N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: • Absolute Differenz -1,6% (95% CI -4,73 - 1,47) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 441 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 453 • Das Konfidenzintervall liegt weit unter 3 %, und die Nichtunterlegenheit für das OS bei postmenopausalen Frauen (Surrogat, Alter >50) wird für MammaPrint gezeigt, insgesamt N = 984

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)																																									
23. April 2025																																									
	In der MINDACT-Studie führt die Kombination beider Gruppen (N0 & N1, Alter >50) zu einer Verdopplung der Fallzahl. Dadurch ergibt sich eine ausreichende statistische Power, um für das Gesamtüberleben (OS) eine Nichtunterlegenheit zu belegen. Dies zeigt: Wird die Analyse auf klinisch angemessene Weise durchgeführt, belegen die Daten die Nichtunterlegenheit von MammaPrint beim OS-Endpunkt in der postmenopausalen Population mit N0- und N1-Erkrankung. Eine Bewertung auf Basis von DFS wäre in diesem Kontext dagegen unzulänglich, da die DFS-Daten keine Unterschiede im OS widerspiegeln.																																								
Kommentar Nummer 8 - Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (OS) Im Abschnitt 3.2.1 der Tragenden Gründe auf Seite 16 werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) zwar kurz erwähnt, aber offenbar nicht in die Entscheidungsfindung einbezogen: <i>"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.)."</i> Wir glauben, dass dies nicht Teil der Entscheidungsfindung ist, da das IQWiG <u>keine Schlussfolgerungen</u> zum Endpunkt Gesamtüberleben gezogen hat. Aus dem Abschlussbericht des IQWiG zu D23-01 geht hervor, dass das <u>Gesamtüberleben als sehr relevant</u> für die Nutzenbewertung erachtet wurde, dass aber die Hazard Ratios fehlten (geschrieben in Abschnitt 4.5.1.1.1 des IQWiG-Berichts). Diese Aussage hat uns überrascht, denn die Hazard Ratios waren dem IQWiG bereits im Rahmen einer offiziellen Datenanfrage zugänglich gemacht worden – diese wurde von der EORTC erfüllt. Tatsächlich werden die Hazard Ratios für das Gesamtüberleben im Bericht selbst in Tabelle 33 dargestellt. Wir bitten den GBA daher respektvoll, den Endpunkt des Gesamtüberlebens in der Entscheidungsfindung angemessen zu berücksichtigen, da die verfügbaren Daten klar auf	Kommentar Nummer 8 - Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (OS) In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus Tabelle 33 des IQWiG-Berichts entnommen. Das Hazard Ratio, die die relative Risikoreduktion über die <u>gesamte</u> Nachbeobachtungszeit angibt, liegt durchweg nahe 1, was darauf hindeutet, dass es fast keinen Unterschied zwischen den beiden Armen gibt (Anhang 1). <table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>95.5%</td><td rowspan="2">0.6%</td><td rowspan="2">1.05 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>94.9%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Overall Survival</td><td>CT</td><td>94.8%</td><td rowspan="2">-1.1%</td><td rowspan="2">1.01 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 33, p. 89</td></tr><tr><td>no CT</td><td>95.9%</td></tr></table> Ausführlichere Informationen: HR+HER2-N1 MammaPrint Low (alle Altersgruppen) für OS: Hazard Ratio: 1,05 (95% CI 0,56 - 1,99) (keine CT als Ref) Hazard Ratio: 0,95 (95% CI 0,50 - 1,79) (CT als Ref) HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: Hazard Ratio: 1,01 (95% CI 0,46 - 2,21) (keine CT als Ref) Hazard Ratio: 0,99 (95% CI 0,45 - 2,18) (CT als Ref) Konkret werden diese HRs wie folgt interpretiert: Für die Gruppe "alle Altersgruppen" ergibt sich eine relative Risikoreduktion von lediglich 5 % durch die zusätzliche Chemotherapie. In der Gruppe der über 50-Jährigen verringert sich das relative Risiko durch den Zusatz einer Chemotherapie um lediglich 1%.	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	94.9%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89	no CT	95.9%
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																				
8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																				
	no CT	94.9%																																							
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																				
8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89																																				
	no CT	95.9%																																							

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)																																									
23. April 2025																																									
das Fehlen eines klinisch bedeutsamen Chemotherapienutzens hinweisen.	Der fehlende Nutzen der Chemotherapie, der durch die Hazard Ratios nahe der 1 belegt wird, zeigt sich auch darin, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben überschneiden und kreuzen (siehe Anhang 1)																																								
Kommentar Nummer 9 - Aussagekraft des DFS über den gesamten Beobachtungszeitraum Im Abschnitt 3.2.1 der Tragenden Gründe auf Seite 16 wurde ausschließlich der absolute Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS) nach 8 Jahren betrachtet – nicht jedoch das Hazard Ratio über die gesamte Nachbeobachtungsdauer hinweg. Dieser Datenpunkt ist jedoch im IQWiG-Bericht (Tabelle 35) verfügbar. Das Hazard Ratio liefert eine umfassendere Perspektive als der isolierte 8-Jahres-Zeitpunkt und zeigt, dass die relative Risikoreduktion durch eine Chemotherapie über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg minimal ist. In der klinischen Praxis gilt ein Hazard Ratio von 0,70 (mit dem Behandlungsarm als Referenz) als klinisch relevant, was einer relativen Risikoreduktion von 30 % entspricht. Da das IQWiG das Hazard Ratio jedoch mit dem „kein Behandlungsarm“ als Referenz angibt, muss dieser Wert umgerechnet werden: $1 / 0.70 = 1.43$ Damit ein Hazard Ratio in der Darstellung des IQWiG als klinisch relevant angesehen werden kann, müsste es also mindestens 1,43 betragen. In der MINDACT-Studie liegt dieses Ratio konstant unterhalb dieses Schwellenwerts. Wir bitten den GBA daher respektvoll, die verfügbaren Hazard Ratios zum DFS-Endpunkt in die Entscheidungsfindung einzubeziehen, da die vorliegenden Daten keinen klinisch bedeutsamen Nutzen einer Chemotherapie erkennen lassen.	Kommentar Nummer 9 - Aussagekraft des DFS über den gesamten Beobachtungszeitraum In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse für das DFS aus Tabelle 35 des IQWiG-Berichts entnommen. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über die <u>gesamte</u> Nachbeobachtungszeit angibt, liegt durchweg nahe 1, was darauf hindeutet, dass es fast keinen Unterschied zwischen den beiden Armen gibt (Anhang 1). <table><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>85.3%</td><td rowspan="2">2.5%</td><td rowspan="2">1.06 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>82.8%</td></tr><tr><th colspan="6">HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)</th></tr><tr><th>End Point</th><th>Allocated Treatment</th><th>8-year survival</th><th>Absolut Diff.</th><th>Hazard Ratio (HR)</th><th>IQWiG D23-01</th></tr><tr><td rowspan="2">8-year Disease Free Survival</td><td>CT</td><td>82.8%</td><td rowspan="2">2.1%</td><td rowspan="2">1.12 (no CT as ref)</td><td rowspan="2">Tabelle 35, p. 91</td></tr><tr><td>no CT</td><td>80.7%</td></tr></table> Ausführlichere Informationen: HR+HER2-N1 MammaPrint Low (alle Altersgruppen) für DFS: Hazard Ratio: 1,06 (95% CI 0,73 - 1,53) (keine CT als Ref) Hazard Ratio: 0,95 (95% CI 0,65 - 1,37) (CT als Ref) HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für DFS: Hazard Ratio: 1,12 (95% CI 0,73 - 1,73) (keine CT als Ref) Hazard Ratio: 0,89 (95% CI 0,58 - 1,37) (CT als Ref) Zum Vergleich, in den Niederlanden hat die Niederländische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (NVMO) eine noch strengere Mindestanforderung an das Hazard Ratio für das krankheitsfreie Überleben, um es als klinisch relevant zu betrachten. Diese beträgt 0,60 (oder 1,67 in der IQWiG-Notation [1 / 0,60 = 1,67]). Online verfügbar unter: https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/ erste Tabelle unter "Ziekte vrije overleving (DFS)". Zwar gibt es in Deutschland möglicherweise andere Richtlinien, doch wir gehen davon aus, dass diese der niederländischen Situation relativ nahe kommen, und haben diese daher als Beispiel für eine entsprechende Richtlinie zu diesem Thema angegeben.	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	82.8%	HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)						End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01	8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91	no CT	80.7%
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																				
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																				
	no CT	82.8%																																							
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)																																									
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01																																				
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91																																				
	no CT	80.7%																																							

23. April 2025

Kommentar Nummer 10 - Unterschiedliche Beobachtungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Im Abschnitt 3.2.1 der Tragenden Gründe auf Seite 16 heißt es, dass die verfügbaren 10-Jahres-Ergebnisse nicht zu relevanten Abweichungen führen.

Wir verstehen, dass aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls die Ergebnisse immer noch die Grenze zur Nichtunterlegenheit überschreiten. Angesichts der in **Kommentar Nummer 7** erläuterten statistischen Vorbehalte sind wir jedoch der Meinung, dass durch die starre Interpretation wichtige Informationen aus dem IQWiG-Bericht weggelassen werden, die dem GBA zugänglich sein sollten.

Tatsächlich zeigte diese zusätzliche Analyse, dass der absolute DFS-Vorteil in den anderen Jahren als zum 8-Jahres-Zeitpunkt durchweg niedriger ist.

Wir bitten den GBA höflichst, dies in Betracht zu ziehen.

Kommentar Nummer 10 - Unterschiedliche Beobachtungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Die dem IQWiG vorgelegte Analyse der Zeitpunkte hat eindeutig gezeigt, dass es keine Hinweise darauf gibt, dass die beobachteten minimalen Unterschiede statistisch real sind.

DFS: Logrank p-value 0,784

1,7% nach 5 Jahren

1,3% nach 6 Jahren

0,8% nach 7 Jahren

2,5% nach 8 Jahren

0,4% nach 9 Jahren

-1,3% bei 10 Jahren

Ein deutlicheres Bild der nachstehenden Tabelle wird im Anhang (**Anhang 1**) zur Stellungnahme von Agendia dargestellt.

ITT cHlgL HR+HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{HR} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{HR} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{HR} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{HR} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{HR} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{HR} At 10 years
DFS	ACT	326	53	92.7 (88.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.8-88.9%)	81.3 (76.9-85.1%)	75.3 (67.4-81.5%)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.6 (78.0-86.6%)	80.9 (76.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.2 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-4.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27;1.48)	-0.1 (-2.65;2.42)	-0.2 (-3.33;2.99)	0.6 (-2.91;4.04)	1.2 (-3.04;5.48)	-1.9 (-6.37;4.66)

^{HR}Kaplan-Meier method

Kommentar Nr. 11 - Nachweis der Nichtunterlegenheit bei größerer Fallzahl

In den Tragenden Gründen Abschnitt 3.2.1 Seite 17 schreibt der GBA, 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.

Wir argumentieren, dass der GBA zu genau der gleichen Schlussfolgerung für MammaPrint kommen kann, sofern die entsprechende Subgruppenanalyse herangezogen wird. Bei den HR+HER2-N1 MammaPrint-Patientinnen mit niedrigem Risiko im Alter von >50 Jahren überschreitet das Konfidenzintervall für das Gesamtüberleben nur knapp die 3%-Grenze der Nichtunterlegenheit. Berücksichtigt man jedoch alle postmenopausalen Frauen aus MINDACT (N0 und N1), so verdoppelt sich die Größe der Gruppe, was zu einer zusätzlichen statistischen Aussagekraft

Kommentar Nummer 11- Nachweis der Nichtunterlegenheit bei größerer Fallzahl

In der MINDACT-Studie verdoppelt sich der Stichprobenumfang effektiv, wenn die Analyse auf postmenopausale Frauen (approximiert durch ein Alter von >50 Jahren) beschränkt wird, einschließlich der N0- und N1-Gruppen (die ähnliche Ergebnisse aufweisen, wenn sie als MammaPrint Low Risk eingestuft werden). Infolgedessen wird die Nichtunterlegenheit für das Gesamtüberleben deutlich, was allein auf die erhöhte statistische Aussagekraft der größeren kombinierten Kohorte zurückzuführen ist.

HR+HER2-N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS:

- Absolute Differenz -1,1% (95% CI -5,36 - 3,10)
- Anzahl der Patienten im CT-Arm = 212
- Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 218

Das Konfidenzintervall liegt nahe bei 3 %, kreuzt sich aber aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs (insgesamt N = 430) immer noch.

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
führt, und infolgedessen liegt die obere Grenze des 95 %-KI deutlich unter der 3 %-Grenze für Nichtunterlegenheit, sogar unter der 2,4 %-Grenze für Nichtunterlegenheit. Wir bitten den GBA daher respektvoll, dem Endpunkt Gesamtüberleben in der Entscheidungsfindung angemessen Rechnung zu tragen, da die verfügbaren Daten keinen klinisch relevanten Nutzen einer Chemotherapie erkennen lassen.	HR+HER2-N0 & N1 MammaPrint Low (Alter >50) für OS: • Absolute Differenz -1,6% (95% CI -4,73 - 1,47) • Anzahl der Patienten im CT-Arm = 441 • Anzahl der Patienten in der Gruppe ohne CT = 453 <i>Das Konfidenzintervall liegt weit unter 3 %, und die Nichtunterlegenheit für das OS bei postmenopausalen Frauen (Surrogat, Alter >50) wird für MammaPrint gezeigt, insgesamt N = 894</i>
Kommentar Nummer 12 - Kosteneinsparungen Im Abschnitt 4.2 der Tragenden Gründe auf Seite 22 wird auf eine Untersuchung von Lux et al. (2024) verwiesen, die zeigt, dass durch den Einsatz von Oncotype DX Kosteneinsparungen möglich sind. Prof. Lux hat ebenfalls eine Analyse für MammaPrint durchgeführt, die zu ähnlichen Ergebnissen führte und zeigte, dass die Verwendung von MammaPrint zu Kosteneinsparungen bei Frauen mit HR+HER2-N1 Erkrankung führt.	Kommentar Nummer 12 - Kosteneinsparungen In der von Lux et al. (2024) auf dem ASCO-Kongress vorgestellten Analyse zeigte sich, dass mit MammaPrint aus Sicht des Gesundheitssystems Einsparungen in Höhe von 3.766 € pro Patientin erzielt werden konnten. Unter Einbeziehung gesellschaftlicher Folgekosten ergaben sich sogar Einsparungen in Höhe von 11.815 € pro Patientin. Die Kosteneinsparungen fielen in dieser Analyse bei MammaPrint durchweg etwas höher aus, da MammaPrint Low Risk-Patientinnen ohne Chemotherapie ein höheres Überleben zeigten als Patientinnen mit Oncotype DX Low Risk. <i>Quelle [1]: Lux MP et al. Kostenfolgenmodell des MammaPrint (70-Gensignatur) und der 21-Gensignatur bei Patientinnen mit primärem HR+HER2-, N1-Brustkrebs im Frühstadium in Deutschland. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 534)</i>
Kommentar Nummer 13 - Bedeutung der Analyse der Altersgruppe >50 Im Abschnitt 4.3 der Tragenden Gründe auf Seite 22 wird vom GBA erneut bestätigt, dass bei prämenopausalen Frauen eine Suppression der Ovarialfunktion erfolgen sollte, wenn ein genomischer Test zur Entscheidung über eine Chemotherapie bei genomisch niedrigem Risiko herangezogen wird. Wir bitten den GBA daher respektvoll, bei der Entscheidung über eine mögliche Empfehlung von MammaPrint bei Patientinnen mit N1-Erkrankung die Ergebnisse für die Altersgruppe >50 Jahre angemessen zu berücksichtigen.	Kommentar Nummer 13 - Bedeutung der Analyse der Altersgruppe >50 In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse für DFS und OS den Tabellen 33 und 35 des IQWiG-Berichts entnommen. Wie zu sehen ist, verringert sich der absolute Unterschied zwischen dem Chemotherapie- und dem Nicht-Chemotherapie-Arm, wenn die Analyse auf Frauen nach der Menopause (Surrogat, Alter >50) beschränkt wird. Das Hazard Ratio, das die relative Risikoreduktion über die <u>gesamte</u> Nachbeobachtungszeit angibt, liegt durchweg nahe 1, was darauf hindeutet, dass es fast keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt.

23. April 2025

HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (all ages)					
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01
8-year Disease Free Survival	CT	85.3%	2.5%	1.06 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91
	no CT	82.8%			
8-year Overall Survival	CT	95.5%	0.6%	1.05 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89
	no CT	94.9%			
HR+HER2- 1-3 nodes, clinical high, genomic (MammaPrint) Low (>50 years)					
End Point	Allocated Treatment	8-year survival	Absolut Diff.	Hazard Ratio (HR)	IQWiG D23-01
8-year Disease Free Survival	CT	82.8%	2.1%	1.12 (no CT as ref)	Tabelle 35, p. 91
	no CT	80.7%			
8-year Overall Survival	CT	94.8%	-1.1%	1.01 (no CT as ref)	Tabelle 33, p. 89
	no CT	95.9%			

Kommentar Nummer 14 - die Priorisierung des Gesamtüberlebens gegenüber dem krankheitsfreien Überleben in der Nutzenbewertung

Eine detaillierte Analyse der Art der Erstereignisse in der MINDACT-Studie zeigt eine klinisch relevante Ungleichverteilung hinsichtlich der Art der zum krankheitsfreien Überleben (DFS) beitragenden Ereignisse – insbesondere im Hinblick darauf, ob es sich um lebensbedrohliche oder nicht-lebensbedrohliche Ereignisse handelt und ob eine Chemotherapie (CT) verabreicht wurde oder nicht.

Kommentar Nummer 14 - die Priorisierung des Gesamtüberlebens gegenüber dem krankheitsfreien Überleben in der Nutzenbewertung.

Konkret machten lebensbedrohliche Ereignisse – definiert als Fernmetastasen und Tod – einen höheren Anteil im Chemotherapie (CT)-Arm aus (50 %) im Kein-CT-Arm hingegen lediglich 40,9 %. Im Gegensatz dazu traten nicht-lebensbedrohliche Ereignisse wie lokoregionäre Rezidive und Zweitkarzinome häufiger im Kein-CT-Arm auf (59,1 %) im Vergleich zu 50 % im CT-Arm.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population >50 years old - Type of DFS event			
	Treatment decision outcome		
	ACT (N=38) N (%)	no ACT (N=44) N (%)	Total (N=82) N (%)
Type of first event			
Distant metastasis	13 (34.2)	14 (31.8)	27 (32.9)
Loco-regional recurrence	4 (10.5)	8 (18.2)	12 (14.6)
Second primary cancer	15 (39.5)	18 (40.9)	33 (40.2)
Type of second primary cancer			
Second Other hematological malignancy	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.2)
Second Other solid tumor	11 (28.9)	11 (25.0)	22 (26.8)
Second Contralateral breast cancer	3 (7.9)	7 (15.9)	10 (12.2)
Invasive BC	3 (7.9)	4 (9.1)	7 (8.5)
DCIS	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (3.7)
Death	6 (15.8)	4 (9.1)	10 (12.2)

Diese Verteilung ist klinisch relevant. Lokoregionäre Rezidive werden in der Regel effektiv durch Strahlentherapie und endokrine Therapie behandelt, nicht durch Chemotherapie. Ebenso ist die Chemotherapie nicht dafür vorgesehen, Zweitkarzinome zu verhindern – diese Rolle kommt vielmehr der langfristigen endokrinen Behandlung (ET) zu. Bemerkenswert ist, dass 7 % der DFS-Ereignisse in der Kein-CT-Gruppe auf ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) entfielen – eine nicht-invasive, nicht-lebensbedrohliche Erkrankung –, was die klinische Aussagekraft des DFS-Endpunkts zusätzlich abschwächt.

Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen legt es nahe, dass das krankheitsfreie Überleben den klinischen Nutzen der Chemotherapie überschätzen könnte, da es auch Ereignisse erfasst, die nicht lebensbedrohlich sind und durch andere Behandlungsansätze verhindert werden könnten. Dies untermauert das Argument, dass dem Gesamtüberleben (OS) als harter Endpunkt mit direktem Bezug zur Mortalität in der Bewertung des

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
	therapeutischen Nutzens der Chemotherapie größeres Gewicht beigemessen werden sollte.
Kommentar Nummer 15 - Unterschiede zwischen den Studien Wir bitten den GBA respektvoll, die Evidenz aus den Studien RxPONDER und MINDACT vergleichend zu betrachten. Auch wenn RxPONDER als größere Studie aufgrund der höheren Fallzahlen besser in das Bewertungsraster des IQWiG passt und Oncotype DX dadurch die formale Nichtunterlegenheit erreichen konnte, weist die MINDACT-Studie aus unserer Sicht ebenfalls erhebliche Stärken auf, die in der DFS-orientierten Bewertung des IQWiG bislang nicht berücksichtigt wurden. Diese Stärken der MINDACT-Studie bilden nach unserer Einschätzung eine solide Grundlage dafür, auch MammaPrint bei Patientinnen mit N1-Erkrankung für eine Erstattungsfähigkeit zu empfehlen.	Kommentar Nummer 15 - Unterschiede zwischen den Studien Die Bewertung des IQWiG basierte ausschließlich auf zwei RCTs, RxPONDER und MINDACT. Wie bereits erwähnt, ermöglichte die hohe Teilnehmerzahl in RxPONDER eine enge Konfidenzintervallbreite, wodurch Oncotype DX die Nichtunterlegenheitsprüfung nach IQWiG-Kriterien bestehen konnte. Die MINDACT-Studie hingegen war darauf ausgelegt, eine breitere Patientinnengruppe zu untersuchen – sie kombinierte Patientinnen mit nodal-negativer (N0) und nodal-positiver (N1) Erkrankung. Dementsprechend mussten Subgruppenanalysen durchgeführt werden, deren Fallzahlen nicht ausreichten, um die für die IQWiG-Bewertung erforderlichen engen Konfidenzintervalle zu erreichen. Dabei bleiben jedoch zwei wesentliche Vorteile der MINDACT-Studie gegenüber RxPONDER unberücksichtigt: 1) Längere Nachbeobachtungszeit in MINDACT (8 Jahre MINDACT vs. 5 Jahre RxPONDER) 2) MINDACT randomisierte ausschließlich klinische Hochrisikopatientinnen auf der Grundlage von MammaPrint Low Risk zu einer Chemotherapie bzw. keiner Chemotherapie, während in der Randomisierung von RxPONDER 17% ein klinisches Niedrigrisiko aufwiesen (laut IQWiG-Bericht Tabelle 26). Die Relevanz dieser beiden Vorteile ist wie folgt zu bewerten: 1) Bei einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren ist der Endpunkt "Gesamtüberleben" für die Bewertung des Nutzens der Chemotherapie wesentlich aussagekräftiger als ein Endpunkt nach 5 Jahren. Da der größte Teil des Nutzens einer Chemotherapie in den ersten 5 Jahren zu beobachten ist, bietet die 8-jährige Nachbeobachtungszeit von MINDACT eine ausreichende Nachbeobachtungszeit, um das Fehlen eines Nutzens der Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben zu belegen. MINDACT hat das Fehlen eines Nutzens der Chemotherapie beim 8-Jahres-Gesamtüberleben gezeigt, wie in den Kommentaren 3, 4 und 8 dargestellt.

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
	2) MINDACT ist die einzige Studie, die ausschließlich klinisch Hochrisiko-Patientinnen randomisiert hat – also genau die Population, für die der GBA nun über eine Erstattungsfähigkeit befindet. Trotzdem zeigt sich kein Nutzen einer Chemotherapie im Gesamtüberleben über acht Jahre hinweg wie in den Kommentaren 3, 4 und 8 dargestellt. Zur weiteren Veranschaulichung: Die 5-Jahres-DFS-Rate für die MammaPrint-Gruppe mit niedrigem Risiko für alle Altersgruppen entsprach in der Gruppe ohne Chemotherapie (91,0 %, Daten aus Kommentar 10 und Anhang 1) der 5-Jahres-iDFS-Rate, die für die Oncotype Dx-Gruppe mit niedrigem Risiko (RS 0-25) für alle Altersgruppen berichtet wurde (91,0 %, Daten aus Tabelle 36 IQWiG-Bericht, Seite 92). Obwohl MammaPrint in einer Population mit höherem klinischen Risiko getestet wurde (0 % klinisch niedrig in MINDACT, 17 % klinisch niedrig in RxPONDER) und in MINDACT der umfassendere DFS-Endpunkt verwendet wurde, der mehr Ereignisse (DCIS) umfasst als das in RxPONDER verwendete iDFS, wurde in allen Gruppen eine gleich gute 5-Jahres-Prognose beobachtet - ein Beweis für MammaPrints Fähigkeit, Patienten mit ähnlich günstigen Ergebnissen trotz unterschiedlichem Ausgangsrisiko zu identifizieren. <i>Quelle [2]: Tolaney SM et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0 J Clin Oncol. 2021 May 18;39(24):2720–2731. doi: 10.1200/JCO.20.03613</i>
Kommentar Nummer 16 - Arztbrief (MINDACT) Zur Untermauerung der Ergebnisse der MINDACT-Studie und der damit verbundenen Möglichkeit zur Reduktion der Chemotherapie auf Grundlage von MammaPrint haben wir die internationale Studienleiterin (Prof. Dr. Martine Piccart) sowie die deutsche nationale Studienleiterin (Prof. Dr. Ulrike Nitz) um ihre fachliche Einschätzung gebeten. Wir gehen davon aus, dass das vorgelegte Schreiben dieser angesehenen Experten das Vertrauen in den nachgewiesenen Wert von MammaPrint für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung stärken wird.	Kommentar Nummer 16 - Arztbrief (MINDACT) Das Schreiben von Prof. Dr. Martine Piccart und Prof. Dr. Ulrike Nitz unterstützt die Position von Agendia bezüglich des fehlenden Chemotherapie-Nutzens für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung mit MammaPrint Low Risk und der Bedeutung des Endpunkts Gesamtüberleben. Das Schreiben wurde dem GBA von Agendia als Anhang (Anhang 3) zur Stellungnahme von Agendia übermittelt. Wir hoffen, dass diese Art der Weitergabe des Schreibens vom GBA im Rahmen der Stellungnahmefrist akzeptiert wird.

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
Kommentar Nummer 17 - Arztbrief (BIG) Zur weiteren Untermauerung der Ergebnisse der MINDACT-Studie und der durch MammaPrint unterstützten Deeskalation der Chemotherapie haben wir auch den Präsidenten der Breast International Group (BIG) gegen Brustkrebs – Prof. Dr. Hans Wildiers – um seine Einschätzung gebeten. Dies ist insofern besonders relevant, als die MINDACT-Studie eine gemeinsame Studie von EORTC und BIG war. Wir gehen davon aus, dass das vorgelegte Schreiben dieses geschätzten Experten Vertrauen in den nachgewiesenen Wert von MammaPrint für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung schaffen wird.	Kommentar Nummer 17 - Arztbrief (BIG) Das Schreiben von Prof. Dr. Hans Wildiers unterstreicht die Position von Agendia bezüglich des fehlenden Chemotherapie-Nutzens für postmenopausale Frauen (>50 Jahre) mit HR+/HER2-/LN+ Erkrankung mit MammaPrint Low Risk und die Bedeutung des Endpunkts Gesamtüberleben. Das Schreiben wurde dem GBA von Agendia als Anhang (Anhang 4) zur Stellungnahme von Agendia übermittelt. Wir hoffen, dass diese Art der Weitergabe des Schreibens vom GBA im Rahmen der Stellungnahmefrist akzeptiert wird.
Kommentar Nummer 18 - Stellungnahme der Autoren TAILORx, MINDACT und RxPONDER Die vom GBA gezogene Schlussfolgerung auf Grundlage der einseitigen Analyse durch das IQWiG weicht von der Einschätzung der leitenden Studienautoren der drei maßgeblichen randomisierten Studien – MINDACT, TAILORx und RxPONDER – ab. Diese kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX in der Lage sind, eine sichere Deeskalation der Chemotherapie bei postmenopausalen Frauen mit bis zu drei positiven Lymphknoten zu unterstützen. Wir bitten den GBA daher respektvoll, in seiner Entscheidungsfindung auch die Perspektive jener medizinischen Fachpersonen zu berücksichtigen, die direkt an der Planung und Durchführung der drei genannten randomisierten kontrollierten Studien beteiligt waren.	Kommentar Nummer 18 - Stellungnahme der Autoren TAILORx, MINDACT und RxPONDER Wie in einem gemeinsamen Editorial der Studienleiter von MINDACT (Dr. Piccart), RxPONDER (Dr. Kalinsky) und TAILORx (Dr. Sparano) zusammengefasst wurde: <i>" Eine sichere Einsparung von Chemotherapie wurde – über drei große prospektive, auf Präzisionsmedizin basierende klinische Studien hinweg – für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, hohem klinischen Risiko (bis zu drei positive Lymphknoten) und niedrigem genomischen Risiko nachgewiesen, belegt durch einen Oncotype DX Recurrence Score <26 oder eine ‚Low Risk‘ MammaPrint-Signatur."</i> Quelle [3]: <u>Piccart MJ</u>, <u>Kalinsky K</u>, Gray R, Barlow E, Poncet C, Cardoso F, Winer E, <u>Sparano J</u>. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. <i>Leitartikel Annals of Oncology</i> https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.804
Kommentar Nummer 19 - Erstattungsentscheidungen in Nachbarländern Zur weiteren Orientierung: Im Jahr 2023 wurde MammaPrint in zwei europäischen Nachbarländern auf Basis der MINDACT-Daten positiv für die Erstattung bewertet. In beiden Fällen war die Randomisierung „Chemotherapie vs. keine	Kommentar Nummer 19 - Erstattungsentscheidungen in Nachbarländern Belgien: Nach einem erfolgreichen Pilotprogramm werden MammaPrint und Oncotype DX in Belgien ab dem 1. Januar 2023 dauerhaft erstattet, und es besteht Zugang zu beiden Tests für Frauen nach der Menopause mit

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
Chemotherapie“ – insbesondere die Analyse des absoluten Nutzens und der relativen Risikoreduktion (bzw. deren Ausbleiben) mit Fokus auf das Gesamtüberleben – ausschlaggebend für die positive Erstattungsentscheidung.	HR+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. (Link, [4]) Die Niederlande: Angekündigt am 30. Oktober 2023, mit rückwirkender Wirkung seit dem 28. Juni 2022 in den Niederlanden. Damit besteht Zugang für MammaPrint und Oncotype DX für Frauen nach der Menopause mit HR+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. (Link, [5])
Kommentar Nummer 20 - AGO Leitlinien Die Schlussfolgerung des GBA, die auf der einseitigen Analyse des IQWiG basiert, weicht auch von den Empfehlungen der deutschen AGO-Leitlinien ab. Diese sprechen sowohl für MammaPrint als auch für Oncotype DX eine gleichwertige Empfehlung mit identischer Evidenzstufe zur sicheren Deeskalation der Chemotherapie bei Frauen mit bis zu drei positiven Lymphknoten aus. Wir bitten den GBA daher respektvoll, auch die in den deutschen Fachgesellschaften vertretene ärztliche Perspektive in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.	Kommentar Nummer 20 - AGO Leitlinien Wie in der abgebildeten Übersicht aus den AGO-Leitlinien zu prognostischen und prädiktiven Faktoren (Version 2024.1D) zu erkennen ist, werden sowohl MammaPrint als auch Oncotype DX mit derselben Evidenzstufe und demselben Empfehlungsgrad sowohl für Patientinnen mit nodal-negativer als auch nodal-positiver Erkrankung empfohlen [6]. MammaPrint: • Evidenzgrad 1B • Grad A • AGO + Oncotype DX: • Evidenzgrad 1B • Grad A • AGO +
Kommentar Nummer 21 - Zusammenfassender Kommentar Zusammenfassend ist Agendia nicht mit dem aktuellen Beschlussentwurf des GBA einverstanden, der MammaPrint derzeit nicht für den Einsatz bei Frauen mit frühem Brustkrebs und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten empfiehlt. Agendia ist der festen Überzeugung, dass MammaPrint für diese Patientinnengruppe empfohlen werden sollte und dass die vorliegenden Daten diese Empfehlung eindeutig stützen. Die vollständige Stellungnahme von Agendia zielt auf den Änderungsvorschlag ab, dass in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) die Nummer 30 "Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung" MammaPrint in § 2 Absatz	Kommentar Nummer 21 - Zusammenfassender Kommentar Wir sind der Meinung, dass der IQWiG-Bericht einen einzelnen Datenpunkt überbewertet hat, obwohl zahlreiche weitere Daten gemeinsam darauf hindeuten, dass kein klinisch bedeutsamer Nutzen einer Chemotherapie besteht. Dies zeigt sich insbesondere daran, dass in den Tragenden Gründen keinerlei Bezug genommen wird auf: 1) Alle Beobachtungen in der HR+HER2-N1-Gruppe in MINDACT bezüglich eines minimalen Chemotherapie-Nutzens sind statistisch nicht signifikant. 2) Der DFS-Unterschied ist zu allen anderen Zeitpunkten durchgängig geringer als zu dem 8-Jahres-Zeitpunkt, der ausschließlich vom IQWiG bewertet wird. 3) Das Hazard Ratio für das DFS beträgt fast 1 (HR: 1,06), was bedeutet, dass es über die gesamte

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)	
23. April 2025	
2 als einer der Tests aufgenommen wird, die bei Patientinnen nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom eingesetzt werden können. Die verschiedenen Aspekte unserer Argumentation wurden in den vorherigen Kommentaren im Einzelnen dargelegt und belegen diesen Änderungsvorschlag eindeutig.	Nachbeobachtungszeit keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gibt. 4) Der geringe Unterschied im DFS führt nicht zu einem Vorteil beim Gesamtüberleben (OS), dem wohl wichtigeren Endpunkt zur Bestimmung des Chemotherapienutzens 5) Der geringe Unterschied, der in allen Altersgruppen beobachtet wurde, wird noch geringer, wenn man sich auf die Untergruppe der Postmenopausalen (Surrogat, Alter >50) konzentriert. All diese Punkte wurden in den vorangegangenen Kommentaren ausführlich dargestellt.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Agendia N.V. (Hersteller MammaPrint)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im II. Quartal 2025 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Website-Links:

1. Lux MP et al. Cost consequence model of the MammaPrint (70-gene signature) and 21-gene signature in patients with primary HR+HER2-, N1 early-stage breast cancer in Germany. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 534): <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/238959>
2. Tolaney SM et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0 J Clin Oncol. 2021 May 18;39(24):2720–2731. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10166345/>
3. **Piccart MJ, Kalinsky K**, Gray R, Barlow E, Poncet C, Cardoso F, Winer E, **Sparano J**. Gene expression signatures for tailoring adjuvant chemotherapy of luminal breast cancer: stronger evidence, greater trust. Leitartikel Annals of Oncology <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.804>
4. **RIZIV, België**: <https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen-en-diensten/laboratoria/terugbetaling-genexpressieprofilering-gep-bij-vroegstadium-borstkanker>
5. **Zorginstituut Nederland, Die Nederlande**:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2023/10/24/standpunt---mammaprint-en-oncotype-dx-vergoede-zorg-voor-bepaalde-groep-vrouwen>
6. **AGO Prognostische und prädiktive Faktoren**: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf

Betreff: Anhang 1 - MINDACT Daten

Sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei übermittle ich hochauflösende Tabellen und Abbildungen aus der MINDACT-Studie. Alle Analysen wurden durch einen Statistiker der EORTC- erstellt.

Im Folgenden finden Sie die Daten für die HR+HER2-Patienten mit nodal-positiver Erkrankung, sowohl für alle Altersgruppen als auch für die auf über 50-Jährige beschränkte Subgruppe. Angegeben sind die Daten zu DFS (krankheitsfreiem Überleben) und OS (Gesamtüberleben) im Chemotherapie- bzw. Nicht-Chemotherapie-Arm, einschließlich der absoluten Unterschiede nach 5 und 8 Jahren sowie der Hazard Ratio über den gesamten Beobachtungszeitraum.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	At 5 years		At 8 years		Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^{Cox}	
				Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)	Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)		
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	1.7 (-2.55-6.04)	85.3 (80.6-88.9%)	2.5 (-3.44-8.49)	Reference	0.95 (0.65-1.37)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)		82.8 (78.0-86.6%)		1.06 (0.73-1.53)	Reference
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	-0.4 (-2.27-1.48)	95.5 (92.4-97.4%)	0.6 (-2.91-4.04)	Reference	0.95 (0.50-1.79)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)		94.9 (91.7-96.9%)		1.05 (0.56-1.99)	Reference

^{KM}Kaplan-Meier method; ^{Cox}Cox model
 Source: FAR v2.0 page 175

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ >50 years population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	At 5 years		At 8 years		Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^{Cox}	
				Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)	Survival Estimates % (95% CI) ^{KM}	Absolute difference percentage point (95%CI)		
DFS	ACT	212	38	93.0 (88.4-95.8%)	3.0 (-2.40-8.41)	82.8 (76.5-87.5%)	2.1 (-5.71-9.88)	Reference	0.89 (0.58-1.37)
	no ACT	218	44	90.0 (85.0-93.3%)		80.7 (74.4-85.6%)		1.12 (0.73-1.73)	Reference
OS	ACT	212	12	97.5 (94.1-99.0%)	-0.6 (-3.45-2.27)	94.8 (90.5-97.2%)	-1.1 (-5.36-3.10)	Reference	0.99 (0.45-2.18)
	no ACT	218	13	98.1 (95.0-99.3%)		95.9 (91.9-97.9%)		1.01 (0.46-2.21)	Reference

^{KM}Kaplan-Meier method; ^{Cox}Cox model
 Source: Post hoc analysis

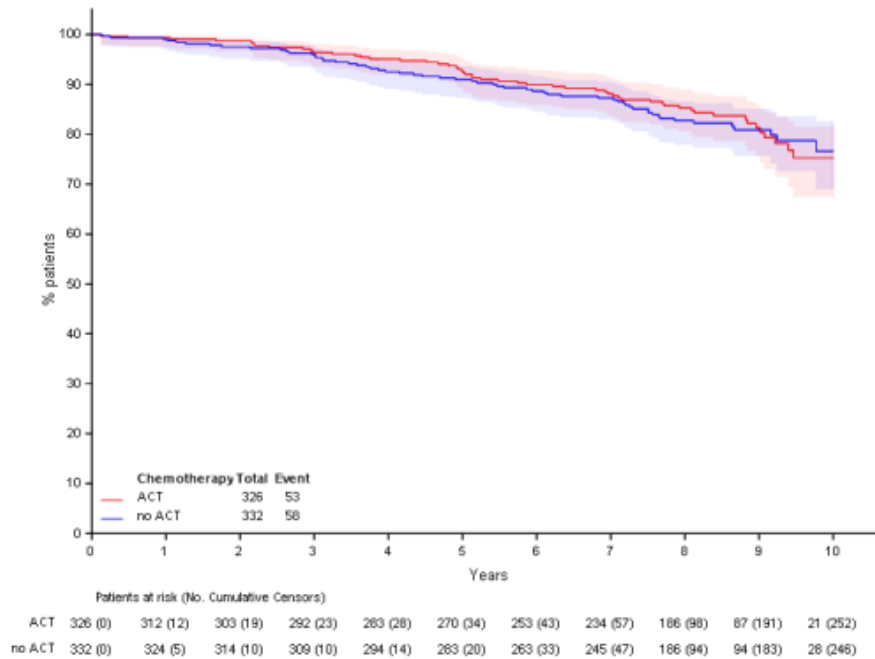
In der nächsten Tabelle finden Sie die absoluten Unterschiede in den Jahren 5, 6, 7, 8, 9 und 10 zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie innerhalb der Subgruppe HR+/HER2-, N+, klinisch hoch, genomisch niedrig (alle Altersgruppen). Diese Analyse wurde dem IQWiG in einem separaten Schreiben am 14. August 2024 im Anschluss an die wissenschaftliche Diskussion, die Anfang August 2024 stattfand, vorgelegt.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population										
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM}	Survival estimates (95%CI) ^{KM}	Survival estimates (95%CI) ^{KM}	Survival estimates (95%CI) ^{KM}	Survival estimates (95%CI) ^{KM}	Survival estimates (95%CI) ^{KM}	Survival estimates (95%CI) ^{KM}
				At 5 years	At 6 years	At 7 years	At 8 years	Ay 9 years	At 10 years	
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)	
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)	
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)	
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)	
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)	
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)	

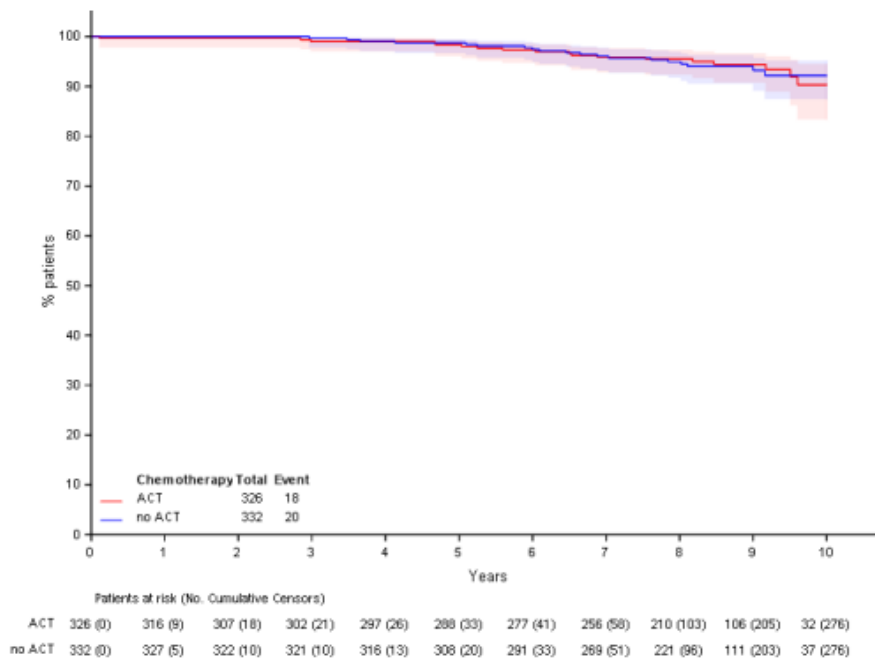
^{KM}Kaplan-Meier method

Nachfolgend finden Sie die Kaplan-Meier-Kurven zu DFS und OS für die genannte Subgruppe (HR+HER2- N+ klinisch hoch, genomisch niedrig, alle Altersgruppen) für die Gruppen Chemotherapie und keine Chemotherapie.

DFS



OS



Mit freundlichen Grüßen,

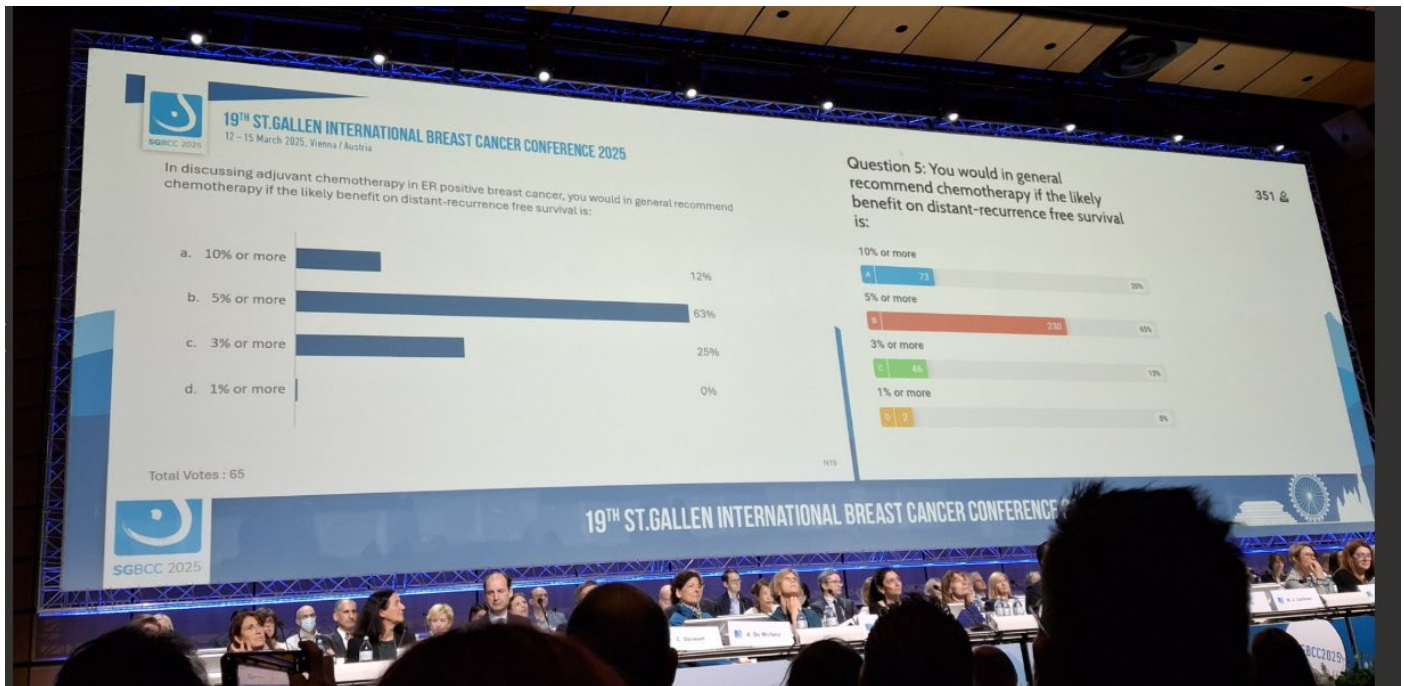
Jelle Klinkhamer
 Market Access Manager Europe
 Agendia N.V.

23 April 2025

Betreff: Anhang 2 - St Gallen Abstimmung

Sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei übermittele ich ein hochauflösendes Bild der Abstimmung des St. Gallen Konsensuspanels zur Frage, welcher minimale Nutzen erforderlich ist, damit eine Chemotherapie als klinisch relevant angesehen wird.



Mit freundlichen Grüßen,

Jelle Klinkhamer
 Market Access Manager Europe
 Agendia N.V.

April 15, 2025

Re: MVV-RL Amendment to the Directive - Biomarker-based tests in primary breast cancer

Dear Prof. Hecken, dear GBA committee,

My name is Martine Piccart, and I am writing to the GBA in my capacity as the principal investigator of the MINDACT trial. I represent the MINDACT collaborative group, consisting of 112 institutions across 9 European countries, including 20 German institutions. My co-signee, Prof. Ulrike Nitz, German national PI of the MINDACT trial, and I are not aligned with the conclusions reached by the IQWiG in D23-01 about MammaPrint for patients with node-positive disease who are post-menopausal (surrogate, aged >50) and would like to express this by letter to the GBA. We are concerned about the patient access landscape for MammaPrint in Germany based on the recommendations of IQWiG. With this letter I intend to clarify how the results of the MINDACT trial are interpreted by medical professionals directly involved with the MINDACT trial, specifically focusing on patients with HR+HER2- invasive early-stage breast cancer, involving one to three affected lymph nodes. It is our hope that this clarification will be of value for your final recommendation.

In an earlier letter we have addressed to IQWiG, we had emphasized that the endpoint “Disease Free Survival” (DFS) is not the most critical endpoint to evaluate. Rather, endpoints that evaluate life-threatening events are relevant for the assessment (Distant Metastasis Free Survival [DMFS] and Distant Distant Metastasis Free Interval [DMFI]). Furthermore, when available Overall Survival (OS) is an important end point, which is available in MINDACT. Despite this, the recommendation of IQWiG seems to be solely based on the DFS endpoint.

For us as MINDACT investigators, it is very clear for the MINDACT data provided in the below table that MammaPrint Low Risk patients with 1 to 3 positive lymph nodes, especially if post-menopausal (surrogate >50 population), derive no clinically relevant benefit of chemotherapy, as attested by the neglectable benefit in DMFS and DMFI (0.2% at 8-years) and the negative 1.1% chemotherapy benefit on 8-year overall survival.

Endpoint	Allocated treatment	ITT C-high/G-low HR+/HER2- LN+ all ages Population				ITT C-high/G-low HR+/HER2- LN+ >50 Population			
		N	Event	8-year		N	Event	8-year	
				Survival estimate	Absolute Diff.			Survival estimate	Absolute Diff.
DMFS	ACT	326	29	91.2 (87.2-94.0%)	1.3 (-3.46-6.12)	212	19	90.4 (85.1-93.8%)	0.2 (-5.79-6.25)
	No ACT	332	36	89.9 (85.8-92.8%)		218	24	90.1 (84.9-93.6%)	
DMFI	ACT	326	25	92.3 (88.5-94.8%)	1.4 (-3.18-5.90)	212	17	91.4 (86.3-94.7%)	0.2 (-5.48-5.93)
	No ACT	332	31	90.9 (87.0-93.7%)		218	20	91.2 (86.2-94.4%)	
DFS	ACT	326	53	85.3 (80.6-88.9%)	2.5 (-3.44-8.49)	212	38	82.8 (76.5-87.5%)	2.1 (-5.71-9.88)
	No ACT	332	58	82.8 (78.0-86.6%)		218	44	80.7 (74.4-85.6%)	
OS	ACT	326	18	95.5 (92.4-97.4%)	0.6 (-2.91-4.04)	212	12	94.8 (90.5-97.2%)	-1.1 (-5.36-3.10)
	No ACT	332	20	94.9 (91.7-96.9%)		218	13	95.9 (91.9-97.9%)	

Source: Piccart et al. Lancet Oncol 2021 Table S12 & Full Analysis Report v2.0 - prepared by Coralie Poncet, Senior Statistician EORTC - Data mostly in accordance to IQWiG data request on December 2nd, 2023.

We understand that the absolute difference confidence intervals cross the non-inferiority boundary set by IQWiG, but at the same time we are struggling to understand why there is no attention to the statistical caveats of unplanned subgroup analyses. We believe it is unjustified to expect small confidence intervals from these subgroup analyses to meet the very standardized assessment of IQWiG that has been performed. We would like to repeat that while we understand the necessity of subgroup analyses to assess specific groups, assessors, including the GBA, should also realize that a rigid interpretation of these results would make meaningful conclusions impossible. This approach overlooks the nuances and complexities inherent in subgroup analyses, ultimately undermining the clinical validity of MammaPrint.

During the IQWiG assessment process, the EORTC has performed an additional analysis to display the absolute difference between the chemotherapy and no chemotherapy arm at different time points (i.e. 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, and 10-years). This to provide further insight by the actual point estimates that the Kaplan Meier curves (as displayed in the appendix) are overlapping and cross. It is our understanding that the data presented in the table on the next page did not result in a different interpretation of the data by IQWiG — a conclusion we find difficult to understand.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)

^{KM}Kaplan-Meier method

To us, this data makes it clear that there is no evidence that the minimal differences observed at the different time points are statistically real, and can therefore be disregarded, especially in view of the short- and long-term side effects of chemotherapy. After all, the absolute DFS difference is lower in all other years than on the 8-year point, and the OS difference is negative in four out of six reported time points.

We sincerely appreciate the thorough evaluation of MammaPrint. However, we would like to emphasize the importance of also considering the Overall Survival endpoint alongside the fact that MammaPrint is intended as a treatment planning tool that is inherently used within a shared decision-making process. The observed benefit of chemotherapy in women with HR+/HER2- N1 breast cancer who are MammaPrint Low Risk is minimal, particularly among postmenopausal women where it is absent (surrogate: age >50).

Given the longstanding European development of MammaPrint, together with the evidence and rationale provided in this letter and the strength of the MINDACT study, we hope this information will be helpful in informing the recommendation process.

I'm grateful for your time and consideration of these reflections as part of your evaluation.

Respectfully,



Martine Piccart, MD, PhD, Professor
Institut Jules Bordet – Belgium

Co-signed by

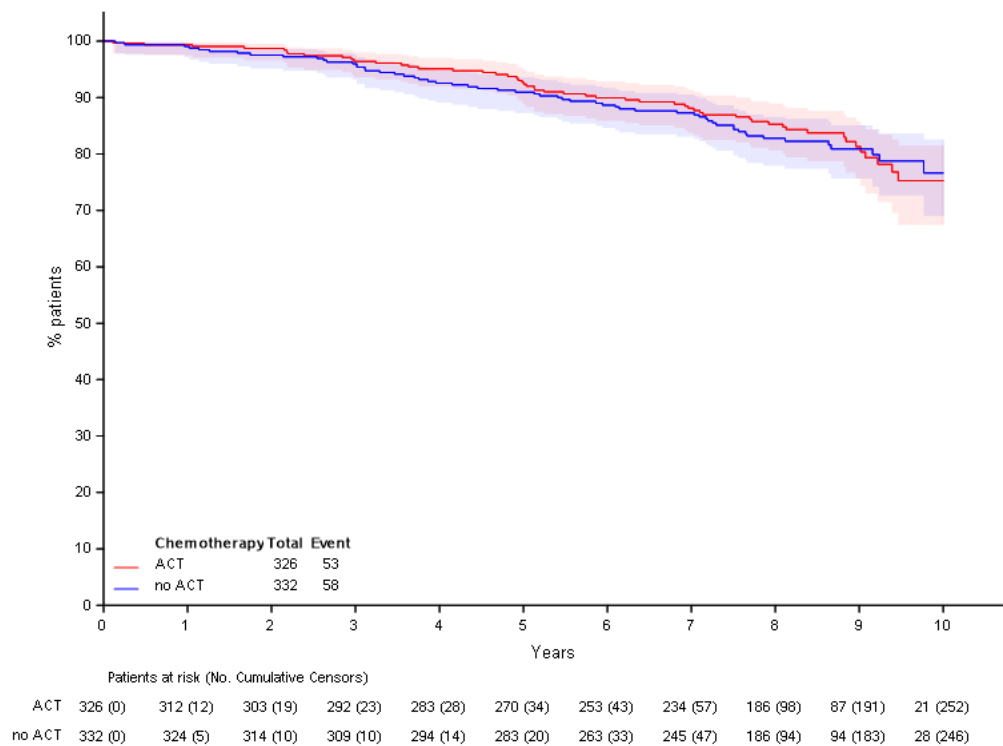
Ulrike Nitz, MD, PhD, Professor
Brustzentrum Niederrhein – Germany

DocuSigned by:

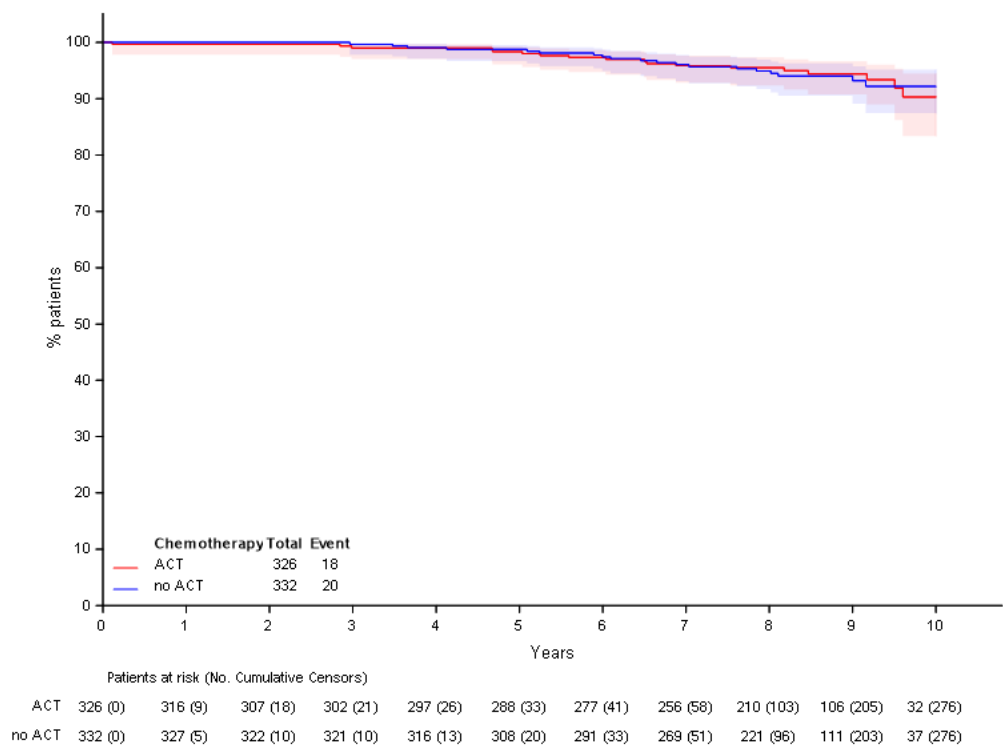
84140592A5284D3...

Appendix

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population - DFS



ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population - OS



Anhang 3b: Übersetzung des Schreibens von Prof. Martine Piccart and Prof. Ulrike Nitz

Da das Schreiben in Anhang 3a in englischer Sprache verfasst ist, stellt Agendia nachfolgend eine sinngemäße deutsche Übersetzung des Inhalts zur Verfügung. Da das Verfahren in deutscher Sprache geführt wird, möchten wir diese Übersetzung bereitstellen, weisen jedoch ausdrücklich auf die englische Originalfassung hin, um den vollständigen Inhalt und die von den Autorinnen beabsichtigten Nuancen korrekt zu erfassen. Die nachfolgende deutsche Übersetzung wurde durch Agendia erstellt und spiegelt unter Umständen nicht alle Feinheiten des Originals exakt wieder.

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, GBA Committee,

Mein Name ist Martine Piccart. Ich schreibe Ihnen in meiner Funktion als Studienleiterin der MINDACT-Studie im Namen der MINDACT-Verbundgruppe, die aus 112 Einrichtungen in 9 europäischen Ländern besteht, darunter 20 Zentren in Deutschland. Meine Mitunterzeichnerin, Prof. Ulrike Nitz, deutsche Studienleiterin der MINDACT-Studie, und ich sind nicht einverstanden mit den Schlussfolgerungen, die das IQWiG in D23-01 zu MammaPrint für Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung, die postmenopausal (Surrogat, Alter >50) sind, gezogen hat, und möchten dies in einem Brief an den GBA zum Ausdruck bringen. Wir sind besorgt über die Auswirkungen der IQWiG-Empfehlung auf den Zugang deutscher Patientinnen zu MammaPrint. Mit diesem Schreiben möchte ich verdeutlichen, wie die Ergebnisse der MINDACT-Studie von den direkt an der MINDACT-Studie beteiligten Ärzten interpretiert werden, insbesondere im Hinblick auf Patientinnen mit HR+HER2- invasivem Brustkrebs im Frühstadium mit ein bis drei befallenen Lymphknoten. Wir hoffen, dass diese Perspektive für Ihre endgültige Empfehlung von Nutzen sein wird.

In einem früheren Schreiben an das IQWiG hatten wir bereits betont, dass der Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ (Disease Free Survival, DFS) nicht der wichtigste zu bewertende Endpunkt ist. Vielmehr sind Endpunkte, die lebensbedrohliche Ereignisse bewerten, für die Bewertung relevant (Fernmetastasen-freies Überleben [DMFS] und Fernmetastasen-freies Intervall [DMFI]). Darüber hinaus ist, sofern verfügbar, das Gesamtüberleben (OS) ein wichtiger Endpunkt, der in MINDACT verfügbar ist. Trotzdem scheint sich die Empfehlung des IQWiG ausschließlich auf den Endpunkt DFS zu stützen.

Für uns als MINDACT-Prüfer ist aus den in der nachstehenden Tabelle aufgeführten MINDACT-Daten klar ersichtlich, dass MammaPrint-Low-Risk-Patientinnen mit 1 bis 3 positiven Lymphknoten, insbesondere wenn sie postmenopausal sind (Surrogatpopulation >50), keinen klinisch relevanten Nutzen aus der Chemotherapie ziehen, wie der vernachlässigbare Nutzen beim DMFS und DMFI (0,2 % nach 8 Jahren) und der negative Chemotherapie-Nutzen von 1,1 % beim 8-Jahres-Gesamtüberleben belegen.

		ITT C-high/G-low HR+/HER2- LN+ all ages Population				ITT C-high/G-low HR+/HER2- LN+ ≥50 Population			
Endpoint	Allocated treatment	N	Event	8-year		N	Event	8-year	
				Survival estimate	Absolute Diff.			Survival estimate	Absolute Diff.
DMFS	ACT	326	29	91.2 (87.2-94.0%)	1.3 (-3.46-6.12)	212	19	90.4 (85.1-93.8%)	0.2 (-5.79-6.25)
	No ACT	332	36	89.9 (85.8-92.8%)		218	24	90.1 (84.9-93.6%)	
DMFI	ACT	326	25	92.3 (88.5-94.8%)	1.4 (-3.18-5.90)	212	17	91.4 (86.3-94.7%)	0.2 (-5.48-5.93)
	No ACT	332	31	90.9 (87.0-93.7%)		218	20	91.2 (86.2-94.4%)	
DFS	ACT	326	53	85.3 (80.6-88.9%)	2.5 (-3.44-8.49)	212	38	82.8 (76.5-87.5%)	2.1 (-5.71-9.88)
	No ACT	332	58	82.8 (78.0-86.6%)		218	44	80.7 (74.4-85.6%)	
OS	ACT	326	18	95.5 (92.4-97.4%)	0.6 (-2.91-4.04)	212	12	94.8 (90.5-97.2%)	-1.1 (-5.36-3.10)
	No ACT	332	20	94.9 (91.7-96.9%)		218	13	95.9 (91.9-97.9%)	

Source: Piccart et al. Lancet Oncol 2021 Table S12 & Full Analysis Report v2.0 - prepared by Coralie Poncet, Senior Statistician EORTC - Data mostly in accordance to IQWiG data request on December 2nd, 2023.

Wir erkennen an, dass die Konfidenzintervalle der absoluten Differenz die vom IQWiG festgelegte Grenze der Nicht-Unterlegenheit überschreiten. Gleichzeitig ist es aus unserer Sicht jedoch schwer nachvollziehbar, weshalb statistische Vorbehalte gegenüber ungeplanten Subgruppenanalysen vom IQWiG unberücksichtigt bleiben. Aus unserer Sicht ist es nicht gerechtfertigt, von diesen Subgruppenanalysen Konfidenzintervalle zu erwarten, die den sehr strengen und standardisierten Anforderungen des IQWiG entsprechen. Wir möchten noch einmal wiederholen, dass wir zwar die Notwendigkeit von Subgruppenanalysen zur Bewertung bestimmter Gruppen verstehen, die Bewerter, einschließlich des GBA, jedoch auch erkennen sollten, dass eine starre Interpretation dieser Ergebnisse sinnvolle Schlussfolgerungen unmöglich machen würde. Dieser Ansatz übersieht die Nuancen und die Komplexität, die Subgruppenanalysen inhärent sind, nicht ausreichend und untergräbt letztlich die klinische Validität von MammaPrint.

Im Rahmen des IQWiG-Bewertungsverfahrens wurde vom EORTC eine zusätzliche Analyse durchgeführt, um den absoluten Unterschied zwischen dem Chemotherapie- und dem Nicht-Chemotherapie-Arm zu verschiedenen Zeitpunkten (d. h. nach 5, 6, 7, 8, 9 und 10 Jahren) darzustellen. Dies soll einen weiteren Einblick in die tatsächlichen Punktschätzungen geben, die die Kaplan-Meier-Kurven (wie im Anhang dargestellt) überschneiden und kreuzen. Nach unserem Verständnis haben die in der Tabelle auf der nächsten Seite dargestellten Daten nicht zu einer anderen Interpretation der Daten durch das IQWiG geführt - eine Schlussfolgerung, die wir nur schwer nachvollziehen können.

ITT cH/gL HR+/HER2- LN+ population									
Endpoint	Allocated treatment	Total	Event	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 5 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 6 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 7 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 8 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 9 years	Survival estimates (95%CI) ^{KM} At 10 years
DFS	ACT	326	53	92.7 (89.1-95.1%)	89.9 (85.9-92.9%)	88.1 (83.8-91.3%)	85.3 (80.6-88.9%)	81.3 (75.6-85.8%)	75.3 (67.4-81.5%)
	no ACT	332	58	91.0 (87.3-93.6%)	88.7 (84.6-91.7%)	87.3 (83.1-90.5%)	82.8 (78.0-86.6%)	80.9 (75.7-85.1%)	76.6 (69.1-82.6%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			1.7 (-2.55;6.04)	1.3 (-3.62;6.16)	0.8 (-4.43;6.03)	2.5 (-3.44;8.49)	0.4 (-6.52;7.31)	-1.3 (-11.03;8.36)
OS	ACT	326	18	98.4 (96.1-99.3%)	97.3 (94.7-98.7%)	95.9 (92.9-97.6%)	95.5 (92.4-97.4%)	94.4 (90.8-96.6%)	90.3 (83.4-94.5%)
	no ACT	332	20	98.8 (96.7-99.5%)	97.4 (94.9-98.7%)	96.1 (93.2-97.7%)	94.9 (91.7-96.9%)	93.2 (89.1-95.8%)	92.2 (87.5-95.2%)
	Absolute difference percentage point (95%CI)			-0.4 (-2.27 ;1.48)	-0.1 (-2.65 ;2.42)	-0.2 (-3.33 ;2.99)	0.6 (-2.91 ;4.04)	1.2 (-3.04 ;5.48)	-1.9 (-8.37 ;4.66)

^{KM}Kaplan-Meier method

Für uns belegen diese Daten eindeutig, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass die zu den verschiedenen Zeitpunkten beobachteten minimalen Unterschiede statistisch signifikant sind und daher vernachlässigt werden können, insbesondere im Hinblick auf die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie. Schließlich ist der absolute DFS-Unterschied in allen anderen Jahren geringer als zum 8-Jahres-Zeitpunkt, und der OS-Unterschied ist in vier von sechs berichteten Zeitpunkten negativ.

Wir bedanken uns aufrichtig für die gründliche Auswertung von MammaPrint. Wir möchten jedoch betonen, wie wichtig es ist, neben der Tatsache, dass MammaPrint als Instrument zur Behandlungsplanung gedacht ist, das im Rahmen eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses eingesetzt wird, auch den Endpunkt Gesamtüberleben zu berücksichtigen. Der beobachtete Nutzen einer Chemotherapie bei Frauen mit HR+/HER2- N1-Brustkrebs, die MammaPrint Low Risk sind, ist minimal, insbesondere bei postmenopausalen Frauen, bei denen er nicht vorhanden ist (Surrogat: Alter >50).

In Anbetracht der langjährigen europäischen Entwicklung von MammaPrint, der in diesem Schreiben dargelegten Evidenz und Begründung sowie der Stärke der MINDACT-Studie hoffen wir, dass diese Informationen für den Empfehlungsprozess nützlich sein werden.

Ich danke Ihnen für Ihre Zeit und die Berücksichtigung dieser Überlegungen im Rahmen Ihrer Überprüfung.

Mit freundlichen Grüßen,

Martine Piccart, MD, PhD, Professor
Institut Jules Bordet – Belgium

Ulrike Nitz, MD, PhD, Professor
Brustzentrum Niederrhein – Germany



**G-BA Committee
Prof. Josef Hecken**

Contact

Prof. Dr. H. Wildiers
Hans.Wildiers@uzleuven.be
tel. +32 16 34 69 03
fax +32 16 34 69 01

Leuven, 17 april 2025

Subject: Re: MVV-RL Amendment to the Directive - Biomarker-based tests in primary breast cancer

Dear Prof. Hecken,
Dear GBA committee,

My name is Hans Wildiers, I am a Medical Oncologist at the University Hospitals Leuven in Belgium, chair of the breast center in Leuven, and President of BIG against breast cancer. I am writing to the GBA committee in my personal capacity to share my perspective on the MINDACT trial, an EORTC & BIG trial (EORTC 10041/BIG 03-04). There have been recent questions about the use of MammaPrint in women with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer with 1 to 3 positive lymph nodes. More specifically, it was questioned if MammaPrint has the ability to identify those unlikely to benefit meaningfully from chemotherapy in the MINDACT subgroup of patients with positive lymph nodes.

MammaPrint has demonstrated its value in the MINDACT trial, as has been recognized by several guidelines (ESMO, St-Gallen, ASCO, NCCN). With regards to the node positive subgroup, the 8-year overall survival data show only a minimal non-significant difference between the chemotherapy and no-chemotherapy groups (0.6% difference), underscoring the limited or absent benefit of chemotherapy in this population. This is even more negligible in the >50 group that served as a surrogate for post-menopausal status where the difference between the chemotherapy arm and no chemotherapy arm was -1.1%.

In my view, 8-year overall survival data, which is an adequate time point as chemotherapy benefit is mostly observed in the first 5 years after treatment, should take precedence in assessments over surrogate, disease-specific outcomes. Ultimately, the small, non-significant differences seen in MINDACT for these surrogate endpoints did not translate into an overall survival benefit, which remains the primary goal of curative treatment.

It is my understanding that your current deliberations currently focus on such a surrogate outcome. Hereby, I would like to underwrite the importance of Overall Survival in your benefit assessment of MammaPrint.

Thank you for your consideration of my professional opinion as part of your ongoing assessment.

Yours faithfully,

Hans Wildiers, MD, PhD, Professor

Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Belgium
Coordinator of the Multidisciplinary Breast Centre, University Hospitals Leuven, Belgium
Past president of SIOG, the international society of geriatric oncology.
Department of Oncology, KU Leuven, Belgium

campus Gasthuisberg
Herestraat 49
B - 3000 Leuven
Tel. consultation
+32 16 34 66 70

Anhang 4b: Übersetzung des Schreibens von Prof. Hans Wildiers

Da das Schreiben in Anhang 4a in englischer Sprache verfasst ist, stellt Agendia nachfolgend eine sinngemäße deutsche Übersetzung des Inhalts zur Verfügung. Da das Verfahren in deutscher Sprache geführt wird, stellen wir diese deutsche Übersetzung zur Verfügung, möchten jedoch gleichzeitig auf die englische Version des Briefes verweisen, um den tatsächlichen Inhalt und die beabsichtigten Nuancen des Arztbriefes korrekt zu erfassen. Die nachfolgende deutsche Übersetzung wurde durch Agendia erstellt und gibt möglicherweise nicht alle Feinheiten des Originals wieder.

Sehr geehrter Herr Prof. Hecken, GBA Committee,

Mein Name ist Hans Wildiers. Ich bin medizinischer Onkologe an den Universitätskliniken Leuven in Belgien, Leiter des dortigen Brustzentrums sowie Präsident von BIG (Breast International Group) gegen Brustkrebs. Ich wende mich in persönlicher Funktion an Sie, um meine Sichtweise der MINDACT-Studie, einer Studie (EORTC 10041/BIG 03-04), einer Initiative von EORTC und BIG, darzulegen. In letzter Zeit wurden vermehrt Fragen zur Anwendung von MammaPrint bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und 1 bis 3 positiven Lymphknoten laut. Insbesondere geht es um die Frage, ob MammaPrint innerhalb der MINDACT-Untergruppe der nodal-positiven Patientinnen diejenigen identifizieren kann, die voraussichtlich keinen relevanten Nutzen aus einer Chemotherapie ziehen.

MammaPrint hat seinen klinischen Wert in der MINDACT-Studie unter Beweis gestellt und wurde in mehreren internationalen Leitlinien (ESMO, St-Gallen, ASCO, NCCN) anerkannt. In Bezug auf die Untergruppe der Patienten mit positiven Lymphknoten zeigen die Daten zum 8-Jahres-Gesamtüberleben nur einen minimalen, nicht signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Chemotherapie (0,6 % Unterschied), was den begrenzten oder fehlenden Nutzen der Chemotherapie in dieser Gruppe unterstreicht. Noch geringer ist dieser Unterschied in der Gruppe >50, die als Surrogat für den postmenopausalen Status diente, wo der Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Chemotherapie -1,1 % betrug.

Meiner Ansicht nach sollten die Daten zum 8-Jahres-Gesamtüberleben, die einen angemessenen Zeitpunkt darstellen, da der Nutzen der Chemotherapie in der Regel in den ersten 5 Jahren nach der Behandlung beobachtet wird, bei der Bewertung stärker gewichtet werden als krankheitsspezifische Surrogat-Endpunkten. Die kleinen, nicht signifikanten Unterschiede, die in MINDACT für diese Surrogat-Endpunkte beobachtet wurden, haben letztlich nicht zu einem Vorteil für das Gesamtüberleben geführt, das nach wie vor das primäre Ziel einer kurativen Behandlung ist.

Ich gehe davon aus, dass sich Ihre derzeitigen Überlegungen auf ein solches Surrogat-Ergebnis konzentrieren. Hiermit möchte ich die Bedeutung des Gesamtüberlebens in Ihrer Nutzenbewertung von MammaPrint unterstreichen.

Ich danke Ihnen, dass Sie meine fachliche Meinung im Rahmen Ihrer laufenden Bewertung berücksichtigen.

Mit freundlichen Grüßen,

Hans Wildiers, MD, PhD, Professor
University Hospitals Leuven - Belgium

**Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu
,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‘**

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Stellungnahme / Änderungsvorschlag

Begründung

Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V zu Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): 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

Ergibt sich aus dem Text der Stellungnahme

Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V. geben wir zum Thema „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“ vor der abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:

- **Begrüßenswert, dass die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause gesehen wird.**
- **Nicht nachvollziehbar, warum sich die Beschlussfassung ausschließlich auf den Oncotype DX® bezieht.**
- **Sinnvoll, wenn bei nicht eindeutigen klinisch-pathologischen Faktoren weiterhin alle vier validierten Multigentests eingesetzt werden können**

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie profitieren [1]. Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind [2]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen validierte Multigentests wie Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict® und Prosigna® eine zunehmend wichtige Rolle [3–6]. Die Risikoeinschätzung ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben [1]. Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [7]. Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass die Prognose der Patientinnen mit einem frühen Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter und nach einer rein endokrinen Therapie möglichst genau abgeschätzt werden kann.

Der G-BA hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. 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.

Das IQWiG hat mit den Projekten D23-01A und D23-01B auftragsgemäß separate Nutzenbewertungen durchgeführt. Es handelt sich um ein Update zu den vorangegangenen Berichten, dem Abschlussbericht D14-01, dem Addendum D18-01 und dem Rapid Report D19-01.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA-MB) des G-BA hat zu den antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten beraten und hat seine diesbezüglichen Beratungen weitestgehend abgeschlossen.

Tatsächlich liegen umfangreiche Untersuchungen für die vier genannten validierten Multigentests beim Mammakarzinom vor. Von diesen beziehen sich allerdings nur 3 auf prospektiv randomisierte kontrollierte Studien (RCT) [8–10]. Bei der Analyse und Interpretation dieser RCTs ist es wichtig zu berücksichtigen, dass sich die randomisierte Evidenz lediglich auf ausgewählte Teilpopulationen bezieht. Bei TAILORx [9] waren es Patientinnen mit Tumoren mit einem intermediären Recurrence Score (RS), bei RxPONDER [10] Tumoren mit niedrigem und intermediärem RS und bei der MINDACT-Studie [8] Tumore mit diskordanten Ergebnissen zwischen genomischer und klinisch-pathologischer Risikoeinschätzung. Es erscheint fraglich, ob Ergebnisse aus Teilpopulationen mit einem intermediär eingestuften Risiko auf andere Subgruppen übertragen werden können, die ein eindeutig hohes oder niedriges Risiko anzeigen (z.B. niedriger oder hoher RS). Die beiden Multigentests Prosigna® [11] und EndoPredict® [12] wurden prospektiv-retrospektiv entwickelt und zeigen jeweils ein niedriges oder ein hohes Rückfallrisiko an, auch über eine längere Nachbeobachtungszeit als nur 5 Jahre. Ähnlich wie bei EndoPredict® und Prosigna® kann auch bei Oncotype DX® die prognostische Aussagekraft durch zusätzliche Einbeziehung von klinisch-pathologischen Faktoren wie zum Beispiel der Tumorgroße noch gesteigert werden [13, 14].

Zu allen vier genannten Multigentests liegen zahlreiche Validierungsstudien vor, die sowohl nodal-positive als auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigen und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariabel unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 12, 15–22]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden [19, 23].

Von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden aktuell Leitlinien für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [4, 24]. Der Stellenwert von Multigentests bei Patientinnen mit 0-3 positiven Lymphknoten wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bestätigt [5]. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalbefall, histologischer Typ, peritumorale Gefäßinvasion, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll. Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die sowohl nodal-positive als auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigen, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 12, 14–22]. Der unabhängige prognostische Wert der vier kommerziell erhältlichen und beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit 0-3 befallenen axillären Lymphknoten validierten Multigentests (Oncotype DX®, MammaPrint®, Prosigna®, EndoPredict®) wird auch international in Health Technology Assessments (HTA) bestätigt [25–27]. Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei 0-3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5]. Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms befindet sich aktuell im Überarbeitungsprozess, die Ergebnisse der Abstimmungen aus den Konsensuskonferenzen müssen noch in der Konsultationsfassung durch die beteiligten Fachgesellschaften bestätigt werden. In einer strukturierten Abstimmung im Juni 2024 sprachen sich bereits 100% der Mandatsträgerinnen der Fachgesellschaften dafür aus, dass auch bei 1-3 tumorbefallenen Lymphknoten ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Prognoseeinschätzung und der therapeutischen Entscheidung herangezogen werden kann, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben. Bezüglich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen wird jedoch weiterer Forschungsbedarf aufgrund einer heterogenen Studien- und Datenlage gesehen.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

4.79	Evidenzbasierte Empfehlung - modifiziert 2024
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden. Hinsichtlich der therapeutischen Interpretation von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studien- und Datenlage heterogen ist.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bearbeitet unter Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien und Verzicht auf Prognosestudien in seinem Abschlussbericht (vorläufige Nutzenbewertung) D23-01A | D23-01B Version 1.0 Stand 21.10.2024 zwei Fragestellungen [28]:

Fragestellungen

Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist
□□die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. 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.

Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist
□□die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die im Abschlussbericht D23-01A | D23-01B dargelegte Interpretation der Ergebnisse einschließlich der Beschränkung auf RCTs durch das IQWiG:

Das IQWiG kommt zu folgendem Fazit [28]:

Projekt D23-01A: Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten
Für die Population der Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker und vom Menopausenstatus ein unterschiedliches Fazit:

Bei Verwendung von MammaPrint:

☐kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in der Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter

Bei Verwendung von Oncotype DX Breast Recurrence Score (Oncotype DX):

☐ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre bzw. sowie

☐ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Patientinnen über 50 Jahre

Relevante Daten aus RCTs lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie RxPONDER) vor. Für keinen Biomarker wurden aktuelle Prognosestudien identifiziert.

Projekt D23-01B: Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall
Für die Population der prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker folgendes Fazit:

☐bei Verwendung von MammaPrint ein Anhaltspunkt für einen Schaden spezifisch für die Gruppe mit hohem klinischen Risiko

☐bei Verwendung von Oncotype DX ein Anhaltspunkt für einen Schaden

Relevante Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie TAILORx) vor.

Projektübergreifendes Fazit

In beiden Projekten wurden keine RCTs identifiziert, die 2 biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien vergleichen. Aus den zuvor beschriebenen Ergebnissen lässt sich keine Einschätzung zu einer generellen biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie ableiten, da sich klare Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil der beiden in den RCTs untersuchten Biomarker zeigen. Entsprechend lassen sich aus den Ergebnissen zu MammaPrint und Oncotype DX keine Einschätzungen zu weiteren Biomarkern wie bspw. EndoPredict und Prosigna ableiten, zu denen keine geeigneten Daten vorliegen.

15.04.2025

Insgesamt kommt das IQWiG also in seinem Abschlussbericht zu den gleichen Ergebnissen wie in seinem Vorbericht, ohne dass die von den Fachgesellschaften vorgebrachten Änderungsvorschläge berücksichtigt werden. Dies findet sich auch in „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung [PatV: Empfehlung] für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall“. Der G-BA schließt sich in den tragenden Gründen der Einschätzung des IQWiG an, macht aber eine wesentliche Ergänzung: „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.“

Daher führen wir erneut die für die Versorgung der Patientinnen mit frühem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom *in praxi* relevanten Argumente auf:

Wie oben ausgeführt ist eine akkurate Prognoseeinschätzung zur Indikationsstellung und zur Abwägung des Nutzens im Sinne einer adjuvanten Therapie essentiell. In der konkreten Fragestellung frühes HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten stellt sich die Frage, ob bei erhöhtem Rückfallrisiko bei alleiniger endokriner Therapie eine zusätzliche Chemotherapie indiziert ist. In diese Frage gehen neben

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

dem Patientinnenwunsch, dem Allgemeinzustand und etwaigen Komorbiditäten klinisch-pathologische Parameter zur Prognoseabschätzung wie Lebensalter der Patientin, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, ER, PR, HER2 sowie der Proliferationsmarker Ki-67 ein. Mit diesen Faktoren kann in der Mehrzahl der Patientinnen eine Risikoabschätzung vorgenommen werden, so dass Multigentests nur bei ausgesuchten Patientinnen erforderlich sind. Allerdings bleiben bei manchen Patientinnen Unsicherheiten in der Prognoseabschätzung. In diesem Kontext können validierte Multigentests zusätzliche Informationen liefern, um die Entscheidungsfindung zu erleichtern. Sowohl die ASCO als auch die AGO sehen grundsätzlich Indikationen für den Einsatz von Multigentests bei bis zu 3 befallenen axillären Lymphknoten [4, 5, 24].

Im Rahmen der randomisierten RxPONDER-Studie wurde die 21-Gen-Signatur, der Recurrence Score (RS), bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten untersucht [10]. Patientinnen mit einem $RS \leq 25$ wurden zwischen alleiniger endokriner Therapie oder Chemotherapie plus endokriner (chemoendokriner) Therapie randomisiert. Insgesamt wurden 5083 Frauen (33,2% prämenopausal und 66,8% postmenopausal) randomisiert. Bei der vordefinierten dritten Zwischenanalyse unterschied sich der Nutzen der Chemotherapie in Bezug auf die Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens je nach Menopausenstatus ($p=0,008$ für den Vergleich des Chemotherapienutzens bei prämenopausalen und postmenopausalen Teilnehmerinnen), und es wurden separate vordefinierte Analysen durchgeführt. Bei den postmenopausalen Frauen betrug das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 5 Jahren 91,9% in der rein endokrinen Gruppe und 91,3% in der chemoendokrinen Gruppe, ohne dass die Chemotherapie einen Vorteil brachte: Hazard Ratio (HR) 1,02; $p=0,89$. Bei den prämenopausalen Frauen lag (v.a. bei denjenigen <50 Jahre alt) die DFS-Rate nach 5 Jahren bei 89,0% unter ausschließlicher endokriner Therapie und bei 93,9% unter chemoendokriner Therapie: HR 0,60; $p=0,002$; Interaktionstest negativ. Auch das metastasenfreie Überleben verbesserte sich nach chemoendokriner Therapie: HR 0,58; $p=0,009$ mit dem absoluten Unterschied von 3,3% nach 5 Jahren, das metastasenfreie Intervall konnte um 2,5% verbessert werden. Der relative Nutzen der Chemotherapie nahm allerdings nicht zu, je höher der RS war. Die Autoren schlossen daraus, dass prämenopausale Patientinnen durch eine chemoendokrine Therapie ein längeres DFS und ein längeres metastasenfreies Überleben hatten, während

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

postmenopausale bzw. >50-jährige Frauen nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitierten.

Kritisch wäre jedoch anzumerken, dass bei 83 % der Patientinnen im endokrinen Arm der Studie eine alleinige Tamoxifen Therapie ohne ovarielle Funktionssuppression (OFS) eingesetzt wurde. Diese (in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer) wird aktuell von allen nationalen und internationalen Leitlinien in der Behandlung des Hochrisiko HR-positiven Mammakarzinoms (beispielweise mit positiven Lymphknoten) übereinstimmend als notwendig erachtet und ist mit einer zirka 20% relativen Reduktion der Fernmetastasierungsrate assoziiert [29]. Desweiteren ist es *de facto* so, dass im klinischen Setting die Patientinnen als postmenopausal betrachtet werden, sobald die notwendige ovarielle Funktionssuppression bei prämenopausalen Patientinnen eingesetzt wird.

Ähnliche Ergebnisse werden in der MINDACT Studie gezeigt, wo in der N1-Kohorte der HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinome lediglich 1.4% (+/- 2.4%) Unterschied im 8-Jahres fernmetastasenfreien-Überleben (0.1% nach 5 Jahren) für chemoendokrine vs. endokrine Behandlung beobachtet wurde. Auch hier wurde lediglich bei ca. 20% der prämenopausalen Patientinnen eine, aus der heutigen Sicht, notwendige, ovarielle Suppression eingesetzt [30]. Die unterschiedlichen Vergleichstherapien bei prä- (meistens Tamoxifen allein) und postmenopausal (Aromatasehemmer oder Tamoxifen) Patientinnen bzw. Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe als möglichem Mechanismus der divergenten Wirkung der zytotoxischen Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen erschweren die Interpretation der Ergebnisse. Aktuell beim Jahresmeeting 2024 der ASCO präsentierte explorative Ergebnisse aus der RxPonder Studie zeigen des Weiteren, dass der Haupteffekt der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nur auf diejenigen mit vorhandener (vs. eingeschränkte) ovariellen Reserve (gemessen an Anti-Müller-Hormon Werten) zurückzuführen war, was als weiterer Hinweis der endokrinen Wirkung der Chemotherapie in Abwesenheit der OFS gedeutet werden kann [31].

Diese prospektive Publikation unterstützt die bereits umfänglich vorliegende prospektiv-retrospektive Evidenz, dass Multigentests, in diesem Fall Oncotype DX®, die Prognose auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten einschätzen und dadurch Hinweise auf

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

die etwaige Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie geben können. Bei intermediärem Risiko gemäß Oncotype DX® spielt der Menopausenstatus eine Rolle. Bei nodal-negativen Patientinnen konnte in der TAILORx-Studie bei intermediärem Risiko ebenfalls gezeigt werden, dass eine Chemotherapie bei jüngeren Patientinnen unter 51 Jahren eine größere Rolle als bei postmenopausalen älteren Patientinnen spielt. Insofern unterstützen sich diese beiden Studien in der Beurteilung des altersabhängigen Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie bei intermediärem Risiko im Recurrence Score.

Wie oben ausgeführt liegen zahlreiche und zum Teil auch vergleichende Studien zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests beim frühen Mammakarzinom vor, die neben nodal-negativen auch nodal-positive Patientinnen berücksichtigten, und in denen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 9, 12, 14–17, 19, 20, 22, 23, 32].

Auch aus Deutschland liegen die Ergebnisse der prospektiven WSG PlanB- und der ADAPT Studien vor, die bei N0 und N1 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom beispielweise den OncotypeDX® zum Einsatz gebracht haben [18, 21]. In beiden Studien wird eine sehr hohe Sicherheit beim RS 0-11 mit der alleinigen endokrinen Therapie auch bei Patientinnen mit N1 gezeigt. Im Rahmen der ADAPT Studie wurde auch in der intermediären Risiko-Gruppe (RS 12-25) das genomische Profil mit der Messung von Ki-67 nach einer 2-4 wöchigen endokrinen präoperativen Therapie kombiniert. Hier zeigt sich bei einem Ki-67 von $\leq 10\%$ nach einer solchen präoperativen endokrinen Induktionstherapie auch eine hohe onkologische Sicherheit mit der alleinigen endokrinen Therapie in der Adjuvanz in der Gruppe mit 0-3 positiven Lymphknoten. Die hohe biologische Heterogenität der Gruppe der jüngeren Patientinnen zeigt sich in der Tatsache, dass die ≤ 50 Jahre alten Patientinnen mit RS 11-25 und postendokrinem Ki-67 $>10\%$, die alle mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine signifikant schlechtere Prognose vs. ET-Responder ohne Chemotherapie-Behandlung gezeigt haben. In der neoadjuvanten Kohorte der Studie konnte keine höhere Chemosensitivität bei prä- vs. postmenopausalen Patientinnen bezogen auf die pathologische Komplettremission (pCR) beobachtet werden [33].

15.04.2025

Das hat in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der RxPonder Studie vor allem bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom und 1-3 positiven Lymphknoten einen hohen Stellenwert in der Praxis. Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict® (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom sondern auch bei 1-3 befallenen Lymphknoten sowohl in der Prämenopause als auch in der Postmenopause belegen [34–36]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [37–39].

Auch im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) kann eine „spezifische Untersuchung mit Genexpressionsanalyse (Analysen der Genexpression/PCRbasiert oder mittels Mikroarrays) im Rahmen der Primärdiagnostik als Entscheidungshilfe im Einzelfall eingesetzt werden, wenn nach Bewertung der etablierten diagnostischen Prognoseparameter in der Frage der adjuvanten Chemotherapie Unsicherheit besteht und bei der Patientin bzw. dem Patienten mit invasivem Mammakarzinom (ICD-Kode: C50) alle der folgenden Kriterien erfüllt sind [40]:

- ER positiv und
- HER2 negativ und
- Alter > 35 Jahre und
- N+ (1-3 befallene Lymphknoten) mit einem der nachfolgenden Kriterien:
- G1 oder G2 oder
- Ki-67 > 10 % ≤ 30 %

aber nicht gleichzeitig eines der nachfolgenden Kriterien:

- G3 oder Ki-67 > 30 %

Der Stellenwert von Multigentests bei prämenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom wird auch in der in Überarbeitung befindlichen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms sowie in den aktuellen Empfehlungen der AGO diskutiert. Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest nur im Kontext der klinisch-pathologischen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Typ, Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden soll.

Es ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen, die auch prämenopausale Patientinnen berücksichtigten, klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests multivariat unabhängige zusätzliche prognostische Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann [8, 9, 18, 21, 22, 39, 41, 42]. Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden, die auch prämenopausale nodal-negative Patientinnen beinhalteten [23]. Insgesamt sind in den Untersuchungen zu Multigentests mehr post- als prämenopausale Patientinnen untersucht worden, was der natürlichen Altersverteilung bei Brustkrebs entspricht. Die Untersuchungen zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied in der prognostischen Aussagekraft der Multigentests zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen. Grundsätzlich ist, bedingt wahrscheinlich durch die ungünstigere Tumorbilogie, signifikant unterschiedliche oder suboptimal durchgeführte Systemtherapien bzw. verringerte Adhärenz, das Rückfallrisiko bei vor allem sehr jungen (<35 Jahre alt) prämenopausalen Patientinnen höher als bei älteren Patientinnen [43]. Für das gesamte Studienkollektiv der TAILORx-Studie (n= 10273) war bei intermediärem RS (n=6711) der nodal-negativen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine rein endokrine Therapie nicht einer zusätzlich zur endokrinen Therapie eingesetzten Chemotherapie unterlegen (1,08; 95% Konfidenzintervall 0,94-1,24; P = 0,26) [9]. Die Autoren fanden eine signifikante Interaktion zwischen Chemotherapieeffekt und Alter (P = 0,03). In einer explorativen Analyse bei Patientinnen ≤ 50 Lebensjahre zeigte sich, anders als bei älteren Patientinnen, ein geringer Effekt einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie für ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben (DFS). Keine signifikante Interaktion fand sich dagegen zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus, so dass anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen adjuvanter Chemotherapie und Menopausenstatus hergeleitet werden kann. Zudem ist festzuhalten, dass in der prämenopausalen Situation im klinischen Alltag bei prämenopausalen Frauen mit nodal negativer Situation nicht der cut-off von RS > 25 für die Indikation zur Chemotherapie verwendet wird, wie im Bericht des IQWiGs genannt, sondern auch bei RS 21-25 die Chemotherapie [13] empfohlen wird. Die gute Prognose der

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Patientinnen mit dem RS von 0-15/20 (je nach klinischem Risiko) ohne Chemotherapie macht die Verwendung der genomischen Tests unabdingbar, um diese sicher Niedrig-Risiko-Gruppe (ca. 50% aller Patientinnen) mit prämenopausalem nodal-negativem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom zu identifizieren und ihnen eine nebenwirkungsreiche Chemotherapie zu ersparen.

Ähnlich wie in der RxPonder-Studie kann in TAILORx und in der N0-Population der MINDACT-Studie nicht zwischen dem zytotoxischen Effekt und dem ovarsupprimierenden und damit endokrinen Effekt der Chemotherapie unterschieden werden. Alle Studien haben auch in der klinischen N0-Hochrisiko Situation (T2-3, G3 etc.) nur bei wenigen Patientinnen ovarielle Suppression eingesetzt. Die explorative Subgruppen-Analyse aus der TAILORx Studie deutet auf den höchsten Effekt der chemo-endokrinen vs. endokrinen Therapie nur bei 45–50-Jährigen, jedoch nicht jüngeren Patientinnen (die mit deutlich weniger Chemotherapie-induzierter Amenorrhoe konfrontiert sind), hin.

Dieser Aspekt ist besonders aufgrund der präsentierten Ergebnisse aus den ADAPT/ ADAPT-Cycle Studien interessant, die einen klaren Unterschied in der endokrinen Sensitivität zwischen den ≤ 50 -jährigen (meistens Tamoxifen-behandelt) vs. > 50 -jährigen (meistens AI-behandelt) sehen [21]. Dieser Unterscheid scheint nicht mehr zu bestehen, sobald die ovarielle Suppression zum Einsatz gebracht wird.

In der RxPonder Studie bei HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit 1-3 befallenen axillären Lymphknoten konnten Kalinsky et al. zeigen, dass bei niedrigem und intermediärem RS (0-25) in der Gesamtkohorte kein Vorteil einer zusätzlichen Chemotherapie bestand [10]. In Subgruppenanalysen profitierten hier nur prämenopausale, nicht aber postmenopausale Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zu einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer rein endokrinen Therapie. Da diese Studie allerdings ausschließlich nodal-positive Patientinnen rekrutierte, kann auch anhand dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Chemotherapieeffekt und Menopausenstatus bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall abgeleitet werden. Des Weiteren liegen aktuelle prospektive Ergebnisse zu EndoPredict® (EP) und EPclin vor, die die multivariat unabhängige prognostische Bedeutung dieses Genexpressionstests nicht nur bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom

15.04.2025

sondern auch bei Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten ungeachtet des Menopausenstatus belegen [34–36]. Ähnliches gilt auch für die weiteren oben genannten Multigentests MammaPrint® und Prosigna® [37–39].

Basierend auf dem IQWiG-Abschlussberichts vom 21.10.2024 und damit den oben erwähnten und im Detail angesprochenen Projekten D23-01A und D23-01B gibt es einen Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung [PatV: Empfehlung] für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:

I. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung“ wie folgt geändert:

GKV-SV/KBV
Keine Änderung

PatV
In §1 Absatz 1 wird das Wort „Entscheidung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.

1. In § 2 Absatz 1 werden in Satz 1 hinter dem Wort „Patientinnen“ folgende Wörter eingefügt: „nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist.“

2. In § 2 wird nach Absatz 1 ein neuer Absatz 2 eingefügt:

„(2) Vom Beschluss umfasst ist ebenfalls der 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®.“

II. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. B. Patientinnenmerkblatt“ wie folgt geändert: 1. Nach der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ werden nach den Angaben „Der Biomarker-Test kann“ folgende Wörter eingefügt:

„nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist.“

2. Nach der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ werden nach den Wörtern „beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs“ die Wörter

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

„ohne Lymphknotenbefall“ durch die Wörter „mit Befall von keinem bis drei Lymphknoten“ ersetzt.

3. Nach dem Abschnitt mit der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ wird folgender Abschnitt eingefügt:

„Was gilt vor der Menopause?

Ein Biomarker-Test kann auch dann eingesetzt werden, wenn die Menopause noch nicht eingetreten ist. Falls sich nach dem Testergebnis die Möglichkeit ergibt, auf eine Chemotherapie zu verzichten, kann eine begleitende Therapie erforderlich sein, die zu einem dauerhaften oder vorübergehenden Ausbleiben der Regelblutung führt (sogenannte Ovarialsuppression). In diesem Fall kann die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden.

Besonders wenn Sie sich aufgrund der Ergebnisse des Biomarker-Tests gegen eine Chemotherapie entscheiden und die Ovarialsuppression noch nicht durchgeführt wurde oder nicht geplant ist, ist es jedoch wichtig, dass diese wie vorgesehen umgesetzt wird. Die Ovarialsuppression kann entweder medikamentös (bspw. durch GnRH-Analoga) oder chirurgisch (durch Entfernung der Eierstöcke) oder als Strahlentherapie erfolgen. Ohne eine konsequente Durchführung dieser Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall.“

GKV-SV/KBV

III. In Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird nach der Nummer 54 die folgende Nummer eingefügt:

„55. Biomarkerbasierte Tests bei anerkennt vor Eintritt der Menopause, wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist, mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von keinem bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom“

Wir begrüßen, dass der G-BA die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause anerkennt („...bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist...“). Dies deckt sich mit der vorliegenden Evidenz und ist national wie international anerkannter Stand des Wissens. Weiterhin halten wir das Votum der PatV „In §1 Absatz 1 wird das Wort „Entscheidung“ durch das Wort „Empfehlung“ ersetzt.“ für wichtig und zielführend.

Wir können allerdings nicht nachvollziehen, warum sich die Beschlussfassung bei einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom ausschließlich auf den Oncotype DX® bezieht und daher die vorliegende umfangreiche Evidenz zu den übrigen Biomarkern nicht berücksichtigt. Es ist aus unserer Sicht nicht zielführend, bei der Evaluation von

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

15.04.2025

Biomarkern, die im Kontext niemals prospektiv zur Abschätzung des Rückfallrisikos herangezogener klinisch-pathologischer Parameter durchgeführt wird, ausschließlich RCTs zu berücksichtigen und vergleichbare Kriterien wie bei der Beurteilung neuer Medikamente heranzuziehen.

Aus den oben ausführlich dargelegten Gründen sollte nicht nur bei postmenopausalen sondern auch bei prämenopausalen Frauen, die mit einer Ovarialsuppression behandelt werden, mit einem HR-positiven, HER2-negativen invasiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall oder bei 1-3 befallenen Lymphknoten, falls die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Jegliche validierte zusätzliche Information zur Prognoseabschätzung und zur Vermeidung von Über- und Untertherapien ist für die gemeinsame Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie essentiell. Das zeigt sich aktuell auch in der Versorgung. Auf der Basis der eigenen, lokalen Erfahrungen der letzten Jahre werden die unterschiedlichen Tests in der Versorgung eingesetzt. Es muss betont werden, dass die vom IQWiG in seinem Abschlussbericht unter A7.1 aufgeführten systematischen Übersichten, die Ergebnisse von internationalen Health Technology Assessments enthalten, allen vier validierten Multigensignaturen bei HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen einen relevanten prognostischen Wert zuschreiben [28]. Aus diesem Grund haben wir die berechnete Befürchtung, dass dieser Beschlussentwurf zu einer Verschlechterung der Versorgungsrealität führt. Darüber hinaus würde bei nodal-positiven Patientinnen eine „Zweiklassenmedizin“ im Vergleich zum ASV resultieren.

Aus den genannten Gründen halten wir es weiterhin für wichtig, dass alle vier validierten Multigentests beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom mit 0-3 befallene axillären Lymphknoten eingesetzt werden können, falls die klassischen klinisch-pathologischen Faktoren keine eindeutige Risikoabschätzung ermöglichen. Wir gehen auch davon aus, dass die Kostenträger mit einer wirtschaftlich kompetitiven Situation umgehen können.

Literatur

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2(0 2):S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
3. (2021) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 - Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>. Zugegriffen: 10. Januar 2025
4. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Pusztai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*:JCO2200069. doi:10.1200/JCO.22.00069
5. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S et al (2024) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 19(3):165–182. doi:10.1159/000538596
6. AWMF (2024) S3-leitlinie Mammakarzinom. <https://www.google.com/search?q=s3+leitlinie+mammakarzinom>. Zugegriffen: 29. Juni 2024
7. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452. doi:10.1093/jnci/djp335
8. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
9. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, JR, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, JR (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al (2021) 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 385(25):2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873
11. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, Barry G, Dowidar N, Maysuria M, Storhoff J (2014) Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer* 14:177. doi:10.1186/1471-2407-14-177
12. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelde P, Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17(18):6012–6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
13. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer, Charles E, Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson, John A, Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF,

- Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge, George W, Jr (2019) Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 380(25):2395–2405. doi:10.1056/NEJMoa1904819
14. Pusztai L, Hoag JR, Albain KS, Barlow WE, Stemmer SM, Meisner A, Hortobagyi GN, Shak S, Rae JM, Baehner R, Sharma P, Kalinsky KM (2025) Development and Validation of the RSclinN+ Tool to Predict Prognosis and Chemotherapy Benefit for Hormone Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 43(8):919–928. doi:10.1200/JCO-24-01507
 15. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrmann MC, Petry C, Weber KE, Kronenwett R, Brase JC, Gnant M (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24(3):640–647. doi:10.1093/annonc/mds334
 16. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Strohff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25(2):339–345. doi:10.1093/annonc/mdt494
 17. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M (2016) Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 108(11). doi:10.1093/jnci/djw149
 18. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W, Nuding B, Aktas B, Kuemmel S, Reimer T, Stefek A, Lorenz-Salehi F, Krabisch P, Just M, Augustin D, Liedtke C, Chao C, Shak S, Wuerstlein R, Kreipe HH, Harbeck N (2017) Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 165(3):573–583. doi:10.1007/s10549-017-4358-6
 19. Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, Ferree S, Schaper C, Nielsen TO, Haffner T, Kibøl T, Møller Talman M-L, Bak Jyelling AM, Tabor TP, Ejlersen B (2018) PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 36(8):735–740. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586
 20. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M (2018) Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4(4):545–553. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5524
 21. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, Lüdtke-Heckenkamp K, Forstbauer H, Grischke E-M, Schumacher C, Darsow M, Krauss K, Nuding B, Thill M, Potenberg J, Uleer C, Warm M, Fischer HH, Malter W, Hauptmann M, Kates RE, Gräser M, Würstlein R, Shak S, Baehner F, Kreipe HH, Harbeck N (2022) Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(23):2557–2567. doi:10.1200/JCO.21.02759
 22. Sparano JA, Crager M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner FL, Shak S, Della Makower F, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Whelan TJ, Kaklamani VG, Wolmark N, Sledge GW, Stemmer SM (2024) Clinical and Genomic Risk for Late

- Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evid* 3(8):EVIDoa2300267. doi:10.1056/EVIDoa2300267
23. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, Lindman H, Olofsson H, Sjöblom T, Wärnberg F, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Borg Å, Staaf J (2019) Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 9(1):12184. doi:10.1038/s41598-019-48570-x
 24. Raab R, Ismaila N, Andre F, Stearns V, Kalinsky K (2022) Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update Q and A. *JCO Oncol Pract* 18(9):646–648. doi:10.1200/OP.22.00230
 25. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, Ward S, Wong R, Stein RC, Brown J (2019) Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 23(30):1–328. doi:10.3310/hta23300
 26. Ontario Health (2020) Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* 20(10):1–234
 27. Health Information and Quality Authority (2024) A rapid health technology assessment of gene expression profiling tests for guiding the use of adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-02/HTA%20of%20GEP%20tests%20to%20guide%20treatment%20in%20early%20breast%20cancer_Full%20report.pdf. Zugegriffen: 09. Dezember 2024
 28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024) 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;. Abschlussbericht [online. URL: <https://doi.org/10.60584/D23-01B>. Zugegriffen: 24. November 2024
 29. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, Bernardo A, Climent MA, Martino S, Bermejo B, Burstein HJ, Davidson NE, Geyer CE, JR, Walley BA, Ingle JN, Coleman RE, Müller B, Le Du F, Loibl S, Winer EP, Ruepp B, Loi S, Colleoni M, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM (2023) Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol* 41(7):1370–1375. doi:10.1200/JCO.22.01065
 30. Piccart M, van 't Veer, Laura J, Poncet C et al (2021) 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 Oncol* 22(4):476–488. doi:10.1016/S1470-2045(21)00007-3
 31. Kalinsky K, Barlow WE, Pathak, H, Julie R. Gralow, Kathy S. Albain, Daniel F. Hayes, Nancy U. Lin, Edith A. Perez, Lori J. Goldstein, Stephen K. L. Chia (2024) Correlation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels on identification of premenopausal patients (pts) with hormone receptor positive (HR+), HER2-negative, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER). | *Journal of Clinical Oncology*. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.505. Zugegriffen: 12. Dezember 2024
 32. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F et al (2015) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373(21):2005–2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764
 33. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U, Braun M, Lüdtke-Heckenkamp K, Schumann R von, Darsow M, Forstbauer H, Potenberg J, Uleer C, Grischke EM, Aktas B, Schumacher C, Eulenburg C zu, Kates R, Jóźwiak K, Graeser M, Wuerstlein R, Baehner R, Christgen M, Kreipe HH, Harbeck N (2023) Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense

- epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2- early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial. *Ann Oncol* 34(6):531–542. doi:10.1016/j.annonc.2023.04.002
34. Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS, Simmons T, Bernhisel R, Hughes E, Probst B, Meek S, Kakouri E, Georgiou G, Zouvani I, Savvidou G, Kuhl V, Doedt J, Wagner S, Gutin A, Slavin TP, Lanchbury JS, Kronenwett R, Ellis IO, Rakha EA (2022) Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 28(20):4435–4443. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0619
 35. Klein E, Kiechle M, Josipovic A, Anders S-I, Noske A, Mogler C, Hapfelmeier A, Ettl J (2024) Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. doi:10.1007/s10549-024-07346-2
 36. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S et al (2024) Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *ESMO Open* 9(5):103443. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103443
 37. Jensen M-B, Lænkholm A-V, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T, Ram N, Buckingham W, Ferree S, Ejlersen B (2018) The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 20(1):79. doi:10.1186/s13058-018-1012-0
 38. Johansson A, Dar H, van 't Veer, Laura J, Tobin NP, Perez-Tenorio G, Nordenskjöld A, Johansson U, Hartman J, Skoog L, Yau C, Benz CC, Esserman LJ, Stål O, Nordenskjöld B, Fornander T, Lindström LS (2022) Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 40(35):4071–4082. doi:10.1200/JCO.21.02844
 39. Lopes Cardozo, Josephine M N, Drukker CA, Rutgers EJT, Schmidt MK, Glas AM, Witteveen A, Cardoso F, Piccart M, Esserman LJ, Poncet C, van 't Veer, Laura J (2022) Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 40(12):1335–1345. doi:10.1200/JCO.21.02019
 40. Gemeinsamer Bundesausschuss (2024) Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V. <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/199/>. Zugegriffen: 24. November 2024
 41. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2014) Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642
 42. Martin M, Brase JC, Ruiz A, Prat A, Kronenwett R, Calvo L, Petry C, Bernard PS, Ruiz-Borrego M, Weber KE, Rodriguez CA, Alvarez IM, Segui MA, Perou CM, Casas M, Carrasco E, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2016) Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat* 156(1):81–89. doi:10.1007/s10549-016-3725-z
 43. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschedorf J, Poortmans P, Pruneri G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaari V, Peccatori F, Pagani O (2022) ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol* 33(11):1097–1118. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e. V.), der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e. V., der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Berufsverband Deutscher Pathologinnen und Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) e. V.

Die Anhörung findet voraussichtlich im II. Quartal 2025 statt.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Development and Validation of the RSclinN+ Tool to Predict Prognosis and Chemotherapy Benefit for Hormone Receptor–Positive, Node-Positive Breast Cancer

Lajos Pusztai, MD, DPhil¹ ; Jess R. Hoag, PhD²; Kathy S. Albain, MD³ ; William E. Barlow, PhD⁴ ; Salomon M. Stemmer, MD^{5,6}; Allison Meisner, PhD⁷; Gabriel N. Hortobagyi, MD⁸ ; Steven Shak, MD²; James M. Rae, PhD⁹ ; Rick Baehner, MD² ; Priyanka Sharma, MD¹⁰ ; and Kevin M. Kalinsky, MD¹¹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01507>

ABSTRACT

PURPOSE Clinicopathological factors and the 21-gene Oncotype DX Breast Recurrence Score (RS) test both influence prognosis. Our goal was to develop a new tool, RSclinN+, to individualize recurrence risk and chemotherapy benefit predictions by menopausal status for patients with HR+/human epidermal growth factor receptor 2–negative, lymph node–positive breast cancer by integrating the RS result with clinicopathological factors (grade, tumor size, age).

METHODS We used patient-level data from 5,283 patients treated with chemoendocrine therapy (CET) versus endocrine therapy alone (ET) in the S1007 (N = 4,916) and S8814 (N = 367) trials to develop the tool. Cox proportional hazards regression models stratified by trial were used to estimate 5-year invasive disease-free survival for pre- and postmenopausal woman, respectively. The integrated RSclinN+ model was compared with RS alone and clinicopathological models using likelihood ratio tests. Absolute CET benefit was estimated as the difference between ET and CET risk estimates. Validation of RSclinN+ was performed in 592 patients with node-positive disease in the Clalit Health Services registry.

RESULTS RSclinN+ provides better prognostic information than RS model alone (premenopausal $P = .034$; postmenopausal $P < .001$) or clinicopathological model alone (premenopausal $P = .002$; postmenopausal, $P < .001$). In postmenopausal women, RS showed interaction with CET benefit ($P = .016$), with RSclinN+ absolute CET benefit ranging from $<0.1\%$ to 21.5% over RS ranges 0–50. In premenopausal patients with $RS \leq 25$, there was no significant interaction between RS and CET benefit. In external validation, RSclinN+ risk estimates were prognostic (hazard ratio, 1.75 [95% CI, 1.38 to 2.20]) and concordant with observed risk (Lin's concordance, 0.92).

CONCLUSION RSclinN+ provides improved estimates of prognosis and absolute CET benefit for individual patients compared with RS or with clinical data alone and could be used in patient counseling.

ACCOMPANYING CONTENT

 Editorial, p. 899

 Data Sharing Statement

 Data Supplement

Accepted October 29, 2024

Published December 2, 2024

J Clin Oncol 43:919-928

© 2024 by American Society of Clinical Oncology



View Online Article

INTRODUCTION

The ASCO guidelines on biomarker use in early-stage breast cancer recommend using either the 21-gene Oncotype DX Breast Recurrence Score (RS) assay or other genomic assays to guide adjuvant endocrine and chemotherapy decisions in postmenopausal patients who have estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative (ER+/HER2–) breast cancer with zero to three positive

nodes.¹ In premenopausal patients with ER+/HER2–, lymph node–negative breast cancer, the RS result can inform adjuvant chemotherapy benefit. In the TAILORx trial, women age 50 years or younger with lymph node–negative breast cancer and RS result between 21 and 25 and those with high clinical risk and RS result between 16 and 20 experienced small but significant benefit from adjuvant chemotherapy.² In the SWOG S1007/RxPONDER trial, among premenopausal patients with one to three positive

CONTEXT

Key Objective

To combine clinical prognostic variables with the OncotypeDx Recurrence Score (RS) value to provide more accurate individualized risk prediction and estimates of absolute benefit from adjuvant chemotherapy for patients with stage II, estrogen receptor–positive breast cancer.

Knowledge Generated

The RSclinN+ model provides more accurate patient-level prognostic information than the RS result alone or a clinicopathological model alone. Individualized predictions of treatment benefit can differ substantially from the overall trial level results, for example, in RxPONDER 42% of premenopausal women in the study can expect less than the trial level 4.9% improvement in invasive disease-free survival.

Relevance (K.D. Miller)

Trials report average benefit, making it challenging to estimate benefit for patients whose personal or disease characteristics differ from the average trial population. RSclinN+ moves us measurably to truly individualized care.*

*Relevance section written by JCO Senior Deputy Editor Kathy D. Miller, MD.

nodes, risk of recurrence increased with increasing RS results, but relative chemotherapy benefit was constant across RS results between 0 and 25.³

Clinicopathological variables including tumor size, histologic grade, lymph node status, and age each provide prognostic information that complements genomic prognostic signatures. The combination of clinicopathological and genomic variables results in more accurate individualized risk prediction than any of the variables alone.⁴ Joint patient-physician decision making about administering, or forgoing, adjuvant chemotherapy requires accurate and individualized predictions of absolute prognostic risk and absolute chemotherapy benefit. Aggregate clinical trial results inform about overall risk and benefit seen in the entire study population, but these estimates do not accurately reflect patient-level prognosis and treatment benefit. Combined prognostic and treatment benefit estimator models that integrate clinical features with genomic assay results provide the most accurate personalized predictions. The RSclin web-tool that integrates RS result with tumor grade, tumor size, and age was developed using data from the NSABP B-14, NSABP B-20, and TAILORx trials to provide patient-specific estimates of risk of recurrence with endocrine therapy (ET) alone and the expected absolute benefit from adjuvant chemotherapy for ER+/HER2–, lymph node–negative breast cancers, with external validation performed using data from the Clalit Health Services registry.⁵ Our goal was to develop a complementary RSclinN+ tool for patients with lymph node–positive, ER+/HER2– breast cancer using patient-level data from the S8814 and RxPONDER trials. The RSclinN+ tool predicts 5-year invasive disease-free survival (iDFS, defined as the time from the date of random assignment to the date of a first invasive local, regional, or distant recurrence; new invasive breast or another type

of cancer; or death from any cause). We compared the performance of RSclinN+ with RS result alone and with models that include clinicopathological variables only and performed external validation by comparing RSclinN+–predicted risk with observed risk in the Clalit real-world registry data set.

METHODS

Data Source

Clinical and RS data were taken from the RxPONDER clinical trial and the translational substudy of SWOG S8814 (S8814) clinical trial. Patient-level data from RxPONDER and SWOG 8814 were pooled and stratified by study for analysis.

The RxPONDER trial (N = 3,282 postmenopausal, N = 1,634 premenopausal, one to three lymph node–positive [N1], ER+ patients with RS result ranging from 0 to 25) randomly assigned patients to adjuvant ET alone (aromatase inhibitor [AI] or tamoxifen, 20% of premenopausal women also received ovarian function suppression as part of their ET) or chemoendocrine therapy (CET; anthracycline/taxane or taxane/cyclophosphamide containing regimen followed by ET). At 5 years, there were 377 iDFS events among 3,329 postmenopausal patients and 176 iDFS events among 1,654 premenopausal patients.³ An updated RxPONDER data set (October 2023) was used for analysis, with data censored at 5 years of follow-up. The S8814 translational substudy (N = 367 postmenopausal, lymph node–positive, ER+ patients with RS result retrospectively performed and ranging from 0 to 93) participants received either ET alone (tamoxifen) or CET with cyclophosphamide/doxorubicin/5-fluorouracil (CAF) followed by tamoxifen.⁶ Among the translational substudy participants, there were 80 iDFS

events in the first 5 years of follow-up. Patients with N1 and those with $\geq$ four positive nodes in S8814 were included in analysis to improve stability of the covariate effects.

External validation of the prognostic RSClinN+ model estimates was performed using data from the Clalit Health Services, a prospectively designed registry to evaluate outcomes in patients with stage II breast cancer who all had an Oncotype DX Breast RS assay performed between January 2006 and December 2011.⁷ The validation cohort included 573 patients with N1, ER+/HER2- breast cancer who experienced 58 iDFS events within 5 years. Menopausal status was unavailable in the Clalit registry, and therefore age was used as a proxy to categorize patients as premenopausal (≤ 50 years) or postmenopausal (> 50 years). Patients age ≤ 50 years with RS > 25 were excluded from the validation analysis.

Statistical Analysis

The statistical analysis plan was prespecified before receipt of the clinical data and included only trial (RxPONDER/S8814), RS result, assigned therapy (CET/ET), age, tumor size, grade, and number of nodes as potential terms in the model (Data Supplement, online only). There was no significant interaction ($P = .24$) between trial and the covariates, which allowed stratified analysis of pooled data from S8814 and RxPONDER. The premenopausal models were fit using RxPONDER data only, whereas the postmenopausal models used data from both S8814 and RxPONDER. The end point for both models was 5-year iDFS, with iDFS censored at 5 years due to known deviations from proportional hazards after 5 years and due to the reduced effect of chemotherapy benefit on recurrence risk after 5 years.^{6,8} Since event data to estimate distant recurrence-free interval (DRFI) are not available in S8814, iDFS was used to perform a pooled analysis of data from both RxPONDER and S8814 (the only data source with RS results > 25) and maintain a consistent end point in both pre- and postmenopausal models. A sensitivity analysis was performed using data from RxPONDER to estimate distant recurrence risk and subsequent absolute benefit of CET using the DRFI end point.

Study-stratified Cox proportional hazards regression models were estimated with RS result, treatment (CET v ET), RS result-treatment interaction, tumor histologic grade (1, 2 or 3), tumor size (T1, T2, T3), patient age, and nodal status. In the premenopausal population, the number of involved lymph nodes from one to three was not independently prognostic, and therefore the number of positive lymph nodes was excluded in model building. In postmenopausal women, the number of involved nodes was prognostic and was included as a covariate (one, two, three, or $\geq$ four positive nodes). Age was fit in the model using a two-*df* natural cubic spline with knots at the minimum, median, and maximum values. To build the models, we tested and confirmed the assumption that individual covariates contribute additively to the log cumulative hazard for iDFS and evaluated

proportional hazards for all Cox regression models using Schoenfeld residuals (Data Supplement).

The models were used to provide the prognostic 5-year risk estimates of an iDFS event and 95% CIs for each combination of covariate values for RS result ranging from 0 to 50 for postmenopausal patients and from 0 to 25 for premenopausal patients. The baseline cumulative hazard from the S1007/RxPONDER stratum was used so that the risk estimates reflect current medical practice. The predictive estimates for absolute benefit of chemotherapy for each set of covariate values were defined as the 5-year risk with ET minus the 5-year risk with CET; 95% CIs were calculated using the delta method (Data Supplement). Estimates of absolute benefit of CET $< 0.1\%$ (including harm from chemotherapy as negative benefit) were set to $< 0.1\%$.

Likelihood ratio tests were used to assess whether the RSClinN+ model had more prognostic value than the RS result alone and a reduced model with clinicopathological covariates alone. A result was considered statistically significant at $P < .05$ using two-sided tests.

The online version of RSClinN+ is expected to be available in 2025 on the physician portal of Exact Sciences⁹ in the United States.

RESULTS

RSClinN+ Model Performance in Pre- and Postmenopausal Lymph Node-Positive Patients in S1007/RxPONDER and S8814

A CONSORT diagram of patient allocations and clinical characteristics is shown in the Data Supplement (Fig S1) and Table 1, respectively. Among the 1,634 premenopausal patients in S1007/RxPONDER, the median RS result was 15 (IQR, 11-18; range, 0-25). Among the 3,649 pooled postmenopausal patients, the median RS result was also 15 (IQR, 10-19; range, 0-93). Multivariable Cox proportional hazards regression results for pre- and postmenopausal patients are shown in Table 2. In pooled, trial-stratified analysis of postmenopausal patients, RS result, tumor grade, tumor size, number of positive lymph nodes, and age were independently associated with iDFS, but RS result (over the 0-93 range) was the only covariate that had significant interaction with CET ($P = .016$). This interaction was driven by the inclusion of RS values > 25 in S8814 as previously reported.⁶ In postmenopausal patients, the number of positive nodes was prognostic and was included as a covariate. In premenopausal patients, the number of positive nodes between 1 and 3 was not prognostic and introduced more variance around the risk estimates; it was therefore decided to provide risk estimates for premenopausal patients as N1 disease without specifying the number of nodes. For premenopausal patients, only RS result (range, 0-25) and receipt of CET were independently associated with iDFS in

TABLE 1. Patient and Tumor Characteristics Development Cohort

Characteristic	Premenopausal (N = 1,634)	Postmenopausal (N = 3,649)	
	RxPONDER	S8814 (N = 367)	RxPONDER (N = 3,282)
RS result, median (range)	15 (0-25)	21 (0-93)	14 (0-25)
Positive nodes, No. (%)			
One node	1,070 (65.5)	109 (29.7)	2,155 (65.7)
Two nodes	420 (25.7)	73 (19.9)	825 (25.1)
Three nodes	144 (8.8)	45 (12.3)	302 (9.2)
Greater than or equal to four nodes	0	140 (38.1)	0
Patient age, years, median (range)	47 (28-65)	60 (42-81)	62 (18-87)
Tumor grade, No. (%)			
Low	357 (21.8)	131 (35.7)	850 (25.9)
Intermediate	1,120 (68.5)	194 (52.9)	2,084 (63.5)
High	157 (9.6)	42 (11.4)	348 (10.6)
Tumor size, No. (%)			
T1	919 (56.2)	120 (32.7)	1,940 (59.1)
T2	597 (36.5)	230 (62.7)	1,174 (35.8)
T3	118 (7.2)	17 (4.6)	168 (5.1)
Assigned treatment, No. (%)			
ET only	815 (49.9)	148 (40.3)	1,646 (50.1)
CET	819 (50.1)	219 (59.7)	1,636 (49.9)

Abbreviations: CET, chemoendocrine therapy; ET, endocrine therapy; RS, Recurrence Score.

multivariable analysis, but no interaction was observed between any covariates and CET benefit.

The RSclinN+ models for pre- and postmenopausal women, respectively, incorporating both RS result and clinicopathological factors provided significantly more prognostic information for iDFS than RS result

alone (premenopausal Δ LR Chi-square 13.6, $df = 9$ [RSclinN+] $df = 3$ [RS], $P = .034$; postmenopausal Δ LR Chi-square 60.8, $df = 12$ [RSclinN+], $P < .001$) or clinicopathological factors alone (premenopausal Δ LR Chi-square 13.0, $df = 7$ [Clini-path model], $P = .002$; postmenopausal Δ LR Chi-square 34.9, $df = 10$ [Clin-path model], $P < .001$; Fig 1).

TABLE 2. Multivariable Cox Regression Analysis for 5-Year iDFS by Menopausal Status

Effect	Premenopausal (N = 1,634, 123 events)		Postmenopausal (N = 3,649, 327 events)	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
RS (per 10 units) in ET patients	1.62 (1.05 to 2.50)	.028	1.50 (1.30 to 1.72)	<.001
RS (per 10 units) in CET patients	2.57 (1.33 to 4.99)	.005	1.24 (1.11 to 1.38)	<.001
Tumor grade: intermediate v low	1.26 (0.76 to 2.07)	.37	1.33 (1.00 to 1.75)	.048
Tumor grade: high v low	1.49 (0.77 to 2.88)	.23	1.64 (1.12 to 2.39)	.011
Tumor size: T2 v T1	1.40 (0.96 to 2.04)	.077	1.53 (1.20 to 1.93)	<.001
Tumor size: T3 v T1	1.71 (0.89 to 3.27)	.11	1.99 (1.29 to 3.06)	.002
Age (per 10 years) ^a	0.85 (0.57 to 1.26)	.42	1.24 (1.06 to 1.44)	.016
Positive nodes: 2 v 1	—		1.11 (0.85 to 1.47)	.44
Positive nodes: 3 v 1	—		1.63 (1.16 to 2.30)	.005
Positive nodes: ≥ 4 v 1	—		2.66 (1.65 to 4.27)	<.001
CET v ET ^b	0.63 (0.40 to 0.99)	.043	0.97 (0.78 to 1.21)	.78
RS (per 10 units) $\times$ CET interaction	1.59 (0.72 to 3.48)	.25	0.83 (0.72 to 0.97)	.016

Abbreviations: CET, chemoendocrine therapy; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio; iDFS, invasive disease-free survival; RS, Recurrence Score.

^aAge effect specified for 10-year comparison (45 v 35 years in the premenopausal model, and 70 v 60 years in the postmenopausal model).

^bCET v ET effect at RS = 20.

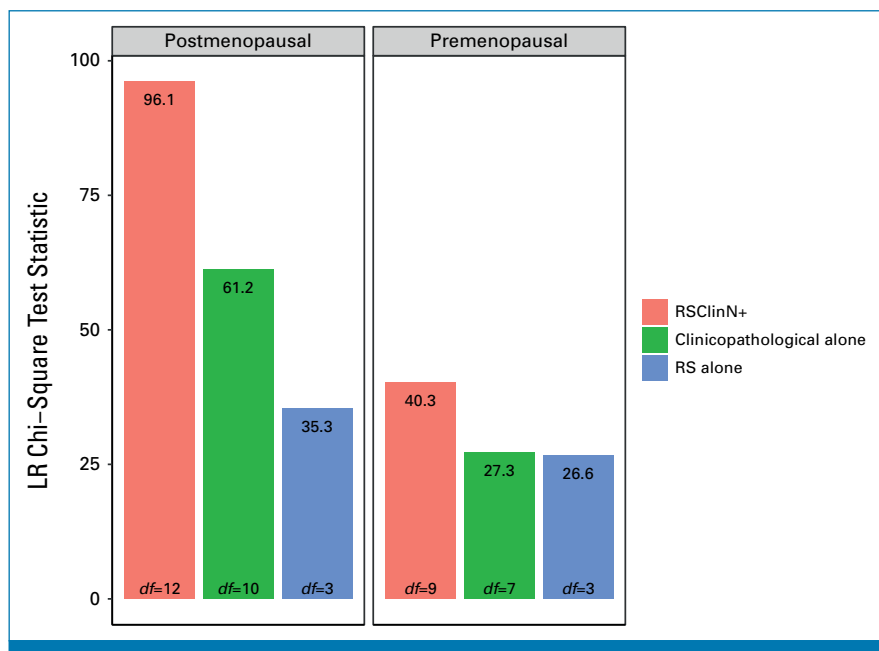


FIG 1. LR test comparison of the pre- and postmenopausal RSClinN+ models with clinicopathological model and RS result alone. Five-year iDFS is predicted. Clinicopathological factors in the premenopausal model include age, tumor grade, and tumor size; in the postmenopausal model, the number of positive lymph nodes is also included. iDFS, invasive disease-free survival; LR, likelihood ratio; RS, Recurrence Score.

Individualized Risk Estimates With ET Alone and Absolute Chemotherapy Benefit

Figure 2A shows RSClinN+-predicted risk of 5-year iDFS with ET alone and with CET as a function of RS result for a 45-year-old premenopausal patient with a T2, N1 tumor treated with ET alone or with CET across low-, intermediate-, and high-grade tumors. As tumor grade and RS result increase, the risk of recurrence or death also increases, and chemotherapy reduces this risk across the entire RS range between 0 and 25. For example, using the plots one can determine that if this hypothetical patient has a low-grade cancer with an RS = 20, her estimated 5-year risk of recurrence/death with ET alone is 12.1% and it would decrease to 7.8% with CET. **Figure 2B** shows prognostic estimates for a 60-year-old postmenopausal patient with a T2 tumor and one positive lymph node. As grade and RS result increase, the risk of recurrence or death also increases, but chemotherapy only starts to reduce this risk when RS values are above 25. For example, if this hypothetical patient has RS = 20, her risk of recurrence or death is 13.0% with ET alone, which does not improve with chemotherapy; however, if the RS = 35, the risk of recurrence increases to 22.4% with ET alone and is reduced to 17.0% with CET. **Figure 3A** shows RSClinN+-predicted risk of recurrence or death and the expected absolute chemotherapy benefit as a function of RS result for a 45-year-old premenopausal patient with intermediate-grade, N1 disease treated with ET alone or with CET across T1, T2, and T3 cancers. As tumor size and RS result increase, the risk of

recurrence or death also increases, and chemotherapy reduces this risk across the entire RS range between 0 and 25. **Figure 3B** shows the corresponding risks and chemotherapy benefit for a 60-year-old postmenopausal patient with otherwise similar clinical features. As tumor size and RS result increase, the risk of recurrence or death also increases, but chemotherapy starts to reduce this risk at higher RS values. Data Supplement (Figs S2 and S3) show additional examples of recurrence risk and chemotherapy benefit estimates for pre- and postmenopausal patients by varying age and for postmenopausal patients by the number of positive lymph nodes (one, two, or three).

For postmenopausal patients, the estimated absolute CET benefit for iDFS can range from <0.1% to 21.5% improvement as the RS result increases from 0 to 50 across combinations of clinical scenarios by age, tumor grade, tumor size, and number of positive lymph nodes. Using the RSClinN+ tool for a postmenopausal patient with clinical low-risk disease (eg, age 60, low-grade, T1, one positive lymph node), the absolute CET benefit estimate ranges from <0.1% to 7.2% as the RS ranges from 0 to 50; whereas for a postmenopausal patient with high-risk disease (eg, age 60, high-grade, T2, three positive lymph nodes), the absolute CET benefit estimate ranges from <0.1% to 18.9% (Data Supplement, Fig S4).

For premenopausal women, the estimated absolute CET benefit remained relatively constant as the RS result

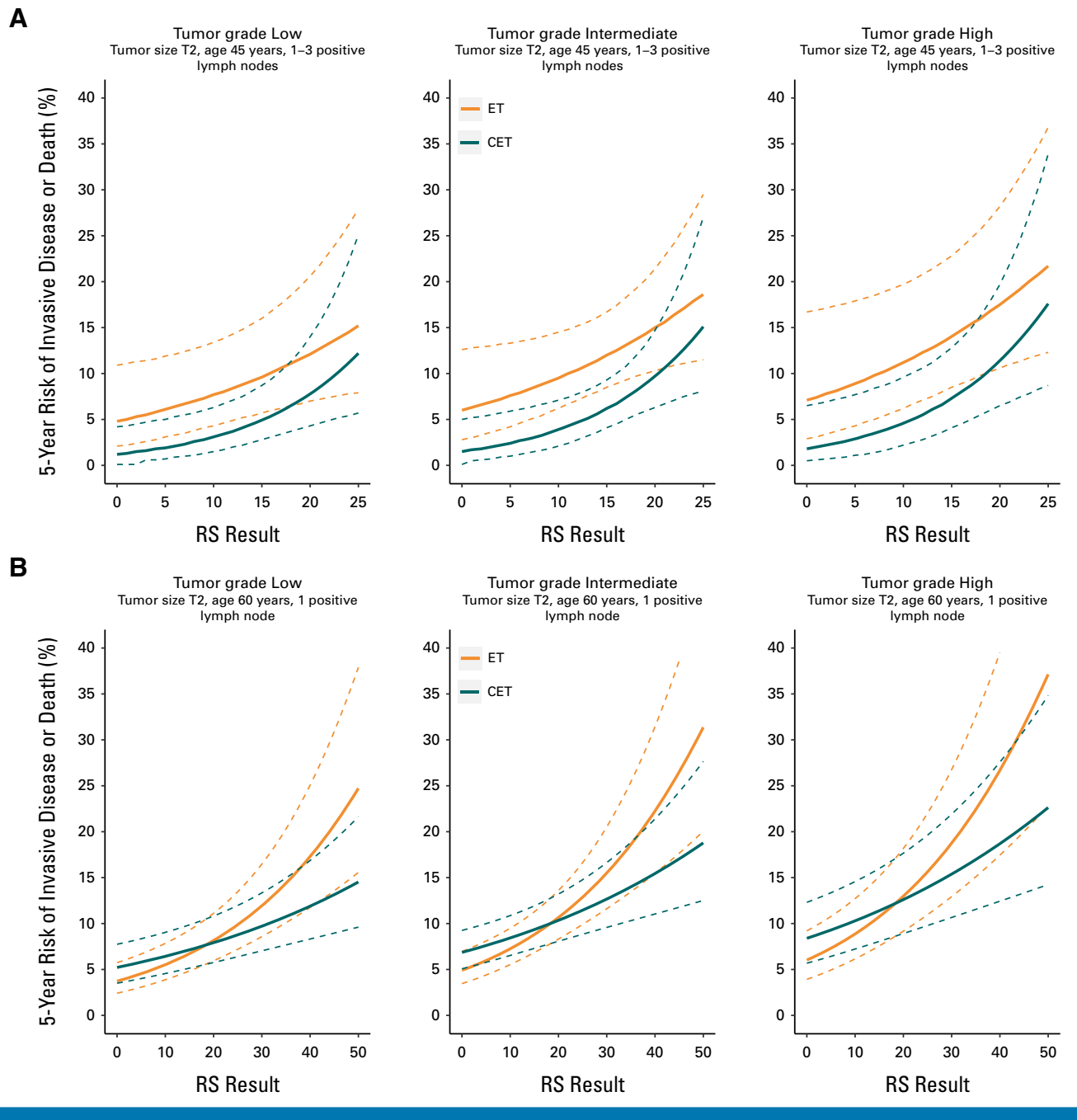


FIG 2. RSclinN+ individualized prognosis estimates of 5-year risk of invasive disease recurrence or death for patients who received adjuvant ET alone versus CET for a typical clinical scenario stratified by grade (low, intermediate, or high) in (A) a 45-year-old premenopausal N1 patient with a T2 tumor and (B) a 60-year-old postmenopausal patient with one positive lymph node and a T2 tumor. CET, chemoendocrine therapy; ET, endocrine therapy; RS, Recurrence Score.

increased from 0 to 25, although the risk of recurrence increased. For example, using the RSclinN+ tool for a 45-year-old premenopausal patient with low-grade, T1, N1, disease, the absolute CET benefit ranges from 2.6% to 3.4%, whereas absolute CET benefit ranges from 5.3% to 6.8% if the disease was high-grade, T2, and N1 (Data Supplement, Fig S5). The absolute clinical trial level estimated CET benefit for the premenopausal patients was 4.9% in RxPONDER.³ However, using RSclinN+ estimates, 58% of premenopausal women

who participated in RxPONDER can expect greater than a 4.9% absolute CET benefit.

Estimates of recurrence risk and absolute CET benefit generated using the DRFI end point were lower compared with iDFS, but the pattern of the average absolute chemotherapy benefit across a range of RS results and combinations of clinicopathological features was consistent regardless of the end point (Data Supplement, Table S2).

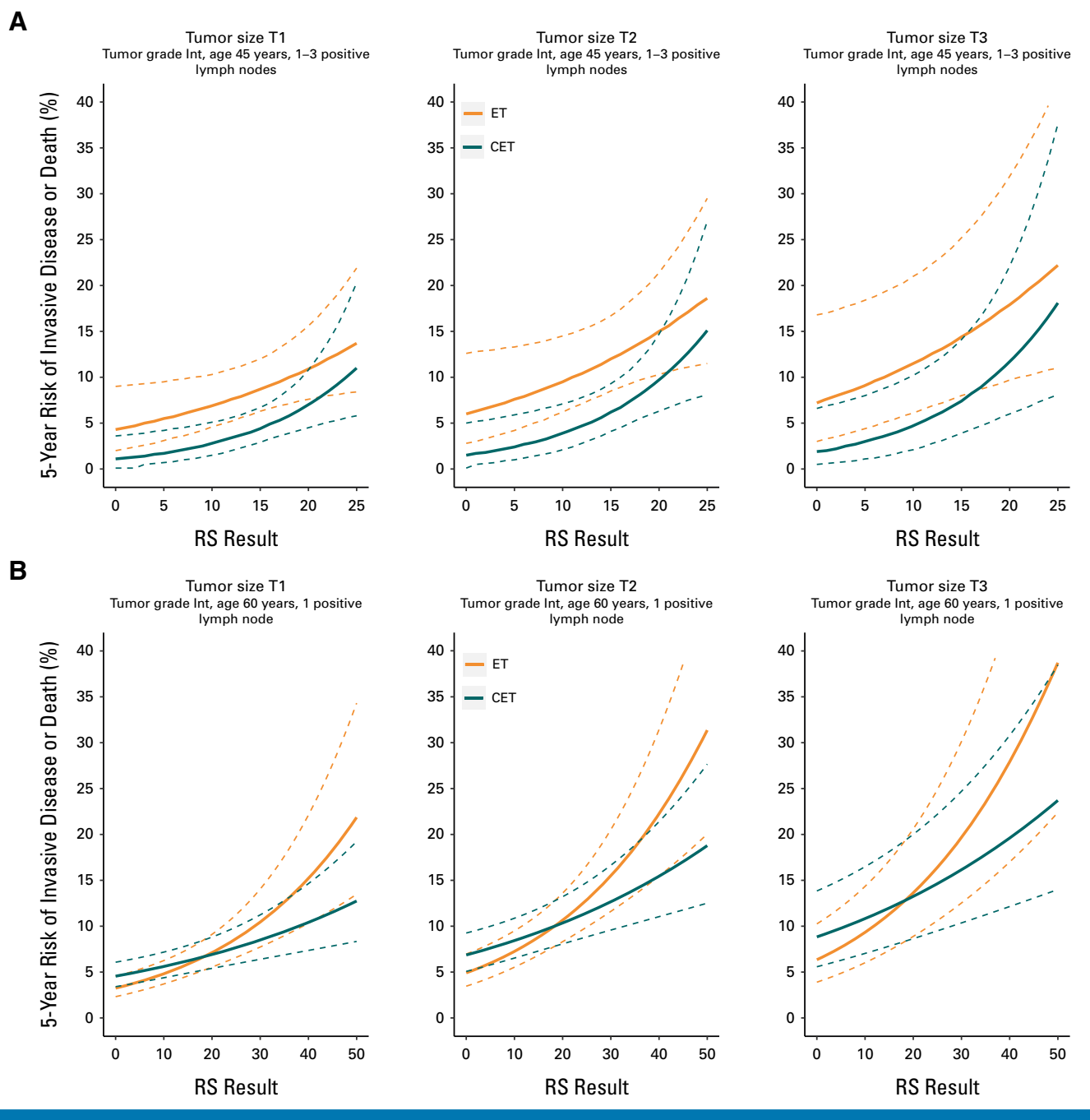


FIG 3. RSclinN+ individualized prognosis estimates of 5-year risk of invasive disease recurrence or death for patients who received adjuvant ET alone versus CET for a typical clinical scenario stratified by tumor size (T1, T2, T3) in (A) a 45-year-old premenopausal N1 patient with an intermediate-grade tumor and (B) a 60-year-old postmenopausal patient with one positive lymph node and an intermediate-grade tumor. CET, chemoendocrine therapy; ET, endocrine therapy; RS, Recurrence Score.

RSclinN+ Model Performance in External Validation

External validation was performed to assess how accurately the RSclinN+ iDFS risk estimates match observed patient experience in an independent, real-world data set including 573 patients with one to three lymph node–positive breast cancer. In this validation cohort, 88 patients (15.4%) were

premenopausal and 485 (84.6%) were postmenopausal (Data Supplement, Table S1). A calibration plot of the 5-year RSclinN+–predicted iDFS risk estimates divided into quartiles for patients treated with ET alone is shown in Figure 4. The menopausal status appropriate and treatment-adjusted RSclinN+ risk estimates were significantly and positively associated with observed iDFS events (hazard ratio, 1.75

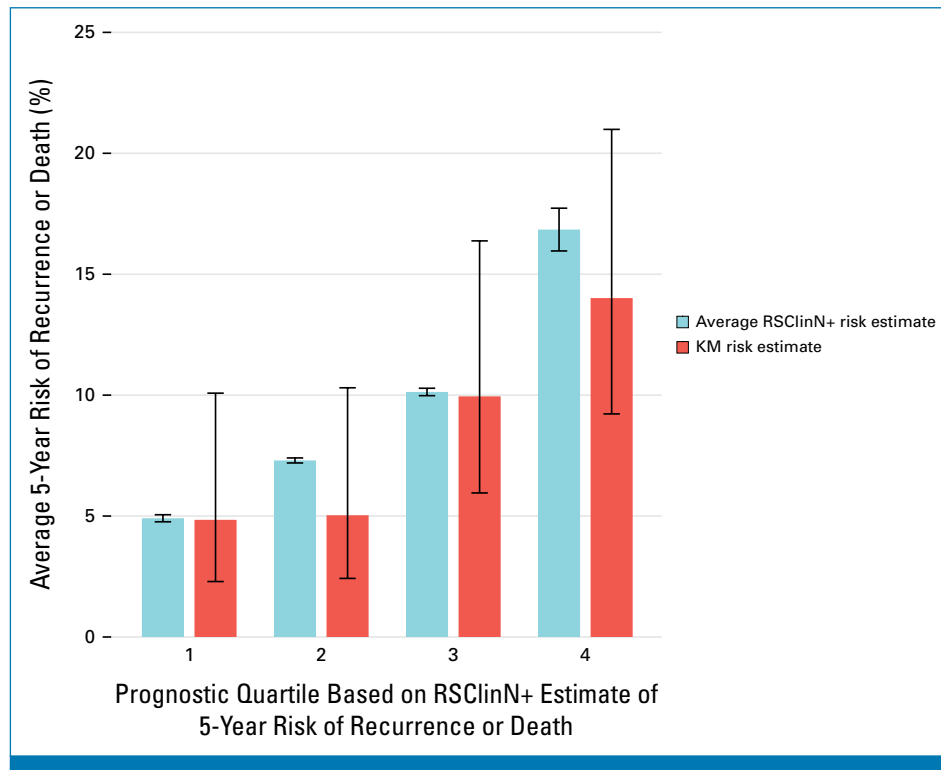


FIG 4. External validation of RSclin in the real-world Clalit registry. Average predicted and observed 5-year invasive disease-free survival estimates and error bars are shown for RSclin-predicted prognostic quartiles. Lin's concordance correlation coefficient 0.92 (95% CI, 0.32 to 0.99). KM, Kaplan Meier estimator; RS, Recurrence Score.

[95% CI, 1.38 to 2.20]). The estimated risk closely approximated the observed 5-year risk (Lin's concordance, 0.92; 95% CI, 0.32 to 0.99). The high concordance between the predicted and observed outcomes confirms the robustness of the model. The S8814 trial included exclusively US patients; S1007 included mostly US patients, but also approximately 1,500 French, Spanish, Irish, and Korean patients. The Clalit database includes almost exclusively patients of Jewish Eastern European and Middle Eastern ancestry.

DISCUSSION

We constructed multivariable prognostic risk models for pre- and postmenopausal women with lymph node-positive, ER+/HER2- breast cancer. Models specific to menopausal status were built because we observed statistically significantly different patterns of chemotherapy benefit as a function of RS result by menopausal status. The number of lymph nodes also had different associations with recurrence risk in the pre- and postmenopausal cohorts. The models use routinely available clinical information, including age, histologic grade, tumor size TNM categories, and the specific number of positive nodes (for postmenopausal patients), as well as RS result as input to estimate individual risk of recurrence or death within 5 years with adjuvant ET alone or with CET.

Prediction of absolute risk of recurrence with adjuvant ET alone and prediction of absolute benefit from adjuvant chemotherapy are required for informed decision making. Patients' risk tolerance and willingness to accept, or not, adjuvant chemotherapy for gains in recurrence-free survival are highly variable.^{10,11} A systematic review of patient preferences in adjuvant therapy decisions found that the median required absolute increase in survival rate to justify chemotherapy ranged from 0.1% to 10% and the median required additional life expectancy ranged from 1 day to 5 years across studies illustrating the large patient-to-patient variability.¹² Respect for personal choices motivates shared medical decision making. However, providing accurate risk estimates is challenging when multiple variables collectively influence risk. Consequently, there is substantial variation in prognostic risk estimates for the same clinical scenario from physician to physician; genomic assays and multivariable prognostic models can be used to reduce this variation and more precisely quantify risk.¹³ The RSclinN+ tool provides standardized estimates of prognosis with ET alone and absolute CET benefit by integrating clinicopathological variables with the RS value. This combined model provides significantly more accurate prognostic information than the RS result alone or a clinicopathological model alone and therefore could be used in patient counseling. Trial-level improvement in outcome is often quoted as the benefit a

patient could expect from therapy. However, individualized predictions of absolute treatment benefit often differ substantially from the overall trial level results. Applying the RSClin N+ tool estimates to the premenopausal patient population in RxPONDER, we found that while no patients had a predicted absolute CET benefit <2%, 42% of premenopausal women in the study can expect less than the trial level 4.9% improvement in iDFS.

RSClinN+ was developed from patient-level data from two randomized clinical trials, and its performance was validated in an independent real-world data set. However, our prediction results have limitations. We did not account for heterogeneity in adjuvant chemotherapy type; the results reflect the types of chemotherapy used in the S8814 and RxPONDER trials. Patients in S8814 received CAF chemotherapy, which is not a contemporary standard of care. Chemotherapy regimens used in RxPONDER were more in line with current standards of care (36% received an anthracycline/taxane combination and 42% received taxane/cyclophosphamide). In addition, the endocrine therapies included mostly tamoxifen as single agent in the premenopausal population of RxPONDER and an AI or tamoxifen in the pooled postmenopausal population. Only 20% and 5% of premenopausal patients received ovarian function suppression in combination with tamoxifen or an AI in the ET and CET arms of RxPONDER, respectively.³ There is clear evidence that ovarian function suppression combined with tamoxifen or an AI is more effective than single-agent ET in premenopausal women.¹⁴ The RSClinN+ -predicted risk of recurrence with ET alone in premenopausal women is therefore likely an overestimate for contemporary patients who would receive combined modality adjuvant ET. There is also uncertainty as to whether the chemotherapy benefit observed in premenopausal women in RxPONDER is due to the direct cytotoxic effect of chemotherapy on

cancer, or due to chemotherapy-induced menopause, or both.¹⁵ The currently accruing NRG-BR009 randomized trial (ClinicalTrials.gov identifier: [NCT05879926](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05879926)) will eventually clarify this question. In premenopausal women, the RSClinN+ tool provides CET benefit estimates only within RS ranges 0–25 due to the lack of data for model building at higher RS values. Current guidelines recommend adjuvant chemotherapy for patients with RS >25, regardless of nodal status or menopausal status.¹⁶ However, no large, randomized trial compared ET with CET in patients with RS >25 other than S8814, which was limited to postmenopausal women. Our postmenopausal model at RS values >25 used data from S8814; in the 30 years since the last patient was enrolled in S8814, the accuracy of imaging modalities used for staging, supportive therapies (ie, adjuvant bisphosphonates), and treatment standards have changed substantially, leading to improved outcomes, and therefore the S8814-based predictions of prognosis with ET alone are likely overestimates for contemporary patients. Also, today patients with ≥four positive lymph nodes and high RS result not only receive chemotherapy but are also eligible for adjuvant CDK4/6 inhibitor therapy that can further reduce their risk of recurrence.^{17,18} Finally, we chose iDFS as the primary end point to pool data across the two studies and maintain a consistent end point in both pre- and postmenopausal models. The use of iDFS as the primary end point for the RSClinN+ tool differs from the previously implemented RSClin tool developed for patients with lymph node-negative disease, which uses DRFI.

Despite these limitations, RSClinN+ complements the previously implemented RSClin tool that was developed for patients with lymph node-negative disease. The RSClinN+ tool provides the current best estimate for absolute chemotherapy benefit for ER+/HER2-, node-positive patients with breast cancer and could improve shared decision making.

AFFILIATIONS

¹Yale University School of Medicine, New Haven, CT

²Exact Sciences Corporation, Madison, WI

³Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, IL

⁴SWOG Statistics and Data Management Center, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA

⁵Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

⁶Rabin Medical Center, Petah Tikva, Israel

⁷Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA

⁸The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

⁹University of Michigan, Ann Arbor, MI

¹⁰University of Kansas Medical Center, Westwood, KS

¹¹Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

CORRESPONDING AUTHOR

Lajos Pusztai, MD, DPhil; e-mail: lajos.pusztai@yale.edu.

PRIOR PRESENTATION

Presented at the 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, June 4, 2024.

SUPPORT

Supported by grants NCI U10CA180888, U10CA180819, U24CA196175; and in part by Exact Sciences Corporation (previously Genomic Health, Inc), and The Hope Foundation for Cancer Research.

CLINICAL TRIAL INFORMATION

[NCT01674140](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01674140), [NCT00929591](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00929591)

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Disclosures provided by the authors are available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01507>.

DATA SHARING STATEMENT

A data sharing statement provided by the authors is available with this article at DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01507>.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Lajos Pusztai, Jess R. Hoag, Kathy S. Albain, William E. Barlow, Steven Shak, James M. Rae, Rick Baehner, Priyanka Sharma, Kevin M. Kalinsky

Administrative support: Lajos Pusztai, Gabriel N. Hortobagyi

Provision of study materials or patients: Lajos Pusztai, Kathy S. Albain, Salomon M. Stemmer, Steven Shak, Rick Baehner, Priyanka Sharma

Collection and assembly of data: Lajos Pusztai, Kathy S. Albain, William E. Barlow, Salomon M. Stemmer, Gabriel N. Hortobagyi, Rick Baehner

Data analysis and interpretation: Lajos Pusztai, Jess R. Hoag, Kathy S. Albain, William E. Barlow, Salomon M. Stemmer, Allison Meisner, Gabriel N. Hortobagyi, Steven Shak, James M. Rae, Rick Baehner

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

Accountable for all aspects of the work: All authors

REFERENCES

1. Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al: Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 40:1816-1837, 2022
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al: Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 379:111-121, 2018
3. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al: 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 385:2336-2347, 2021
4. Curigliano G, Dent R, Llombart-Cussac A, et al: Incorporating clinicopathological and molecular risk prediction tools to improve outcomes in early HR+/HER2–breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 9:56, 2023
5. Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al: Development and validation of a tool integrating the 21-gene recurrence score and clinical-pathological features to individualize prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer. *J Clin Oncol* 39:557-564, 2021
6. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al: Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 11:55-65, 2010
7. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S, et al: Clinical outcomes in ER+ HER2–node-positive breast cancer patients who were treated according to the recurrence score results: Evidence from a large prospectively designed registry. *NPJ Breast Cancer* 3:32, 2017
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C, et al: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012
9. Exact Sciences physician provider website. <https://online.genomichealth.com/Login.aspx>
10. Duric VM, Stockler MR, Heritier S, et al: Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: What makes AC and CMF worthwhile now? *Ann Oncol* 16:1786-1794, 2005
11. Mandelblatt JS, Sheppard VB, Hurria A, et al: Breast cancer adjuvant chemotherapy decisions in older women: The role of patient preference and interactions with physicians. *J Clin Oncol* 28:3146-3153, 2010
12. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, et al: Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 40:1005-1018, 2014
13. Licata L, Viale G, Giuliano M, et al: Oncotype DX results increase concordance in adjuvant chemotherapy recommendations for early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 9:51, 2023
14. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al: Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: Long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 41:1376-1382, 2023
15. Qing T, Karn T, Rozenblit M, et al: Molecular differences between younger versus older ER-positive and HER2-negative breast cancers. *NPJ Breast Cancer* 8:119, 2022
16. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast cancer, V. 3.2024. 2024.<https://www.nccn.org>
17. Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, et al: Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2–, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38:3987-3998, 2020
18. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al: Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med* 390:1080-1091, 2024

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Development and Validation of the RSCLIN+ Tool to Predict Prognosis and Chemotherapy Benefit for Hormone Receptor–Positive, Node-Positive Breast Cancer

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated unless otherwise noted. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/rwc or ascopubs.org/jco/authors/author-center.

Open Payments is a public database containing information reported by companies about payments made to US-licensed physicians (Open Payments).

Lajos Pusztai

Honoraria: Biotheranostics, Natera, OncoCyt, Athenex
Consulting or Advisory Role: H3 Biomedicine, Merck, Novartis, Seagen, Syndax, AstraZeneca, Roche/Genentech, Bristol Myers Squibb, Clovis Oncology, Immunomedics, Eisai, Almac Diagnostics, Pfizer
Research Funding: Merck (Inst), Genentech (Inst), Seagen (Inst), AstraZeneca (Inst), Bristol Myers Squibb (Inst), Pfizer (Inst), Menarini (Inst)
Uncompensated Relationships: NanoString Technologies, Foundation Medicine
Open Payments Link: <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/110878>

Jess R. Hoag

Employment: Exact Sciences
Stock and Other Ownership Interests: Exact Sciences, Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, UnitedHealthcare

Kathy S. Albain

Honoraria: Encore Medical Education
Research Funding: Seagen (Inst), Quantum Leap Healthcare Collaborative (Inst)
Other Relationship: Seagen

William E. Barlow

Research Funding: Merck (Inst), AstraZeneca (Inst)

Salomon M. Stemmer

Stock and Other Ownership Interests: Can-Fite, TyrNovo, CTG Pharma, Vype, DocBoxMD, Remiwise, PeersMD
Research Funding: Teva (Inst), Clovis Oncology (Inst), AstraZeneca (Inst), Can-Fite BioPharma (Inst), Puma Biotechnology (Inst), Lilly (Inst), GEICAM (Inst), Bristol Myers Squibb (Inst), Roche (Inst), MSD (Inst), Halozyme (Inst), BiolineRx (Inst), Incyte (Inst), Silenseed (Inst), Tiziana Life Sciences (Inst), CTG Pharma (Inst), SynCoreBio (Inst), Moderna Therapeutics (Inst), Exelixis (Inst), Rafael Pharmaceuticals (Inst), Taiga (Inst), AbbVie (Inst), most pharma companies running studies as PI or CI (Inst)
Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Combo patent, Check point inhibitors, CTG, Vype

Gabriel N. Hortobagyi

Consulting or Advisory Role: Novartis, Seagan, Blueprint Medicines, AstraZeneca

Steven Shak

Employment: Exact Sciences, Roche
Leadership: Exact Sciences
Stock and Other Ownership Interests: Exact Sciences
Consulting or Advisory Role: Exact Sciences, Genomic Life
Patents, Royalties, Other Intellectual Property: Filed Oncotype DX patents (Inst)

Rick Baehner

Employment: Exact Sciences
Leadership: Exact Sciences
Stock and Other Ownership Interests: Exact Sciences

Priyanka Sharma

Stock and Other Ownership Interests: Amgen, Johnson & Johnson/Janssen, Roche/Genentech, Gilead Sciences, Sanofi, Pfizer
Consulting or Advisory Role: Novartis, Merck, AstraZeneca, Pfizer, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Sanofi, Boston Scientific, Cipla, Salient Pharmaceuticals, Lilly
Research Funding: Novartis (Inst), Bristol Myers Squibb (Inst), Merck (Inst), Novartis (Inst), Gilead Sciences (Inst)
Patents, Royalties, Other Intellectual Property: UpToDate

Kevin M. Kalinsky

Employment: EQRx
Stock and Other Ownership Interests: EQRx
Consulting or Advisory Role: Lilly, Novartis, AstraZeneca, Genentech/Roche, Merck, Daiichi Sankyo/AstraZeneca, Mersana, Menarini Silicon Biosystems, Myovant Sciences, Takeda, Prelude Therapeutics, RayzeBio, eFFECTOR Therapeutics, Cullinan Oncology, Gilead Sciences, Relay Therapeutics, Regor, Puma Biotechnology, Pfizer, Biotheranostics, ProteinQure
Research Funding: Novartis (Inst), Genentech/Roche (Inst), Lilly (Inst), Seagen (Inst), AstraZeneca (Inst), Daiichi Sankyo (Inst), Ascentage Pharma (Inst)

No other potential conflicts of interest were reported.

Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer

J.A. Sparano, R.J. Gray, P.M. Ravdin, D.F. Makower, K.I. Pritchard, K.S. Albain, D.F. Hayes, C.E. Geyer, Jr., E.C. Dees, M.P. Goetz, J.A. Olson, Jr., T. Lively, S.S. Badve, T.J. Saphner, L.I. Wagner, T.J. Whelan, M.J. Ellis, S. Paik, W.C. Wood, M.M. Keane, H.L.G. Moreno, P.S. Reddy, T.F. Goggins, I.A. Mayer, A.M. Brufsky, D.L. Toppmeyer, V.G. Kaklamani, J.L. Berenberg, J. Abrams, and G.W. Sledge, Jr.

ABSTRACT

BACKGROUND

The use of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer may be guided by clinicopathological factors and a score based on a 21-gene assay to determine the risk of recurrence. Whether the level of clinical risk of breast cancer recurrence adds prognostic information to the recurrence score is not known.

METHODS

We performed a prospective trial involving 9427 women with hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, axillary node-negative breast cancer, in whom an assay of 21 genes had been performed, and we classified the clinical risk of recurrence of breast cancer as low or high on the basis of the tumor size and histologic grade. The effect of clinical risk was evaluated by calculating hazard ratios for distant recurrence with the use of Cox proportional-hazards models. The initial endocrine therapy was tamoxifen alone in the majority of the premenopausal women who were 50 years of age or younger.

RESULTS

The level of clinical risk was prognostic of distant recurrence in women with an intermediate 21-gene recurrence score of 11 to 25 (on a scale of 0 to 100, with higher scores indicating a worse prognosis or a greater potential benefit from chemotherapy) who were randomly assigned to endocrine therapy (hazard ratio for the comparison of high vs. low clinical risk, 2.73; 95% confidence interval [CI], 1.93 to 3.87) or to chemotherapy plus endocrine (chemoendocrine) therapy (hazard ratio, 2.41; 95% CI, 1.66 to 3.48) and in women with a high recurrence score (a score of 26 to 100), all of whom were assigned to chemoendocrine therapy (hazard ratio, 3.17; 95% CI, 1.94 to 5.19). Among women who were 50 years of age or younger who had received endocrine therapy alone, the estimated ($\pm$ SE) rate of distant recurrence at 9 years was less than 5% ($\leq 1.8 \pm 0.9\%$) with a low recurrence score (a score of 0 to 10), irrespective of clinical risk, and $4.7 \pm 1.0\%$ with an intermediate recurrence score and low clinical risk. In this age group, the estimated distant recurrence at 9 years exceeded 10% among women with a high clinical risk and an intermediate recurrence score who received endocrine therapy alone ($12.3 \pm 2.4\%$) and among those with a high recurrence score who received chemoendocrine therapy ($15.2 \pm 3.3\%$).

CONCLUSIONS

Clinical-risk stratification provided prognostic information that, when added to the 21-gene recurrence score, could be used to identify premenopausal women who could benefit from more effective therapy. (Funded by the National Cancer Institute and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00310180.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Sparano at Montefiore Medical Center, 1695 Eastchester Rd., Bronx, NY 10461, or at jsparano@montefiore.org.

This article was published on June 3, 2019, at NEJM.org.

N Engl J Med 2019;380:2395-405.

DOI: 10.1056/NEJMoa1904819

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES, including tumor size, histologic grade, and the presence of axillary lymph-node metastases, provide prognostic information about disease recurrence in women who have localized breast cancer after surgery, but these features have not been shown to be predictive of benefit from adjuvant chemotherapy.¹ In women with hormone-receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–negative early breast cancer, the 21-gene recurrence-score assay provides prognostic information that is independent of clinicopathological features,² and a high score (on a scale of 0 to 100) indicates a higher rate of distant recurrence and is predictive of chemotherapy benefit. A high score has been defined as 31 or higher on the basis of the prospective validation National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B20 and Southwest Oncology Group S8814 trial cohorts^{3,4} or 26 or higher on the basis of the NSABP B20 trial cohort.^{5,6}

The prospective Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx) showed that endocrine therapy alone was noninferior to adjuvant chemotherapy plus endocrine (chemoendocrine) therapy in women with hormone-receptor–positive, HER2-negative, axillary node–negative breast cancer and a 21-gene recurrence score of 11 to 25. An exploratory analysis indicated some benefit of chemotherapy in women 50 years of age or younger who had a recurrence score of 16 to 25. The trial also showed a low percentage of women with distant recurrence (3%) at 9 years with endocrine therapy alone if the recurrence score was 0 to 15, irrespective of age.^{7,8}

Here, we report the results of secondary analyses of the TAILORx trial that were designed to determine whether clinical risk, as assessed with the use of an algorithm that integrates tumor size and histologic grade, adds prognostic information to the 21-gene recurrence score and predictive information regarding the benefit of chemotherapy. We further examined the relationship between age and the absolute chemotherapy benefit in women who were 50 years of age or younger and had a recurrence score of 16 to 25.

METHODS

TRIAL DESIGN AND PATIENTS

TAILORx, a prospective clinical trial, was sponsored by the National Cancer Institute and was

coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group–American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) Cancer Research Group, as previously described.⁷ Women who participated in the trial provided written informed consent, including a statement of willingness to have treatment assigned or randomly assigned on the basis of the 21-gene Oncotype DX recurrence-score assay performed in a central laboratory (Genomic Health).²

OBJECTIVE AND DEFINITION OF CLINICAL RISK

The standardized definitions for efficacy end points (STEEP) criteria were used for end-point definitions.⁹ One end point was the distant recurrence-free interval, referred to here as distant recurrence (defined as the time from registration to the date of distant recurrence of breast cancer, or of death with distant recurrence, if death was the first manifestation of distant recurrence). Another end point was invasive disease-free survival, defined as the time from registration to the first event of recurrence (distant or locoregional), second primary cancer (excluding nonmelanoma skin cancers), or death without evidence of recurrence.

A prespecified secondary trial objective was to determine whether clinical risk, as assessed with the use of the Adjuvant! algorithm, added information regarding prognosis for recurrence and prediction of chemotherapy benefit to that projected by the Oncotype DX test.⁷ Classic pathologic information and outcome results were also used to refine models based on classic information and genomic tests. Adjuvant! is a tool that uses clinicopathological characteristics to provide estimates of breast cancer outcomes at 10 years on the basis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry data and treatment effects associated with adjuvant chemotherapy and endocrine therapy derived by the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group meta-analysis that has been validated in several data sets.^{10,11}

Since Adjuvant! is no longer available for clinical use, we assessed the prognostic information provided by a binary clinical-risk categorization based on the Adjuvant! algorithm as used in the MINDACT (Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy) trial.¹² A low clinical risk was defined as the probability of breast cancer-specific survival at 10 years without systemic therapy among more than 92% of women

with estrogen receptor–positive tumors who received endocrine therapy alone, as projected by Adjuvant! (version 8.0).¹¹ Clinical risk was defined as low if the tumor was 3 cm in diameter or smaller and had a low histologic grade, 2 cm or smaller and had an intermediate grade, or 1 cm or smaller and had a high grade; the clinical risk was defined as high if the low-risk criteria were not met.

OVERSIGHT

This trial was coordinated by the ECOG-ACRIN Cancer Research Group, with other federally funded groups participating, including the Southwest Oncology Group, the Alliance for Clinical Trials in Oncology, NRG Oncology, and the Canadian Cancer Clinical Trials Network.

The statistical analysis was performed by the second author, the manuscript was written by the first author, and a final version of the manuscript, incorporating changes recommended by the coauthors, was reviewed and approved by all the authors, who vouch for the accuracy and completeness of the data and the adherence of the trial to the protocol (available with the full text of this article at NEJM.org). No one who is not an author contributed to the manuscript. No commercial support was provided in the planning or execution of the trial, but commercial support was provided by Genomic Health, the makers of the 21-gene risk score tool, for collection of follow-up information from the treatment sites.

STATISTICAL ANALYSIS

This analysis involved the same intention-to-treat population previously described.⁷ Event-free rates were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, with confidence intervals computed with log–log transformation and Greenwood’s variance. Hazard ratios were estimated with the use of partial likelihood analysis of the Cox proportional-hazards model, with confidence intervals symmetric on the log-ratio scale. No corrections for multiple comparisons were made.

RESULTS

CLINICAL-RISK CATEGORY, 21-GENE RECURRENT SCORE, AND AGE

The trial was conducted from April 2006 to October 2010. Of the 9719 women in the trial who

were included in the primary intention-to-treat population and who had data that could be evaluated, information regarding clinical risk, including both tumor size and histologic grade, was available for 9427 (97.0%), of whom 6615 (70.2%) had low clinical risk and 2812 (29.8%) had high clinical risk, with a similar distribution according to age (≤ 50 years vs. > 50 years). The recurrence score was high (a score of 26 to 100) in 589 patients (8.9%) with low clinical risk and in 770 patients (27.4%) with high clinical risk; these distributions were also similar according to age. Endocrine therapy administered to women who were reported to be premenopausal at registration and to have a recurrence score of 11 or higher included tamoxifen in 78% of the women (including 35% who crossed over to an aromatase inhibitor) and ovarian function suppression alone or in combination with an aromatase inhibitor in 13%; 7% of the women were reported to receive an aromatase inhibitor, which could indicate either incorrect reporting of menopausal status at registration or chemotherapy-induced menopause.

CLINICAL-RISK CATEGORY AND PROGNOSIS

Prognostic information provided by the clinical-risk category is shown in Figure 1. Estimated hazard ratios reflect the comparison of the high clinical-risk group with the low clinical-risk group; a hazard ratio greater than 1 indicated that a high clinical risk was prognostic for a higher event rate. The clinical-risk category added prognostic information regarding distant recurrence in patients who received endocrine therapy alone and who had an intermediate recurrence score of 11 to 25 (hazard ratio, 2.73; 95% confidence interval [CI], 1.93 to 3.87) and in patients treated with chemoendocrine therapy who had an intermediate recurrence score (hazard ratio, 2.41; 95% CI, 1.66 to 3.48) or a high recurrence score of 26 to 100 (hazard ratio, 3.17; 95% CI, 1.94 to 5.19).

In a model of distant recurrence incorporating clinical risk and the recurrence score for the group of patients with an intermediate recurrence score (6496 patients and 240 distant recurrences), significant prognostic information was provided by both the clinical-risk level (hazard ratio for high vs. low risk, 2.42; $P < 0.001$) and the continuous recurrence score (hazard ratio for an increase of 1 point in the recurrence score, 1.08;

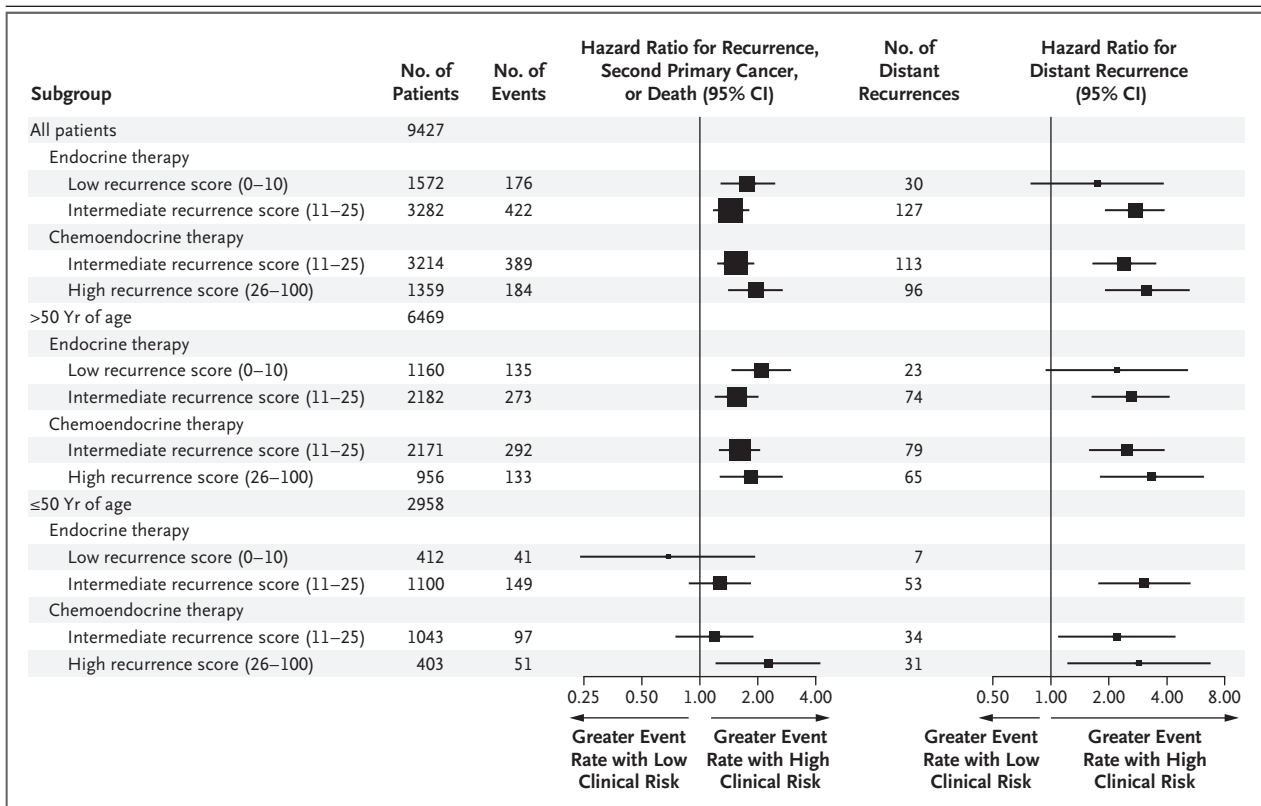


Figure 1. Effect of Clinical Risk on Prognosis in the Entire Population and Stratified According to Age.

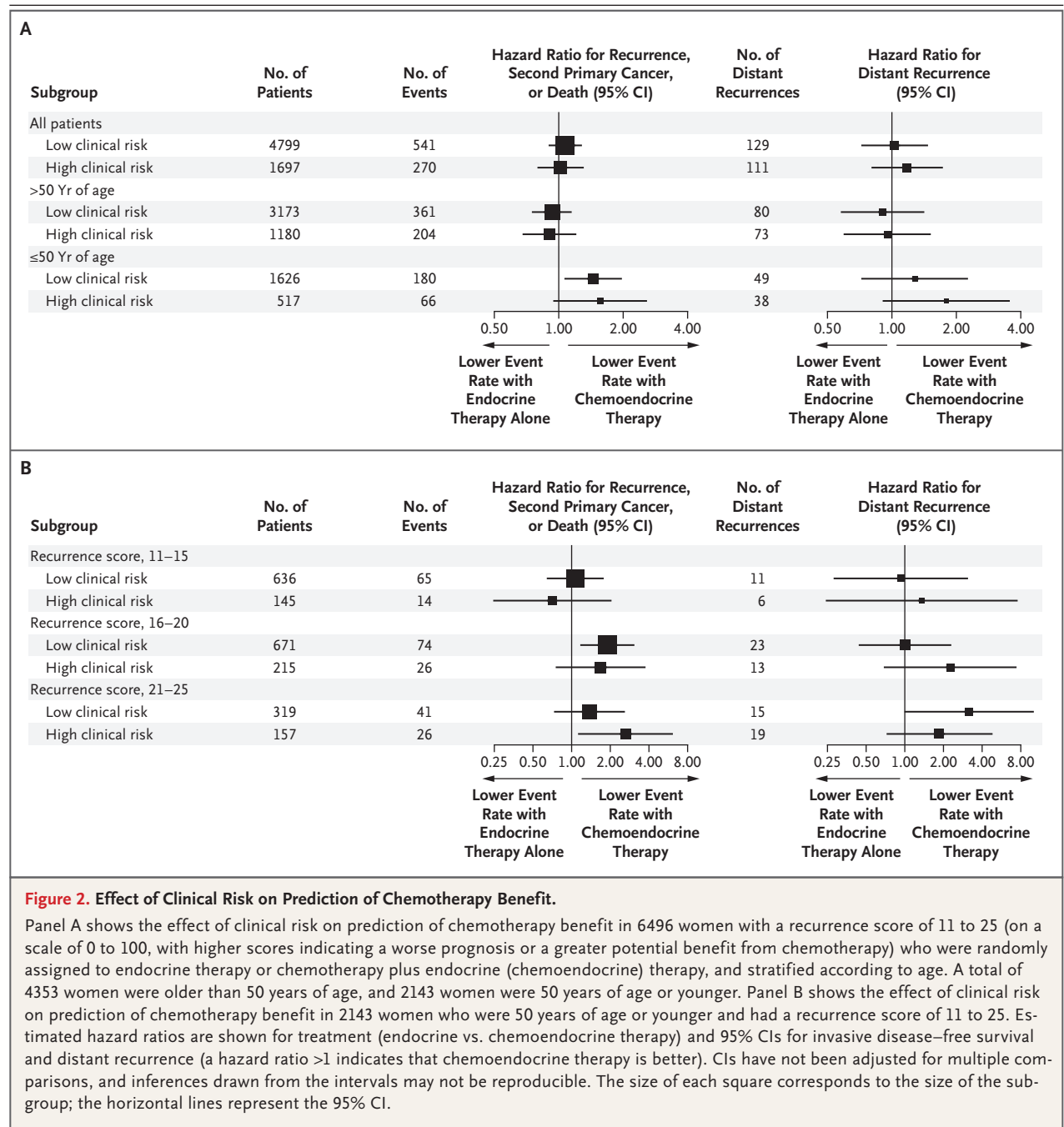
Hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) for a high versus low clinical risk of invasive disease recurrence, second primary cancer, or death and for distant recurrence (a hazard ratio of >1 indicates a higher event rate with high clinical risk) are shown. There were no distant recurrences among 64 patients in the subgroup who had a high clinical risk and a low recurrence score. CIs have not been adjusted for multiple comparisons, and inferences drawn from the intervals may not be reproducible. The size of each square corresponds to the size of the subgroup; the horizontal lines represent the 95% CI.

$P < 0.001$). Similar findings were noted for rates of invasive disease-free survival events (defined as freedom from invasive disease recurrence, second primary cancer, or death).

An evaluation of the effect of clinical risk on prognosis with respect to distant recurrence and invasive disease-free survival, stratified according to age, showed similar prognostic effects in women older than 50 years of age and in women 50 years of age or younger. Weaker associations between clinical risk and distant recurrence were observed in older women who had a low recurrence score (a score of 0 to 10) than among those who had a higher recurrence score, and no association was observed in younger women with a low recurrence score, which may be explained at least partly by the lower event rate among younger women and the smaller sample size.

CLINICAL-RISK CATEGORY AND CHEMOTHERAPY BENEFIT

Estimated treatment hazard ratios for 6496 women with an intermediate recurrence score who were randomly assigned to endocrine or chemoendocrine therapy are shown in Figure 2. An estimated hazard ratio of greater than 1 indicates a higher recurrence rate with endocrine therapy alone than with chemoendocrine therapy. The level of clinical risk was not predictive of chemotherapy benefit in women who had an intermediate recurrence score in the entire population, nor in the 4353 women who were older than 50 years of age or the 2143 women who were 50 years of age or younger (Fig. 2A). Trends suggested a chemotherapy benefit in 476 women who were younger than 50 years of age and had a recurrence score of 21 to 25, but these trends did not vary according to clinical risk (Fig. 2B).



AGE AND CHEMOTHERAPY BENEFIT

We further evaluated chemotherapy benefit as a function of age and menopausal status in 4338 women with a recurrence score of 16 to 25 (Fig. 3). We found that a chemotherapy benefit was most evident at 45 years of age in premenopausal women and waned at younger and older ages

and with menopause, consistent with an effect due to chemotherapy-induced premature menopause. Similar results were found when age (without menopausal status) was evaluated as a continuous variable with the use of a natural spline (Fig. S1 in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org).

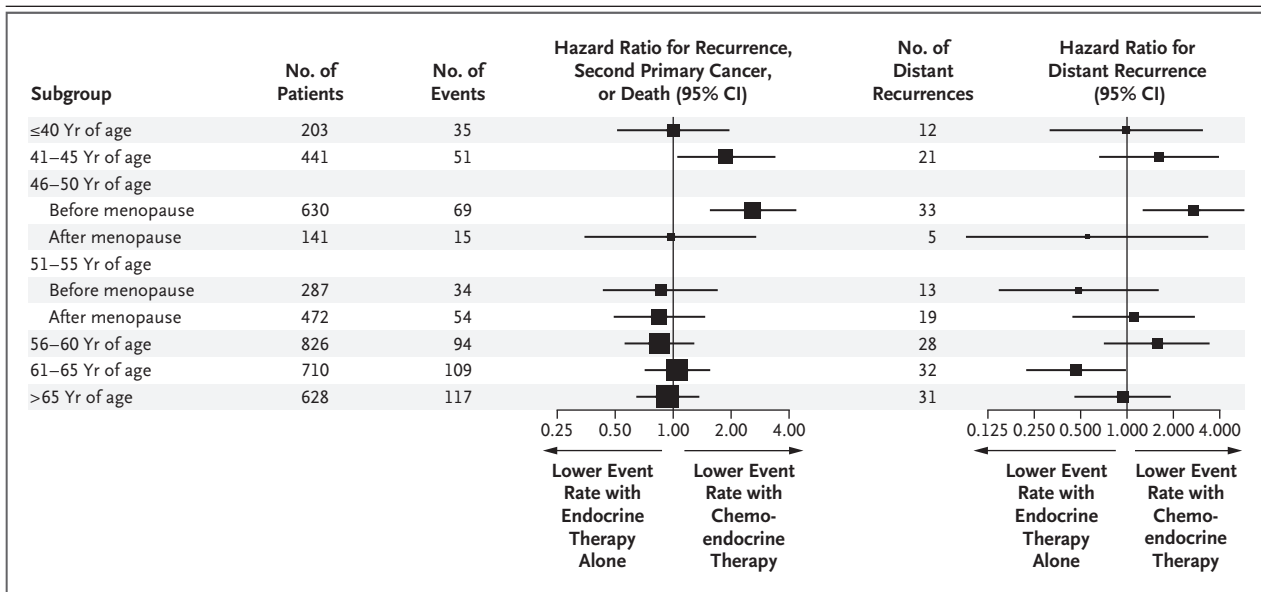


Figure 3. Effect of Age and Menopausal Status on Chemotherapy Benefit.

Shown is the effect of age and menopausal status on chemotherapy benefit in 4338 women who had a recurrence score of 16 to 25 and were randomly assigned to endocrine therapy or chemoendocrine therapy. Estimated treatment hazard ratios (endocrine vs. chemoendocrine therapy) and 95% CIs for rates of distant recurrence at 9 years are shown (a hazard ratio >1 indicates that chemoendocrine therapy is better). Menopause was defined as an age of 60 years or older; an age of 45 to 59 years with spontaneous cessation of menses for at least 12 months before registration; an age of 45 to 59 years with cessation of menses for less than 12 months before registration and a follicle-stimulating hormone (FSH) level in the postmenopausal range (or >34.4 IU per liter if the institutional range was not available); prior bilateral oophorectomy; or age younger than 60 years with prior hysterectomy without bilateral oophorectomy and an FSH level in the postmenopausal range (or >34.4 IU per liter if the institutional range was not available). CIs have not been adjusted for multiple comparisons, and inferences drawn from the intervals may not be reproducible. The size of each square corresponds to the size of the subgroup; the horizontal lines represent the 95% CI.

EVENT RATES AT 9 YEARS, STRATIFIED ACCORDING TO AGE

Kaplan–Meier estimates of event rates at 9 years, stratified according to age, are shown in Table 1. In 6469 women who were older than 50 years of age (two thirds of the trial population), the mean ($\pm$ SE) distant recurrence rate at 9 years was similar, irrespective of use or nonuse of chemotherapy, in the cohort with an intermediate recurrence score, regardless of whether the clinical risk was low ($4.0\pm0.7\%$ vs. $3.5\pm0.6\%$) or high ($8.3\pm1.5\%$ vs. $9.3\pm1.9\%$). Similar findings were noted with respect to invasive disease–free survival.

In 2958 women who were 50 years of age or younger (one third of the trial population), use or nonuse of chemotherapy in the group with an intermediate recurrence score was associated with similar distant recurrence rates at 9 years if the clinical risk was low ($3.9\pm1.0\%$ and $4.7\pm1.0\%$, re-

spectively), but distant recurrence rates were lower with the use of chemotherapy in the group with high clinical-risk ($6.1\pm1.8\%$ and $12.3\pm2.4\%$, respectively). Rates of distant recurrence at 9 years were very low among patients who were 50 years of age or younger who had a low recurrence score, irrespective of clinical-risk category ($\leq 1.8\pm0.9\%$). Owing to fewer second primary cancers and deaths, rates of invasive disease–free survival events were lower among younger women across all recurrence-score groups than among women who were older than 50 years of age.

The level of clinical risk also added prognostic information with regard to distant recurrence in the 1359 women (both younger and older women) with a high recurrence score who received chemoendocrine therapy. Distant recurrence rates were also low among 589 women with a high recurrence score and low clinical risk who received chemotherapy ($7.0\pm2.4\%$ among older women and

Table 1. Distant or Locoregional Disease Recurrence, Second Primary Cancer, or Death, and Distant Recurrence at 9 Years, According to Use or Nonuse of Adjuvant Chemotherapy, Stratified According to Age, Recurrence Score, and Clinical Risk (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Clinical Risk	No. of Patients	Estimated Probability of Recurrence, Second Primary Cancer, or Death <i>percent</i>	Hazard Ratio for Recurrence, Second Primary Cancer, or Death (95% CI) [†]	Estimated Probability of Distant Recurrence <i>percent</i>	Hazard Ratio for Distant Recurrence (95% CI) [†]
Patients >50 yr		6469				
Low recurrence score (0–10)						
No chemotherapy	High	281	27.2±4.5	2.09 (1.47–2.96)	7.4±3.4	2.20 (0.95–5.08)
No chemotherapy	Low	879	13.3±1.5		2.6±0.8	
Intermediate recurrence score (11–25)						
No chemotherapy	High	577	23.2±2.6	1.56 (1.21–2.00)	9.3±1.9	2.61 (1.65–4.11)
No chemotherapy	Low	1605	13.6±1.1		3.5±0.6	
Chemotherapy	High	603	22.6±2.3	1.61 (1.27–2.04)	8.3±1.5	2.49 (1.60–3.87)
Chemotherapy	Low	1568	15.7±1.3		4.0±0.7	
High recurrence score (26–100)						
Chemotherapy	High	542	32.1±4.4	1.85 (1.28–2.66)	19.8±3.9	3.35 (1.82–6.14)
Chemotherapy	Low	414	19.3±3.8		7.0±2.4	
Patients ≤50 yr		2958				
Low recurrence score (0–10)						
No chemotherapy	High	64	9.3±4.5	0.68 (0.24–1.92)	0	0
No chemotherapy	Low	348	13.3±2.3		1.8±0.9	
Intermediate recurrence score (11–25)						
No chemotherapy	High	265	19.8±3.0	1.27 (0.89–1.83)	12.3±2.4	3.06 (1.78–5.25)
No chemotherapy	Low	835	17.4±1.8		4.7±1.0	
Chemotherapy	High	252	13.5±3.0	1.19 (0.76–1.88)	6.1±1.8	2.20 (1.10–4.40)
Chemotherapy	Low	791	11.3±1.4		3.9±1.0	
High recurrence score (26–100)						
Chemotherapy	High	228	24.0±4.2	2.27 (1.22–4.19)	15.2±3.3	2.87 (1.23–6.65)
Chemotherapy	Low	175	14.8±4.2		6.2±2.5	

* Plus–minus values are Kaplan–Meier estimates ±SE.

[†] A hazard ratio greater than 1 indicates that high clinical risk was prognostic for a higher event rate. Confidence intervals have not been adjusted, and inferences drawn from the intervals may not be reproducible.

6.2±2.5% among younger women) and were similar to those among older women with a low recurrence score and high clinical risk (7.4±3.4%) who received endocrine therapy alone. In contrast, among 770 women with a high recurrence score and high clinical risk, distant recurrence rates were high among both older and younger women despite the use of chemotherapy (19.8±3.9% and 15.2±3.3%, respectively).

ESTIMATION OF CHEMOTHERAPY BENEFIT IN REDUCING DISTANT RECURRENCE AT 9 YEARS

We previously reported that the estimated absolute reduction in the mean (±SE) rate of distant recurrence at 9 years associated with adjuvant chemotherapy among women 50 years of age or younger was 1.6±1.9 percentage points in those with a recurrence score of 16 to 20 and 6.4±4.9 percentage points in those with a recurrence

score of 21 to 25.⁷ Here, we provide estimates of the absolute benefit of chemotherapy, further stratified according to clinical risk (Table 2). In 476 women with a recurrence score of 21 to 25, the absolute chemotherapy benefit in the subgroup with low clinical risk (6.4 ± 4.9 percentage points) was similar to that in the subgroup with high clinical risk (8.7 ± 6.2 percentage points). In the 886 women with a recurrence score of 16 to 20, there was an estimated chemotherapy benefit with high clinical risk ($6.5 \pm 4.9\%$) but not with low clinical risk ($-0.2 \pm 2.1\%$). The sample size was small in some of the subgroups examined; this contributed to higher standard errors than estimates for the entire cohort with a recurrence score of 11 to 25.

PROGNOSIS IN WOMEN 50 YEARS OF AGE OR YOUNGER

Among women who were 50 years of age or younger, most of whom were premenopausal and treated with tamoxifen alone or followed sequentially with an aromatase inhibitor, the distant recurrence rate at 9 years was less than 5% ($\leq 1.8 \pm 0.9\%$) among those with a low recurrence score, irrespective of clinical risk, and an intermediate recurrence score with low clinical risk ($4.7 \pm 1.0\%$) (Table 1). In contrast, the rate of distant recurrence at 9 years exceeded 10% among women with high clinical risk and an intermediate recurrence score who received endocrine therapy alone ($12.3 \pm 2.4\%$) and in those with a high recurrence score who received chemoendocrine therapy ($15.2 \pm 3.3\%$).

DISCUSSION

The recurrence score based on the 21-gene breast cancer assay provides robust prognostic information regarding distant recurrence² and predicts chemotherapy benefit or lack thereof^{3,4,7}; clinicopathological features provide prognostic information that is complementary to that of this assay.¹³⁻¹⁵ The integration of genomic and clinical information may provide a more accurate estimation of prognosis for individual patients than could be provided by either the genomic or clinical information alone.¹⁶ Our analysis confirmed that clinical-risk stratification based on tumor size and histologic grade, when added to the 21-gene recurrence score, provided prognostic information about recurrence but not

predictive information regarding chemotherapy benefit.

Although TAILORx showed that endocrine therapy was noninferior to chemoendocrine therapy in women with an intermediate recurrence score (a score of 11 to 25),⁷ we performed an exploratory analysis in accordance with recommended guidelines in order to determine whether any subgroup might derive some benefit from adjuvant chemotherapy.¹⁷ There was a significant interaction between chemotherapy treatment, age (≤ 50 vs. > 50 years) or menopausal status, and recurrence score, suggesting a modest but clinically meaningful reduction in the rate of distant recurrence with chemotherapy among younger or premenopausal women who had a recurrence score of 16 to 25.⁷ Similar findings were noted in a population-based study indicating a chemotherapy benefit emerging at a recurrence score above 15 in women who were 50 years of age or younger and above 25 in women who were older than 50 years.¹⁸

Adjuvant chemotherapy is associated with nearly twice the reduction in the rate of death from breast cancer among women younger than 50 years of age as compared with older women¹; this has been attributed to a dual effect, which includes a direct cytotoxic effect in eradicating micrometastatic disease and an antiestrogenic effect from chemotherapy-induced ovarian failure and premature menopause.^{19,20} The interaction among age, recurrence score, and chemotherapy benefit observed in TAILORx is therefore consistent with the greater treatment effect of adjuvant chemotherapy in younger women.

Although the potential pitfalls of a subgroup analysis to identify more effective therapies in trials with a superiority design have been well described¹⁷ and the exploratory analyses presented here were not adjusted for multiple comparisons, caution is warranted when withdrawing potentially lifesaving therapy on the basis of a noninferiority trial such as TAILORx, especially when the findings are biologically plausible and supported by population-level data, as described here. Given the incremental benefits observed with ovarian suppression plus tamoxifen or an aromatase inhibitor as compared with tamoxifen alone in premenopausal women^{21,22} and the low percentage of premenopausal women who received ovarian suppression in TAILORx, it is possible that similar incremental benefits

observed in younger women who received chemotherapy and had a recurrence score of 16 to 25 could be achieved with ovarian suppression and an aromatase inhibitor, as observed in other trials.^{21,22} This potential is supported by data indicating that a low-to-midrange recurrence score and high estrogen receptor 1 gene (*ESR1*) RNA expression are predictive of benefit from tamoxifen.^{23,24} For patients who are approaching menopause, a strategy of an initial 2-to-5-year course of tamoxifen followed by a switch to an aromatase inhibitor at the time of natural menopause is another reasonable approach.²⁵ This may be especially true for women with a high *ESR1* RNA score obtained as part of the 21-gene assay, which is prognostic for late recurrence 5 or more years after diagnosis and thus may identify women who are more likely to benefit from continued antiestrogen therapy beyond 5 years.²⁶

Recurrence rates reflect the underlying recurrence risk, the benefit from adjuvant endocrine therapy, and the benefit from adjuvant chemotherapy, the latter of which has little effect on nonrecurrence events such as contralateral breast cancer or second primary cancers.²⁷⁻²⁹ Estimation of an absolute chemotherapy benefit requires tools to estimate the underlying risk of recurrence and the treatment effect of chemotherapy, which may vary in magnitude according to tumor biologic features.

When the recurrence score was further stratified according to clinical risk among TAILORx patients as described here, there was no evidence of chemotherapy benefit at 9 years in the subgroup with a low clinical risk and a recurrence score of 16 to 20, whereas the addition of chemotherapy was associated with lower rates of distant recurrence ranging from approximately 6 to 8 percentage points among women with a recurrence score of 21 to 25, irrespective of clinical risk, and a recurrence score of 16 to 20 with high clinical risk. This absolute chemotherapy benefit is similar to the benefit seen in unselected patients with node-negative, hormone-receptor–positive breast cancer,³⁰ but it is substantially less than the absolute benefit of 25 percentage points observed in patients with a high recurrence score of 26 to 100.⁶ The treatment effect associated with chemotherapy in this subgroup is similar to that observed with ovarian suppression plus an aromatase inhibitor as compared with tamoxifen.^{21,22} The level of clinical

Table 2. Recurrence, Second Primary Cancer, or Death, and Distant Recurrence at 9 Years, According to Use or Nonuse of Adjuvant Chemotherapy in Women Younger than 50 Years of Age, Stratified According to Recurrence Score and Clinical Risk (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Clinical Risk	No. of Patients	Estimated Probability of Recurrence, Second Primary Cancer, or Death percent	Hazard Ratio for Recurrence, Second Primary Cancer, or Death (95% CI)†	Estimated Probability of Distant Recurrence percent	Estimated Absolute Chemotherapy Benefit percentage points	Hazard Ratio for Distant Recurrence (95% CI)†
Recurrence score of 16–20							
No chemotherapy	Low	328	19.6±3.1	1.89 (1.18–3.04)	4.6±1.5	–0.2±2.1	1.00 (0.44–2.28)
Chemotherapy	Low	343	9.5±1.8		4.8±1.5		
No chemotherapy	High	107	19.0±4.5	1.68 (0.76–3.72)	11.9±3.9	6.5±4.9	2.26 (0.70–7.34)
Chemotherapy	High	108	16.3±5.8		5.5±3.0		
Recurrence score of 21–25							
No chemotherapy	Low	158	19.7±4.5	1.38 (0.74–2.57)	11.4±3.9	6.4±4.9	3.16 (1.01–9.94)
Chemotherapy	Low	161	15.8±4.0		5.0±3.0		
No chemotherapy	High	75	26.4±5.4	2.63 (1.14–6.05)	18.8±5.0	8.7±6.2	1.86 (0.73–4.74)
Chemotherapy	High	82	11.4±3.8		10.1±3.7		

* Plus-minus values are Kaplan–Meier estimates ±SE.

† An estimated hazard ratio of greater than 1 indicates a higher recurrence rate with endocrine therapy alone than with chemoendocrine therapy. Confidence intervals have not been adjusted, and inferences drawn from the intervals may not be reproducible.

cal risk also added prognostic information for women with a high recurrence score who were receiving chemoendocrine therapy, irrespective of age, and thus could be used to identify patients with very high risk for whom testing of new therapeutic approaches in clinical trials is warranted.

In conclusion, binary clinical-risk stratification based on tumor size and histologic grade added prognostic information to the 21-gene recurrence score, but not prediction of a large chemotherapy benefit. The addition of this information enabled more precise identification of subgroups of younger women who may derive some benefit from more effective antiestrogen therapy than a course of tamoxifen.

The content of this article is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health, nor does mention of trade names, commercial products, or organizations imply endorsement by the U.S. government.

A data sharing statement provided by the authors is available with the full text of this article at NEJM.org.

Supported by the National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health (award numbers CA180820, CA180794, CA180790, CA180795, CA180799, C180801, CA180816, CA180821, CA180838, CA180822, CA180844, CA180847, CA180857, CA189867, CA180868, CA189869, CA180888, CA189808, CA189859, and CA190140), the Canadian Cancer Society Research Institute (grants 015469 and 021039), the Breast Cancer Research Foundation, the Komen Foundation, the Breast Cancer Research Stamp issued by the U.S. Postal Service, and Genomic Health.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank Sheila Taube, Ph.D., and JoAnne Zujewski, M.D., of the NCI, for their support of the trial at its inception and development; the staff at the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)–American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) Operations Office in Boston and the Cancer Trials Support Unit for their efforts; Una Hopkins, R.N., D.N.P., for serving as the liaison for the trial; the late Robert L. Comis, M.D., former chair of ECOG and cochair of ECOG-ACRIN, for his prescient leadership in supporting biomarker-directed clinical trials; the thousands of women who volunteered to participate in the trial; the National Breast Cancer Coalition for endorsing the trial; and Mary Lou Smith, J.D., M.B.A., for her work as a patient advocate for breast cancer clinical research.

APPENDIX

The authors' full names and academic degrees are as follows: Joseph A. Sparano, M.D., Robert J. Gray, Ph.D., Peter M. Ravdin, M.D., Della F. Makower, M.D., Kathleen I. Pritchard, M.D., Kathy S. Albain, M.D., Daniel F. Hayes, M.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Elizabeth C. Dees, M.D., Matthew P. Goetz, M.D., John A. Olson, Jr., M.D., Ph.D., Tracy Lively, Ph.D., Sunil S. Badve, M.B., B.S., M.D., Thomas J. Saphner, M.D., Lynne I. Wagner, Ph.D., Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., M.S.C., Matthew J. Ellis, M.B., B.Chir., Ph.D., Soonmyung Paik, M.D., William C. Wood, M.D., Maccon M. Keane, M.D., Henry L. Gomez Moreno, M.D., Pavan S. Reddy, M.D., Timothy F. Goggins, M.D., Ingrid A. Mayer, M.D., M.S.C.I., Adam M. Brufsky, M.D., Ph.D., Deborah L. Toppmeyer, M.D., Virginia G. Kaklamani, M.D., D.Sc., Jeffrey L. Berenberg, M.D., Jeffrey Abrams, M.D., and George W. Sledge, Jr., M.D.

The authors' affiliations are as follows: Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY (J.A.S., D.F.M.); Dana-Farber Cancer Institute, Boston (R.J.G.); University of Texas, San Antonio (P.M.R.); Sunnybrook Research Institute, Toronto (K.I.P.), and McMaster University, Hamilton, ON (T.J.W.) — both in Canada; Loyola University Medical Center, Maywood (K.S.A.), and Northwestern University, Chicago (L.I.W., V.G.K.) — both in Illinois; University of Michigan, Ann Arbor (D.F.H.); Virginia Commonwealth University School of Medicine and the Massey Cancer Center, Richmond (C.E.G.); University of North Carolina, Chapel Hill (E.C.D.), and Duke University Medical Center, Durham (J.A.O., J.A.) — both in North Carolina; Mayo Clinic, Jacksonville, FL (M.P.G.); National Institutes of Health, National Cancer Institute, Bethesda, MD (T.L.); Indiana University School of Medicine (S.S.B.) and Indiana University Hospital (G.W.S.), Indianapolis; Vince Lombardi Cancer Clinic, Two Rivers (T.J.S.), and Fox Valley Hematology and Oncology, Appleton (T.F.G.) — both in Wisconsin; Washington University, St. Louis (M.J.E.); the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Pathology Office (S.P.) and the University of Pittsburgh (A.M.B.), Pittsburgh; Emory University, Atlanta (W.C.W.); Cancer Trials Ireland, Dublin (M.M.K.); Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Peru (H.L.G.M.); Cancer Center of Kansas, Wichita (P.S.R.); Vanderbilt University, Nashville (I.A.M.); Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick (D.L.T.); and the University of Hawaii Cancer Center, Honolulu (J.L.B.).

REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
2. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
3. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
4. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene Recurrence Score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
5. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-8.
6. Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP, et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018;4:37.
7. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
8. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005-14.
9. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25:2127-32.
10. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model Adjuvant! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716-25.

11. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:1070-6.
12. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Genes signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
13. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008;26:4063-71.
14. Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133-42.
15. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011;29:4365-72.
16. Dowsett M, Turner N. Estimating risk of recurrence for early breast cancer: integrating clinical and genomic risk. *J Clin Oncol* 2019;37:689-92.
17. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine — reporting of subgroup analyses in clinical trials. *N Engl J Med* 2007;357:2189-94.
18. Hortobagyi GN, Shak S, Sledge GW Jr, et al. Breast cancer-specific mortality (BCSM) in patients (pts) with node-negative (N0) and node-positive (N+) breast cancer (BC) guided by the 21-gene assay: a SEER-genomic population-based study. *Cancer Res* 2019;79:4 Suppl:P3-11-02. abstract.
19. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5769-79.
20. Swain SM, Jeong J-H, Geyer CE Jr, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:2053-65.
21. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-46.
22. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:122-37.
23. Paik S, Tang G, Kim C, et al. Expression of the 21 genes in the Recurrence Score assay and tamoxifen clinical benefit in the NSABP study B-14 of node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;16:Suppl:510. abstract.
24. Kim C, Tang G, Pogue-Geile KL, et al. Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4160-7.
25. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
26. Wolmark N, Mamounas EP, Baehner FL, et al. Prognostic impact of the combination of Recurrence Score and quantitative estrogen receptor expression (ESR1) on predicting late distant recurrence risk in estrogen receptor-positive breast cancer after 5 years of tamoxifen: results from NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol* 2016;34:2350-8.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
28. Mamounas EP, Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the NSABP experience. *J Surg Oncol* 2014;110:45-50.
29. Bertelsen L, Bernstein L, Olsen JH, et al. Effect of systemic adjuvant treatment on risk for contralateral breast cancer in the Women's Environment, Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:32-40.
30. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673-82.

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

TRACK THIS ARTICLE'S IMPACT AND REACH

Visit the article page at [NEJM.org](https://www.nejm.org) and click on Metrics for a dashboard that logs views, citations, media references, and commentary.
www.nejm.org/about-nejm/article-metrics.

Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu ‚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‘

EUROBIO-SCIENTIFIC GmbH	
24.04.2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Executive Summary	Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten Für prämenopausale Patientinnen mit N0-Status stimmen wir dem Beschlussentwurf zu, der die bisherige Spezifizierung der Methode und der anerkannten Indikationen bei denjenigen prämenopausalen Patientinnen, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen, beibehält. Aus diesem Grund gehen wir in der folgenden Stellungnahme nicht tiefer auf diese Patientinnengruppe ein. Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten Wir können den Beschlussentwurf für „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten“ aus versorgungspolitischen und medizinisch-wissenschaftlichen Gründen nicht nachvollziehen. Der aktuelle Beschlussentwurf schafft faktisch ein Monopol für Oncotype DX®, das den europäischen Zielen der Lieferkettensicherheit und Angebotsdiversifizierung entgegensteht, um Europa strategisch autonom und unabhängig von Drittstaaten aufzustellen. Des Weiteren birgt die aus der Entscheidung folgende Abhängigkeit von einem einzigen Labor für nodal-positive Patientinnen in ganz Deutschland erhebliche Risiken für die Versorgungssicherheit. Wir kritisieren insbesondere, dass bei der Bewertung biomarkerbasierter Tests für Patientinnen mit Lymphknotenbefall ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einem Follow-up von weniger als zehn Jahren berücksichtigt wurden, die zudem nur einen Teil des gesamten Patientenkollektivs abbilden, um einen vermeidlichen prädiktiven Effekt darzustellen. Dadurch werden valide Daten aus prospektiv-retrospektiven und Real-World-Studien systematisch ausgeblendet. Folglich wird wissenschaftlich anerkannte Evidenz ignoriert, die zusätzliche Erkenntnisse zur

24.04.2025

	Langzeitprognose und prognostischen Aussagekraft im Alltag liefert. Im Ergebnis führt dies dazu, dass etablierte und validierte Methoden wie EndoPredict® in der Bewertung unberücksichtigt bleiben. Die Aussagekraft von EndoPredict® ist durch zahlreiche Studien belegt, deren Qualität sich an international anerkannten methodischen Standards orientiert. Die prognostische Validität ist somit wissenschaftlich gesichert. Wir halten es für dringend geboten, den vorliegenden Beschlussentwurf im Rahmen des laufenden Stellungnahmeverfahrens unter Berücksichtigung der nachfolgenden Ausführungen grundlegend zu überarbeiten, um der Versorgungssicherheit für betroffene Patientinnen in Deutschland sicherzustellen. Dazu gehört auch, die klinische Relevanz und den Nutzen der Methode EndoPredict® für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten angemessen zu berücksichtigen.
Risiko der indikationsunabhängigen Monopolisierung, Abhängigkeit von Drittstaaten, Ausschluss valider Alternativen aus der Versorgungslandschaft Die Bevorzugung eines Genexpressionstests bei der Erstattung kann zu einem Monopol führen, valide europäische Alternativen verdrängen und widerspricht den Zielen der EU zur Stärkung der Autonomie in der Gesundheitsversorgung und Unabhängigkeit von Drittstaaten.	Eine selektive Erstattungsregelung, die ausschließlich einen bestimmten Genexpressionstest für nodal-positive Patientinnen vorsieht, birgt das Risiko einer faktischen Monopolisierung. Im klinischen Alltag wird in der Regel ein einheitlicher Test für alle geeigneten Patientinnen eingesetzt. Die vorgeschlagene Regelung könnte dazu führen, dass alternative, ebenfalls valide Tests gänzlich aus dem Versorgungsgeschehen verdrängt werden, auch für postmenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Ein ähnlicher Effekt wurde bereits in Frankreich beobachtet, wo nach Anpassung der Empfehlungen durch die französische Gesundheitsbehörde (HAS) ein bestimmter Test auch zunehmend in anderen Indikationen eingesetzt wurde, obwohl dort weiterhin alle verfügbaren Tests empfohlen wurden (Lejeune 2022). Die Europäische Union arbeitet intensiv an der strategischen Autonomie Europas, insbesondere bei der Sicherstellung der Gesundheitsversorgung mit Arzneimitteln und Medizinprodukten (Bayerlein 2023). Initiativen hierfür sind unter anderem der Critical Medicines Act (European Commission 2025a) zur Reduktion der Abhängigkeit von Drittstaaten, Förderprogramme wie EU4Health (European Commission 2021) und InvestEU (European Commission 2025b) sowie die EU-Behörde für die Krisenvorsorge und -reaktion bei

EUROBIO-SCIENTIFIC GmbH	
24.04.2025	
	gesundheitlichen Notlagen (HERA), zur Identifikation kritischer Abhängigkeiten. Aktuelle geopolitische Unsicherheiten unterstreichen die Dringlichkeit der Schaffung europäischer Autonomie. Vor diesem Hintergrund ist es mindestens kontrovers, ein faktisches Monopol für einen Genexpressionstest zu schaffen, der ausschließlich in den USA produziert wird und importiert werden muss, während in Europa produzierende Hersteller in der Entscheidung nicht berücksichtigt werden.
Validierte dezentrale Testung sichert Versorgung – zentrale Testung birgt Risiken für die Versorgungssicherheit Der etablierte Standard einer Validierung der dezentralen Testung in Deutschland sollte für alle Genexpressionstests eingehalten werden. Die Beschränkung auf ein einziges akkreditiertes Labor in Deutschland für alle nodal-positiven Patientinnen lässt Kapazitätsengpässe und erhebliche Risiken für die Versorgungssicherheit befürchten.	Die dezentrale Durchführung von Genexpressionstests wie EndoPredict® in zertifizierten Laboren innerhalb Deutschlands gewährleistet eine hohe Versorgungssicherheit und regionale Verfügbarkeit. Die Validität der lokalen Testdurchführung wurde durch Ringversuche bestätigt (Kronenwett 2012, Denkert 2012, Lehmann-Che 2018). Im Gegensatz dazu erfolgt die Durchführung des Oncotype DX® Tests ausschließlich in einem akkreditierten Labor in Deutschland (Exact Sciences 2022). Die RxPONDER-Studie, die dem aktuellen Beschlussentwurf zugrunde liegt, basiert auf Testungen, die ausschließlich in einem US-Zentrallabor durchgeführt wurden. Der etablierte Standard in Deutschland ist, dass die dezentrale Testung (=Testung außerhalb des Zentrallabors, bspw. in den USA) validiert werden muss. Wir fragen uns, warum die Validität der Testung in Deutschland bei der Bewertung von Oncotype DX® bisher keine Berücksichtigung gefunden hat, obwohl diese für die Versorgungsrealität entscheidend ist. Mit Blick auf die Indikationsausweitung für Oncotype DX® im vorliegenden Beschlussentwurf, sowie der Anwendung ausschließlich dieses Tests in der erweiterten Patientinnengruppe der nodal-positiven Patientinnen, besteht die Gefahr von Kapazitätsengpässen. Die Versorgung dieser Patientinnen auf ein einzelnes Labor zu stützen, birgt ein enormes Risiko für die Versorgungssicherheit: Systemfehler, Materialengpässe, mögliche digitale Sicherheitslücken und weitere unplanbare Ereignisse können die Versorgung erheblich beeinträchtigen.
Kosteneffektivität von Genexpressionstests	EndoPredict® wurde entwickelt, um das Rezidivrisiko eines frühen, invasiven Mammakarzinoms (ER-positiv, HER2-negativ)

24.04.2025

Die Kosteneffektivität von Genexpressionstests wurde in gesundheitsökonomischen Analysen belegt.

Mit Blick auf die hohe Belastung des Solidarsystems ist es kontrovers, dass der teuerste der verfügbaren Tests exklusiv empfohlen wird.

über einen Zeitraum von zehn Jahren unabhängig vom Lymphknotenstatus vorherzusagen.

Aus diesem Grund wurden die meisten spezifischen Studien, darunter auch gesundheitsökonomische Analysen, an gemischten Patientenkollektiven mit unterschiedlichem Lymphknotenstatus durchgeführt, wobei stets ein erheblicher und signifikanter Anteil an Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung vertreten war. Auf Basis dieser Daten erhielt EndoPredict® die CE-Kennzeichnung für beide Lymphknotengruppen.

Ebenso wie die Budget-Impact-Studie von Lux et al. (2024) bestätigen eine deutsche Budget-Impact-Analyse von Neusser et al. (2020) sowie eine deutsche Kosten-Nutzen-Studie von Blank et al. (2015) die Ergebnisse internationaler gesundheitsökonomischer Untersuchungen. Die potenziellen Einsparungen pro Patientin durch die Integration von EndoPredict® in die gegenwärtige deutsche Versorgung werden in direkten medizinischen Kosten auf etwa 1.384 € (Neusser 2020) bis 3.388 € (Blank 2015) geschätzt. Unter Berücksichtigung des Umfangs der in diesen Analysen einbezogenen Kostendaten und der untersuchten Population sind diese Werte mit den Ergebnissen von Lux et al. (2024) bei nodal-positiven Patientinnen konsistent.

Es sei außerdem hervorgehoben, dass EndoPredict® in der aktuellen Versorgung bei postmenopausalen, nodal-positiven Patientinnen im Vereinigten Königreich als dominant gegenüber dem Standardvorgehen ohne Testung bewertet wurde (NICE 2024). Diese Bewertung führte dazu, dass das australische Medical Services Advisory Committee (MSAC) im Jahr 2022 seine Position überprüfte und der Einrichtung eines eigenen MBS-Codes (Medicare Benefits Schedule–Eintrag) ausschließlich für EndoPredict® zustimmte – sowohl für nodal-positive als auch nodal-negative Frühstadien des Mammakarzinoms (üblicherweise werden MBS-Codes generisch vergeben).

Ein faktisches Monopol zugunsten des teuersten Produkts am Markt (EBM-Katalog 2025: Oncotype DX® 23.732 Punkte; entspricht 2.941,20 Euro und EndoPredict® 15.280 Punkte; entspricht 1.893,71 Euro) ist weder medizinisch noch gesundheitsökonomisch zu rechtfertigen. Die Mehrkosten trägt

EUROBIO-SCIENTIFIC GmbH	
24.04.2025	
	das ohnehin überlastete Solidarsystem. Eine faire Erstattungsregelung muss daher auch wirtschaftlich sinnvolle, wissenschaftlich validierte Alternativen wie EndoPredict® gleichwertig berücksichtigen.
Grenzen eines reinen RCT-Ansatzes: Die Notwendigkeit international anerkannter Evidenzstandards Das IQWiG fokussiert in seinen Berichten einseitig auf RCTs und lässt prospektiv-retrospektive Studien, die international als valide Evidenzquelle anerkannt sind außen vor. Die Methodik von Simon et al. (2009), die solche Studien als Evidenzgrad IB einstuft, wird auch in Leitlinien berücksichtigt. Aufgrund der klaren Risikodifferenzierung durch den EPclin in hoch- und niedrig-Risiko besteht bei diesem Test keine klinische Unsicherheit, die eine ethisch vertretbare Randomisierung im Rahmen einer RCT gerechtfertigt hätte. Die Wirksamkeit wurde in mehreren prospektiv-retrospektiven Studien bestätigt. Eine Neubewertung der Biomarkertests unter Berücksichtigung dieser Evidenz ist notwendig, um patientenzentrierte und wissenschaftlich fundierte Entscheidungen zu ermöglichen.	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gelten als Goldstandard für die Bewertung therapeutischer Interventionen. Jedoch sind sie bei der Evaluation prognostischer und prädiktiver Biomarker, insbesondere im Bereich der personalisierten Medizin, nur bedingt geeignet. Ihre strengen Einschlusskriterien, die kontrollierte Studienumgebung, sowie der Fokus auf Durchschnittseffekte erschweren die Übertragbarkeit auf die heterogene Versorgungsrealität. Die in den Abschlussberichten D23-01A und D23-01B des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) getroffene Fokussierung auf RCTs lässt international anerkannte Evidenzquellen wie prospektiv-retrospektive Validierungsstudien unberücksichtigt. Diese Evidenz wurde bereits in der G-BA-Entscheidung 2020 sowie von international renommierten Bewertungseinrichtungen wie dem National Institute for Health and Care Excellence, UK (NICE 2024) sowie in zahlreichen Leitlinien anerkannt. Die Methodik von Simon et al. (2009) bietet eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für die Evaluierung von Biomarkern und erkennt neben RCTs prospektiv-retrospektive Analysen mit Replikation der Ergebnisse als Level IB Evidenz an. Auch nationale und internationale Leitlinien tragen dieser Evidenzlage Rechnung und berücksichtigen in ihren Empfehlungen den von Simon et al. (2009) vorgeschlagenen Evidenzgrad, der bis heute Anwendung in der Onkologie findet (AGO 2024, NCCN 2025, Loibl 2024). Ein zentrales Kriterium ist hierbei die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse – ein Kriterium, das für EndoPredict® in mehreren Studien konsistent bestätigt wurde. Die ausschließliche Fokussierung auf RCTs erkennt auch, dass es ethisch problematisch sein kann, RCTs durchzuführen und Patientinnen bewusst einer potenziell nicht notwendigen Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen auszusetzen oder umgekehrt Patientinnen eine notwendige Chemotherapie zu verwehren. In Abstimmung mit der deutschen S3 Leitlinien-Kommission hatte das IQWiG 2017 randomisierte

24.04.2025

Therapiestudien als ethisch vertretbar angesehen, wo weiterhin Unsicherheit über das beste Vorgehen in Bezug auf Chemotherapie besteht. Diese Unsicherheit liegt bei Genexpressionstests vor, die eine intermediäre Risikogruppe ausweisen. EndoPredict® weist eine solche intermediäre Risikogruppe bewusst nicht auf, weshalb keine Unsicherheit über das beste Vorgehen besteht und eine Randomisierung daher ethisch nicht vertretbar ist. In Anlehnung an die ethischen Erwägungen der S3-Leitlinie und auch des IQWiG, wonach randomisierte Therapiestudien dort ethisch bedenklich sind, wo bereits eine evidenzbasierte Prognose ohne wesentliche Unsicherheit vorliegt, wurde für Endopredict keine randomisierte Studie initiiert. Diese Entscheidung stützt sich auf die konsistente Trennschärfe des EPclin Scores sowie auf das niedrige Risiko in der Niedrigrisikogruppe.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Jahr 2020 eine Bewertung der verfügbaren biomarkerbasierten Tests vorgenommen, wobei er die Ergebnisse der prospektiv-randomisierten TAILORx Studie (Sparano 2018) als zentrale Grundlage herangezogen hat. Dabei hat der G-BA die Erkenntnisse aus TAILORx in Relation zu den Ergebnissen aus prospektiv-retrospektiven Studien eingeordnet und die Methodik des Oncotype DX Breast Recurrence Score® als Referenzansatz zugelassen.

Das primäre Ziel der nun vom IQWiG bewerteten RxPONDER-Studie (Kalinsky 2021) konnte über den bislang analysierten Zeitraum von fünf Jahren nicht erreicht werden. Die RxPONDER-Studie konnte weder den angenommenen prädiktiven Zusammenhang zwischen Recurrence Score und Chemotherapie-Nutzen noch den prospektiven absoluten Nutzen einer Chemotherapie in einer bestimmten Gruppe (0-13 oder 14-25) nachweisen. Obwohl prämenopausale Frauen insgesamt signifikant von einer Chemotherapie profitierten, zeigte sich dieser Effekt unabhängig vom RS. Bei postmenopausalen Frauen wurde kein signifikanter Chemotherapie-Nutzen beobachtet. Aufgrund des fehlenden Interaktionseffekts und der nicht nachgewiesenen prädiktiven Relevanz des RS ist es kritisch, Therapieentscheidungen bei nodal-positiven Patientinnen ausschließlich auf Basis dieser RCT-Daten zu treffen.

Darüber hinaus wurden Patientinnen mit einem RS über 25 nicht randomisiert, sodass für diese Gruppe keine vergleichende Auswertung des Chemotherapie-Nutzens vorgenommen wurde.

24.04.2025

Zur Gewährleistung einer hohen Zuverlässigkeit unserer Studienergebnisse und zur Minimierung von Verzerrungen folgten wir für EndoPredict® dem Ansatz von Simon et al. (2009), der international von Leitlinienkommissionen anerkannt ist – und auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier 7.0 (IQWiG 2023) im Abschnitt 3.5 berücksichtigt wird:

1. Alle drei prognostischen Studien zu EndoPredict® – ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC (Filipits 2011, Sestak 2018, Filipits, 2019, Buus 2016) – basieren auf Proben aus prospektiven, gut charakterisierten Phase-III-Studien.
2. Die in die Biomarkeranalysen eingeschlossenen Patientinnen weisen klinische Merkmale auf, die mit jenen der Gesamtpopulation der jeweiligen Studien vergleichbar sind.
3. Alle Studien verfügen über eine ausreichende statistische Power, um klinisch relevante Endpunkte zu erreichen.

Wir halten eine Neubewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten unter angemessener Berücksichtigung der prospektiv-retrospektiven Evidenzlage sowie von Real-World-Daten für angezeigt. Eine solche Vorgehensweise steht im Einklang mit regulatorischen Standards (FDA, EMA), welche prospektiv-retrospektive Studien bei ethisch nicht vertretbaren RCTs als valide Grundlage anerkennen.

Prädiktive vs. Prognostische Biomarker in nodal-positiven Patientinnen

Die RxPonder-Studie zeigte keinen prädiktiven Nutzen des Rezidiv-Scores (RS) für das Ansprechen auf Chemotherapie bei nodal-positiven, postmenopausalen Patientinnen. Da somit alle vier Tests prognostische Aussagekraft haben, sollten alle Tests einheitlich bewertet werden.

Prädiktive Biomarker sind per Definition Merkmale, die vorhersagen, wie ein Patient auf eine bestimmte Therapie anspricht (Bonneau 2015). Die RxPonder-Studie wurde konzipiert, um den chemoprädiktiven Wert des Rezidiv-Scores (RS) bei klinisch intermediären, nodal-positiven Patientinnen nachzuweisen.

In dieser Studie konnte weder ein prospektiver absoluter Chemotherapievorteil noch ein relativer Chemotherapievorteil in Abhängigkeit von einem höheren RS über das gesamte Studienkollektiv gezeigt werden, so dass auch Oncotype DX® nur prognostischen Wert hat.

Somit kann keiner der evaluierten Tests einen prospektiven prädiktiven Effekt für das Ansprechen einer Chemotherapie in nodal-positiven Patientinnen nach Eintritt der Menopause nachweisen. Im Gegensatz dazu haben alle vier in Deutschland verfügbaren Tests einen prognostischen Wert in der

24.04.2025

	Identifizierung von Niedrig-Risiko Patientinnen, bei denen ein Verzicht auf eine adjuvante Chemotherapie möglich ist. Vor dem Hintergrund der Studienergebnisse, sowie der in den Tragenden Gründen des G-BA und der Bewertung durch das IQWiG dokumentierten Unsicherheiten hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft der RxPonder-Studie sehen wir die Notwendigkeit, die prognostische Aussagekraft aller Genexpressionstests gleich zu bewerten.
Validität prospektiv-retrospektiver Studien Prospektiv-retrospektive Studien sind ein anerkanntes und methodisch solides Verfahren zur Bewertung von Biomarkern, auch von Leitlinien und dem G-BA akzeptiert. Sie liefern wichtige Evidenz zur klinischen Relevanz. Auch für den positiv bewerteten Test ist ein Teil der Evidenz nur prospektiv-retrospektiv erhoben.	Die prospektiv-retrospektiven Studien zu EndoPredict® (ABCSG-6, ABCSG-8, TransATAC) (Filipits 2011, Sestak 2018) erfüllen die methodischen Standards nach Simon et al. (2009) und wurden von internationalen Leitlinien (z. B. ESMO, NCCN) sowie im G-BA-Beschluss 2020 anerkannt. Sie zeigen konsistent, dass der EPclin-Score eine valide Risikostratifizierung auch für nodal-positive Patientinnen ermöglicht. EndoPredict® weist eine vergleichbare prognostische Leistung wie der in der RxPONDER-RCT untersuchte Biomarker auf. In der Niedrigrisikogruppe lag das 5-Jahres-Risiko für Fernrezidive unter alleiniger endokriner Therapie in ähnlicher Größenordnung. Darüber hinaus zeigen 10-Jahres-Daten zu Endopredict®, dass das Fernrezidivrisiko in dieser Gruppe unter 10 % bleibt – einem international anerkannten Schwellenwert für Niedrigrisiko. Weitere Tests der zweiten Generation, etwa Prosigna®, bestätigen diese Langzeitprognosen innerhalb ihrer Niedrigrisikogruppe. Auch wenn der Anteil an Niedrigrisikopatientinnen unter den nodal-positiven Patientinnen geringer ist als unter nodal-negativen Patientinnen, belegen die Daten klar, dass ein Teil dieser Patientinnen auf Chemotherapie verzichten kann. Sestak et al. (2019) zeigten zudem, dass Patientinnen am EPclin-Cut-off einen absoluten Chemotherapie-Nutzen von 3 % haben. Der Score identifiziert damit gezielt Patientinnen, die von einer Chemotherapie profitieren – und vermeidet Übertherapie bei jenen ohne relevanten Nutzen. Zudem ist zu betonen, dass auch für Oncotype DX® in der Hochrisikogruppe keine RCTs vorliegen und die Bewertung dort ebenfalls auf prospektiv-retrospektiver Evidenz basiert. Eine selektive Anerkennung dieser Evidenz verzerrt die Bewertungsgrundlage.

24.04.2025

Bedeutung prospektiv-retrospektiver Studien für die Langzeitprognose

Die berücksichtigten RCTs haben bisher nur Daten mit weniger als 10-Jahren Nachbeobachtung publiziert. Für ER+/HER2- Brustkrebs ist jedoch insbesondere das 10-Jahres-Risiko entscheidend. Diese Lücke kann durch prospektiv-retrospektive Daten gefüllt werden. Für EndoPredict® liegen valide Langzeitdaten bis 15 Jahre vor, die eine zuverlässige Risikoeinschätzung auch bei nodal-positiven Patientinnen ermöglichen. Im Vergleich zeigt EndoPredict® zwischen fünf und zehn Jahren eine höhere prognostische Genauigkeit als Oncotype DX®. Es ist kritisch zu hinterfragen, warum die 8-Jahres-Auswertung der RxPONDER Studie nicht angefordert und berücksichtigt wurde.

Für die Einschätzung der Langzeitprognose anhand von Biomarkern sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) derzeit nur eingeschränkt geeignet, da sie häufig auf einen Nachbeobachtungszeitraum von weniger als 10 Jahren begrenzt sind. Die Empfehlung zur Erstattung des Oncotype DX®-Tests für nodal-positive Patientinnen stützt sich auf die RxPONDER-Studie, deren veröffentlichte Daten bisher einen Zeitraum von fünf Jahren abdecken (Kalinsky 2021). Dies steht im Gegensatz zum etablierten klinischen Standard, der bei der Therapieentscheidung ein Fernmetastasierungsrisiko über einen Zeitraum von zehn Jahren berücksichtigt. Leitlinien und der G-BA definieren ein zehnjähriges Risiko unter 10 % als niedrig, bei dem auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann (S3-Leitlinie Brustkrebs 2023, G-BA Beschluss 2020).

Für ER+/HER2- Brustkarzinome ist bekannt, dass das Risiko für späte Fernmetastasen bis zu über 20 Jahre nach Diagnosestellung besteht, wobei die Rezidivrate zwischen fünf und 15 Jahren höher ist als in den ersten fünf Jahren (Pan 2017).

Die Relevanz von Langzeitdaten über einen Zeitraum von fünf Jahren hinaus zeigt sich auch anhand der Ergebnisse der MINDACT-Studie: Zwar lieferten die ursprünglich publizierten 5-Jahres-Daten eine ausreichende Grundlage für die Erstattungsfähigkeit von MammaPrint, doch werden die mittlerweile vorliegenden 8-Jahres-Daten nicht als ausreichend erachtet, um eine Kostenübernahme für nodal-positive Patientinnen zu rechtfertigen.

Im Gegensatz zu den limitierten Langzeitdaten aus RxPONDER wissen wir für EndoPredict® aus prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien mit Nachbeobachtungszeiträumen von bis zu 15 Jahren (Sestak 2019), dass EndoPredict® auch bei nodal-positiven Patientinnen eine Niedrigrisikogruppe mit Fernmetastasierungsraten unterhalb der klinisch relevanten 10 %-Schwelle zuverlässig identifiziert. In der kombinierten Analyse der ABCSG-6/8-Kohorten wiesen Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten und einem niedrigen EPclin-Score eine 10-Jahres-DRFR von 95,6 % auf (Filipits 2019).

Auch für den Referenztest Oncotype DX® liegen prospektiv-retrospektive Daten mit längerer Nachbeobachtung vor. Hervorzuheben ist hier insbesondere eine vergleichende Analyse mehrerer Genexpressionstests im sogenannten Head-to-Head-Vergleich über einen Zeitraum von zehn Jahren. Diese vergleichende Analyse in der gleichen Kohorte zeigt, dass EndoPredict® insbesondere im Zeitraum von fünf bis zehn

24.04.2025

	Jahren eine höhere prognostische Genauigkeit aufweist (Buus 2016). Patientinnen mit einem Niedrigrisiko-Ergebnis bei Oncotype DX® hatten in diesem Zeitraum ein höheres Risiko für Fernrezidive. Obwohl laut aktueller Literatur bereits Subanalysen der RxPonder-Daten zur Ethnizität mit einem Follow-up von acht Jahren existieren, wurden die Outcome Daten bislang nicht veröffentlicht. Im Sinne einer umfassenden Bewertung vermissen wir die Nachfrage durch das IQWiG und den G-BA nach den Daten des 8-Jahres Follow-ups- und die Berücksichtigung dieser.
Real-World-Evidenz (RWE): Prognostische Validität unter Alltagsbedingungen Real-World-Daten (RWE) zeigen den klinischen Nutzen von Genexpressionstests realistischer als RCTs, da sie die Versorgungspraxis besser abbilden. Internationale Leitlinien empfehlen diese Tests zur Therapieentscheidung bei ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs auch basierend auf RWE. Studien bestätigen die hohe Prognosekraft von EndoPredict® auch im Alltag und belegen, dass der Test häufig zu einer Therapieanpassung – meist Deeskalation – führt. Diskrepanzen zwischen RWE und RCTs, wie bei Oncotype DX®, unterstreichen die Relevanz von RWE als Ergänzung zu randomisierten klinischen Studien.	Real-World-Daten liefern wichtige Erkenntnisse über die prognostische Aussagekraft und den klinischen Nutzen von Biomarker-Tests. Zudem liefern Real-World-Daten wichtige Einsichten in den tatsächlichen Einsatz von Genexpressionstests in der klinischen Versorgung. Diese Daten spiegeln die klinische Realität oft besser wider als RCTs, die in der Regel strengere Einschlusskriterien haben und daher in ihrer Generalisierbarkeit eingeschränkt sein können (Booth 2023). Zusätzlich reflektieren Real-World-Daten aktuelle Leitlinienempfehlungen und etablierte Therapiestandards – insbesondere im Hinblick auf die Weiterentwicklung antihormoneller Therapiekonzepte. Darüber hinaus weist die Kombination von RWE und prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien ein geringeres Verzerrungspotenzial auf als RCTs (Makady 2017). Die zunehmende Relevanz von Real-World-Evidenz wird auch in der Fachwelt anerkannt und findet zunehmend Eingang in Diskussionen auf wissenschaftlichen Kongressen sowie in Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften (z. B. ASCO, ESMO, EMA). Basierend auf dieser Evidenz empfehlen internationalen Leitlinien den Einsatz von Genexpressionstests wie Oncotype DX®, MammaPrint® und EndoPredict®, um die Entscheidung über eine adjuvante endokrine Therapie und Chemotherapie bei Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs zu unterstützen – unabhängig davon, ob keine Lymphknotenbeteiligung vorliegt oder bis zu drei Lymphknoten betroffen sind (NCCN 2024). Die Real-World-Studie von Klein et al. (2024) mit einem medianen Follow-up von 8,2 Jahren zeigt, dass EndoPredict® auch im klinischen Alltag eine hohe prognostische und prädiktive Aussagekraft besitzt und bestätigt die prospektiv-retrospektive Validierung. Patientinnen mit einem EndoPredict® Niedrigrisiko

24.04.2025

wiesen eine 5-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate von 95,3 % auf. Diese Daten unterstreichen die klinische Relevanz von EndoPredict® jenseits kontrollierter Studienumgebungen. Zudem konnte gezeigt werden, dass der von EndoPredict® vorhergesagte Nutzen einer Chemotherapie auch im Versorgungsalltag nachweisbar ist und vergleichbar mit Ergebnissen früherer prospektiv-retrospektiver Studien zur Validierung des Chemotherapie-Nutzens ist. Eine weitere Register-Studie der Charité bestätigt ebenfalls die Validierungsdaten, die finale Vollpublikation der Studie ist jedoch noch ausstehend. Solche Real-World-Daten bestätigen prägnant die konsistenten Ergebnisse aller bisherigen prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien zu EndoPredict®.

Im Gegensatz dazu legt eine umfassende Real-World-Analyse zu Oncotype DX® nahe, dass postmenopausale Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten und einem Recurrence Score zwischen 20 und 25 von einem potenziellen Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie profitieren könnten (Stabellini 2023). Die randomisierte RxPONDER-Studie hingegen zeigt, dass diese Patientinnengruppe keinen signifikanten Nutzen durch eine zusätzliche Chemotherapie erzielte. Diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus randomisierten klinischen Studien und Real-World-Daten verdeutlicht, dass RCTs aufgrund ihrer engen Einschlusskriterien und kontrollierten Studiensettings nicht die gesamte Heterogenität der klinischen Realität abbilden. Daher sollte in der Bewertung stets auch Real-World-Evidenz berücksichtigt werden.

Real-World-Daten liefern zudem wichtige Informationen zum klinischen Nutzen. In mehreren prospektiv durchgeführten Analysen zur Versorgungsrealität wurde gezeigt, dass der Einsatz von EndoPredict® die Therapieentscheidung in einem erheblichen Maß beeinflusst und zu einer stärker individualisierten Behandlung beiträgt. In Studien mit insgesamt 1.244 Patientinnen wurde die Therapieempfehlung bei 19 % bis 43 % der Patientinnen auf Basis des EndoPredict®-Ergebnisses angepasst. Dabei erfolgte die Änderung in der Mehrzahl der Fälle in Richtung einer Deeskalation der systemischen Therapie (Müller 2013, Ettl 2017, Penault-Llorca 2020, Villarreal-Garza 2020, Dinh 2022).

**Vergleichbarkeit
prognostischer
Genexpressionstests**

Die Vergleichbarkeit verschiedener Genexpressionstests zur Prognose des Rückfallrisikos bei Brustkrebs wurde unter anderem in der Studie von Sestak et al. (2018) untersucht. In

24.04.2025

Trotz der unterschiedlichen Signaturen liefern Genexpressionstests vergleichbare Prognoseergebnisse. EndoPredict® bietet durch EPclin eine besonders präzise Langzeitprognose unabhängig vom Nodalstatus. Eine ungleiche Berücksichtigung und Bewertung von gleichwertiger Evidenz – etwa zugunsten von Oncotype DX® – ist wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

dieser Analyse wurden sechs kommerziell verfügbare Tests miteinander verglichen. Trotz der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gen-Signaturen und der eingesetzten Algorithmen zeigte sich eine vergleichbare prognostische Aussagekraft über alle Tests hinweg. Die Studie belegt somit, dass unterschiedliche molekulare Verfahren – bei gleicher klinischer Zielsetzung – zu vergleichbaren, klinisch verwertbaren Ergebnissen führen können.

EndoPredict® bietet durch die Kombination molekularer und klinisch-pathologischer Parameter (EPclin) eine präzisere Langzeitprognose als der molekulare Score allein, insbesondere auch für späte Rückfälle. Im Gegensatz dazu weist Oncotype DX® im kommerziellen Report nur den genomischen Recurrence Score (RS) aus. Zwar existiert mit RSclin ein Modell zur Kombination mit klinischen Variablen (Sparano 2021, Sparano 2024), dieses ist jedoch kein Bestandteil des offiziellen Testergebnisses.

Eine selektive Anerkennung von prospektiv-retrospektiver Evidenz – z. B. bei RSclin – für das RCT-validierte Verfahren, bei gleichzeitiger Nichtanerkennung methodisch gleichwertiger Daten bei EndoPredict®, ist aus unserer Sicht wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

Der G-BA hat 2020 anerkannt, dass prospektiv-retrospektive Studien valide sein können, wenn sie zeigen, dass auf Chemotherapie bei Niedrigrisikopatientinnen sicher verzichtet werden kann. Vor diesem Hintergrund fordern wir eine gleichwertige Bewertung evidenzbasierter Verfahren erfolgen – unabhängig von deren formaler RCT-Basis.

Der EPclin-Score im Rahmen eines RCT bei nodal - positiven Patientinnen

Die randomisierte UNIRAD-Studie bestätigt den EPclin-Score von EndoPredict® als unabhängigen prognostischen Marker bei nodal-positivem Brustkrebs. Die Ergebnisse stützen die bereits durch frühere Studien belegte Validität von EndoPredict®.

Auch für EndoPredict® liegen Ergebnisse aus einer prospektiven, randomisierten Studie bei nodal-positiven Patientinnen vor. Die multizentrische, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie UNIRAD (Penault-Llorca 2024) untersuchte den prädiktiv-prognostischen Stellenwert von EndoPredict® im Rahmen einer erweiterten adjuvanten endokrinen Therapie nach Chemotherapie. Innerhalb dieses Studienkollektivs sollte die unabhängig-prognostische Aussagekraft des EPclin Score in einer multivariaten Analyse evaluiert werden. Die Ergebnisse zeigten, dass der EPclin-Score auch bei klinisch als Hochrisiko eingestuft Patientinnen eine signifikante Differenzierung zwischen Patientinnen mit niedrigem und hohem Fernmetastasierungsrisiko ermöglicht. Die 5-Jahres-DMFS (distance metastasis-free survival) lag in der EPclin-

EUROBIO-SCIENTIFIC GmbH	
24.04.2025	
	Niedrigrisikogruppe bei 100 %, während Patientinnen mit hohem Risiko nur eine DMFS von 94 % erreichten. Die Analyse bestätigte, dass der EPclin-Score ein unabhängiger prognostischer Marker ist (HR 1,52; p = 0,0141) (Penault-Llorca 2024). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Erkenntnissen aus den prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien. So wurde die prognostische Trennschärfe des EPclin-Scores bereits in der GEICAM-9906-Studie bei nodal-positiven, Patientinnen mit Chemotherapie gezeigt. Dort identifizierte der Score eine Niedrigrisikogruppe mit einer 10-Jahres-Fernmetastasenfreiheit von 100 %, verglichen mit 72 % in der Hochrisikogruppe (HR 4,8; 95 %-KI: 2,5–9,5; p < 0,0001) (Martin 2014). Die Ergebnisse aus UNIRAD stellen somit eine zusätzliche prospektive Evidenzquelle dar, welche die bereits zuvor etablierte prognostische Validität von EndoPredict® bei nodal-positiven Patientinnen unabhängig bestätigt.
Verhinderung von Innovation durch ausschließliche Fokussierung auf RCTs EndoPredict® kombiniert von Beginn an genomische und klinisch-pathologische Daten (EPclin) und zeigt dadurch eine höhere prognostische Genauigkeit als genomische Daten allein. Eine einseitige Fokussierung auf RCTs könnte sinnvolle Innovationen wie diese zum Nachteil der Patientenversorgung ungewollt behindern.	Da EndoPredict® ein Test der zweiten Generation ist, wurden von Beginn an genomische und klinisch-pathologische Parameter in einem kombinierten Score (EPclin) validiert und die zusätzliche prognostische Genauigkeit mehrfach signifikant gezeigt (Filipits, 2011, Filipits 2019). Obwohl auch für Oncotype DX® entsprechende Daten (RSclin) sowohl für nodal-negative als auch nodal-positive Patientinnen vorliegen (Sparano 2021, Sparano 2024), wurden diese nicht in das offiziell verfügbare Testergebnis integriert, sondern lediglich als Online-Tool bereitgestellt. Die Daten wurden prospektiv-retrospektiv erhoben, so dass eine Integration dieser Daten in das finale Testergebnis potenziell als Widerspruch zur RCT-basierten Argumentation interpretiert wird. Eine rein auf RCTs fokussierte Evidenzbasis könnte somit ungewollt Innovationen behindern, die für die Patientinnenversorgung von großem Nutzen wären.
Literaturverzeichnis	AGO Kommission Mamma. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) – Mamma 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de [Zugriff am: 23. April 2025]. Bayerlein M; Knappe Arzneimittel: Diversifizierung der Lieferketten als oberstes Ziel. Stiftung Wissenschaft und Politik. 2023 May; https://www.swp-berlin.org/publikation/knappe-arzneimittel-diversifizierung-der-lieferketten-als-oberstes-ziel

24.04.2025

Blank PR, Filipits M, Dubsky P, Gutzwiller F, Lux MP, Brase JC, Weber KE, Rudas M, Greil R, Loibl S, Szucs TD, Kronenwett R, Schwenkglenks M, Gnant M. Cost-effectiveness analysis of prognostic gene expression signature-based stratification of early breast cancer patients. *Pharmacoeconomics*. 2015 Feb;33(2):179-90. doi: 10.1007/s40273-014-0227-x.

Bonneau C, Gurard-Levin ZA, Andre F, Pusztai L, Rouzier R. Predictive and Prognostic Value of the TauProtein in Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5179-84. PMID: 26408675.

Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 May;16(5):312-325. doi: 10.1038/s41571-019-0167-7. PMID: 30700859.

Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 10;108(11):djw149. doi: 10.1093/jnci/djw149.

Denkert C, Bucher E, Hilvo M, Salek R, Orešič M, Griffin J, Brockmöller S, Klauschen F, Loibl S, Barupal DK, Budczies J, Iljin K, Nekljudova V, Fiehn O. Metabolomics of human breast cancer: new approaches for tumor typing and biomarker discovery. *Genome Med*. 2012 Apr 30;4(4):37. doi: 10.1186/gm336.

Dinh P, Graham JD, Elder EN, Kabir M, Doan TB, French J, Meybodi F, Hui R, Wilcken NR, Harnett PR, Hsu J, Stuart KE, Wang T, Ahern V, Brennan M, Fox SB, Dear RF, Lim E, White M, Mann GB, Pathmanathan N. Impact of the EndoPredict genomic assay on treatment decisions for oestrogen receptor-positive early breast cancer patients: benefits of physician selective testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Feb;191(3):501-511. doi: 10.1007/s10549-021-06456-5.

Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, Grosse Lackmann K, Paepke S, Petry C, Specht K, Wolff L, Höfler H, Kiechle M. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: Prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. *PLoS One*. 2017 Sep 6;12(9):e0183917. doi: 10.1371/journal.pone.0183917.

European Commission; Regulation (EU) 2021/522 of the European Parliament and of the Council of 24 March 2021 establishing a Programme for the Union's action in the field of health ('EU4Health Programme') for the period 2021-2027, and repealing Regulation (EU) No 282/2014 (Text with EEA relevance). 2021 Mar; https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2021.107.01.0001.01.ENG

European Commission; Invest EU. https://investeu.europa.eu/index_en

European Commission; Proposal for a Critical medicines Act. 2025 Mar; https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-critical-medicines-act_en

Exact Sciences; Wird die Chemotherapie nutzen? Eindeutige Antwort mit Oncotype DX. *Journal Onkologie*. 2022 Mar; <https://www.journalonko.de/news/medizin/chemotherapie-nutzen-oncotype-dx>

24.04.2025

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M; EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res. 2011 Sep 15;17(18):6012-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0926.

Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z, Singer CF, Hlauschek D, Brown K, Bernhisel R, Kronenwett R, Lancaster JM, Fitzal F, Gnant M. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. Clin Cancer Res. 2019 Jul 1;25(13):3865-3872. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0376.

IQWiG. Allgemeine Methoden Version 7.0. 2023 Sep;
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf

Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SKL, Dhesy-Thind S, Rastogi P, Alba E, Delaloge S, Martin M, Kelly CM, Ruiz-Borrego M, Gil-Gil M, Arce-Salinas CH, Brain EGC, Lee ES, Pierga JY, Bermejo B, Ramos-Vazquez M, Jung KH, Ferrero JM, Schott AF, Shak S, Sharma P, Lew DL, Miao J, Tripathy D, Pusztai L, Hortobagyi GN. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Dec 16;385(25):2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.

Klein E, Kiechle M, Josipovic A, Anders SI, Noske A, Mogler C, Hapfelmeier A, Ettl J. Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2024 Aug;207(1):119-127. doi: 10.1007/s10549-024-07346-2.

Kronenwett R, Bohmann K, Prinzler J, Sinn BV, Haufe F, Roth C, Averdick M, Ropers T, Windbergs C, Brase JC, Weber KE, Fisch K, Müller BM, Schmidt M, Filipits M, Dubsy P, Petry C, Dietel M, Denkert C. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. BMC Cancer. 2012 Oct 5;12:456. doi: 10.1186/1471-2407-12-456.

Lehmann-Che J, Miquel C, Wong J, Callens C, Rouleau E, Quillien V, Lozano N, Cayre A, Lacroix L, Bieche I, Bertheau P, Teixeira L, Penault-Llorca F, Lamy PJ, DE Cremoux P; GFCO GROUP. First French Pilot Quality Assessment of the EndoPredict Test for Early Luminal Breast Carcinoma. Anticancer Res. 2018 May;38(5):2909-2914. doi: 10.21873/anticancer.12538.

Lejeune C, Amado IF; DEFIDIAG study group, FHU Translad and Aviesan. Valuing genetic and genomic testing in France: current challenges and latest evidence. J Community Genet. 2022 Oct;13(5):477-485. doi: 10.1007/s12687-020-00503-2. Epub 2021 Jan 16.

Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenberg EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, Geyer CE, Gnant M, Guarneri V, Gupta S, Kim SB, Krug D, Martin M, Meattini I, Morrow M, Janni W, Paluch-Shimon S, Partridge A, Poortmans P, Pusztai L, Regan MM, Sparano J, Spanic T, Swain S, Tjulandin S, Toi M, Trapani

24.04.2025

- D, Tutt A, Xu B, Curigliano G, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
- Lux MP, Minartz C, Müller-Huesmann H, Sandor MF, Radeck-Knorre S, Neubauer AS. Budget impact of Oncotype DX® Breast Recurrence Score test in patients with early primary hormone-receptor-positive, HER2-negative, node-positive breast cancer in Germany. Breast Care (Basel). 2024; 19(1):27-33. doi:10.1159/000534096.
- Makady A, de Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; (on behalf of GetReal Work Package 1). What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. Value Health. 2017 Jul-Aug;20(7):858-865. doi: 10.1016/j.jval.2017.03.008.
- Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res. 2014 Apr 12;16(2):R38. doi: 10.1186/bcr3642.
- Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J, Bangemann N, Reles A, Stadie S, Schoenegg W, Eucker J, Schmidt M, Lippek F, Jöhrens K, Pahl S, Sinn BV, Budczies J, Dietel M, Denkert C. The EndoPredict Gene-Expression Assay in Clinical Practice - Performance and Impact on Clinical Decisions. PLoS One. 2013 Jun 27;8(6):e68252. doi: 10.1371/journal.pone.0068252.
- NCCN. Breast Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2024; <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
- NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. 2024 Apr; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>
- Neusser S. Retrospective cost-analysis of the EndoPredict test in patients with primary breast cancer in a German breast center. J Public Health. 2020 Feb; 1021-1027. <https://doi.org/10.1007/s10389-020-01193-3>
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. doi: 10.1056/NEJMoa1701830.
- Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, Arnaud A, Levy C, Leheurteur M, Uwer L, Derbel O, Le Rol A, Jacquin JP, Jouannaud C, Quenel-Tueux N, Girre V, Foa C, Guardiola E, Lortholary A, Catala S, Guiu S, Valent A, Boinon D, Lemonnier J, Delaloge S. Decision of adjuvant chemotherapy in intermediate risk luminal breast cancer patients: A prospective multicenter trial assessing the clinical and psychological impact of EndoPredict® (EpClin) use (UCBG 2-14). Breast. 2020 Feb;49:132-140. doi: 10.1016/j.breast.2019.10.013.

24.04.2025

- Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsky P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):545-553. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5524.
- Sestak I, Martin M, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Ruiz A, Gradishar W, Soliman H, Schwartzberg L, Buus R, Hlauschek D, Rodríguez-Lescure A, Gnant M. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jul;176(2):377-386. doi: 10.1007/s10549-019-05226-8.
- Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 4;101(21):1446-52. doi: 10.1093/jnci/djp335.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
- Sparano JA, Crager MR, Tang G, Gray RJ, Stemmer SM, Shak S. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):557-564. doi: 10.1200/JCO.20.03007.
- Sparano JA, Crager M, Gray RJ, Tang G, Hoag J, Baehner FL, Shak S, Makower DF, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Whelan TJ, Kaklamani VG, Wolmark N, Sledge GW, Stemmer SM. Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evid.* 2024 Aug;3(8):EVIDoa2300267. doi: 10.1056/EVIDoa2300267.
- Stabellini N, Cao L, Towe CW, Luo X, Amin AL, Montero AJ. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in ER+/HER2- breast cancer pts with 1-3 positive nodes and oncotype DX recurrence score 20 to 25: an NCDB analysis. *Front Oncol.* 2023 Apr 24;13:1115208. doi: 10.3389/fonc.2023.1115208.
- S-3 Leitlinie Brustkrebs: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.4 – 2023. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>
- Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Deneken-Hernandez Z, Maffuz-Aziz A, Muñoz-Lozano JF, Barragan-Carrillo R, Ramos-Elias P, Moreno B, Diaz-Perez H, Peña-Curiel O, Curiel-Valdez JJ, Bautista-Piña V. Change in therapeutic management after the EndoPredict assay in a prospective decision impact study of Mexican premenopausal breast cancer patients. *PLoS One.* 2020 Mar 11;15(3):e0228884. doi: 10.1371/journal.pone.0228884.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

EUROBIO SCIENTIFIC GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich im II. Quartal 2025 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu ‚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‘

Exact Sciences Deutschland GmbH	
23.04.2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Einführungen	Die Exact Sciences Deutschland GmbH (im Weiteren: Exact Sciences) vertreibt u. a. in Deutschland den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test (Oncotype DX® Test) und ist daher unmittelbar vom zur Stellungnahme gestellten Beschlussentwurf des G-BA betroffen. Daher soll im Folgenden zu verschiedenen, allgemeinen sowie spezifischen Themenbereichen Stellung genommen werden.
Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA	Insgesamt begrüßt Exact Sciences die Schlussfolgerungen im Beschlussentwurf des G-BA zur Anpassung des Abschnitts „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ innerhalb der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)“. Die neu aufgenommene Möglichkeit des Einsatzes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und Befall von 1 bis 3 Lymphknoten wird einen wichtigen medizinischen Bedarf bei Betroffenen decken. Gleichzeitig können auch Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall weiterhin vom bewährten Einsatz biomarkerbasierter Tests profitieren. Dadurch wird betroffenen Patientinnen die notwendige Abwägung der Therapieoptionen ermöglicht, da durch den Oncotype DX® Test ein (quantifizierbarer) Erwartungswert für den Nutzen einer Chemotherapie geschaffen wird. Dieser Erwartungswert kann dann mit weiteren patientenindividuellen Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten („N1“) Exact Sciences begrüßt ausdrücklich, dass ein Nutzen des Oncotype DX® Test auf Basis der hochwertigen Evidenz aus der

23.04.2025

	prospektiven randomisierten Studie RxPONDER sowohl vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als auch dem G-BA im Rahmen der jeweiligen Dokumente für postmenopausale Patientinnen bestätigt wird. Auch wird der vom G-BA vorgenommen Übertragung dieser Ergebnisse auf prämenopausale Patientinnen mit (bereits erfolgender oder geplanter) Ovarialsuppression zugestimmt. Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten („N0“) Auch für Patientinnen mit N0-Status stimmt Exact Sciences dem Beschlussentwurf grundsätzlich zu, in dem die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen bei prämenopausalen Patientinnen aufrecht erhalten wird, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen. Unklar bleibt jedoch, ob evidenzseitig eine Erweiterung der bislang gültigen Spezifizierung der MVV-RL auf prämenopausale Patientinnen mit (bereits erfolgender oder geplanter) Ovarialsuppression für alle Biomarkertests angezeigt ist. In den vergangenen Verfahren zur Bewertung der Biomarkertests konnte initial nur für den Oncotype DX® Test auf Basis einer prospektiven randomisierten Studie (TAILORx) ein Nutzen gezeigt werden [1]. Erst später wurden die weiteren Biomarkertests vom G-BA auf Basis von Prognosestudien als „hinreichend vergleichbar“ mit dem Oncotype DX® Test eingeschätzt [2] und in die MVV-RL aufgenommen. Im nun zur Stellungnahme gestellten Beschlussentwurf wird eine Übertragung des Nutzens auf prämenopausale Patientinnen mit (bereits erfolgender oder geplanter) Ovarialsuppression vorgenommen. Jedoch geschieht dies vor dem Hintergrund, dass sich nach Aussage des IQWiG in „Konkordanzstudien [...] für keinen der geprüften biomarkerbasierten Tests eine ausreichende Übereinstimmung der Markerausprägungen mit denen des Oncotype DX“ zeigt [3]. Gegebenenfalls wäre hier die Datenlage der übrigen Tests kritisch zu prüfen, um eine Übertragbarkeit auf die aktuelle Fragestellung zu evaluieren.
Weitere Anmerkungen zur Datenlage des Oncotype DX® Test sowie zur Bewertung des IQWiG	Obwohl Exact Sciences den Beschlussentwurf grundsätzlich begrüßt, sollen im Weiteren einige methodische Aspekte diskutiert bzw. erwähnt werden. Auswahl des zu bewertenden Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“

23.04.2025

Im Rahmen der Bewertung greift das IQWiG die Ergebnisse der Studien RxPONDER und TAILORx auf. Dabei wird, wie bereits in früheren Berichten, der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ herangezogen. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimittel, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht von Exact Sciences ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Vermeidung der Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung, nicht mehr kurativ). Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher wären das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ ein direkteres Maß für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem teilweise auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen als einer Chemotherapie möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die Bewertung wirklich relevant sind.

Dieses Thema wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beim IQWiG angebracht [4]. Im Abschlussbericht [5] verweist das IQWiG auf den prospektiv erstellten Berichtsplan, in diesem wiederum wird auf die früheren Bewertungen der Biomarkertests verwiesen. Diese Bewertungen (bzw. deren Berichtspläne) reichen teilweise bis 2014 und damit mehr als 10 Jahre zurück [6]. Grundsätzlich wäre es hier wünschenswert gewesen, die medizinischen Argumente für die Betrachtung anderer Endpunkte unter Berücksichtigung der seitdem neu gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen.

Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle

Die Abwägung des potenziellen Nutzens einer Chemotherapie gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin

23.04.2025

akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Abschlussbericht des IQWiG wird (schwere) Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle, einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren, berücksichtigt. Der gewählte Schwellenwert beruht dabei laut IQWiG auf einer Publikation der *American Society of Clinical Oncology* [7]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Toxizitäten bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens („at least“) 2 bis 3 % liegt [7].

Das Vorgehen des IQWiG definiert somit die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch unseres Erachtens zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % sehr konservativ und niedrig eingeschätzt.

Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [8]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [9, 10]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [11]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch merklich beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [11]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie protektive Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer

23.04.2025

wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.

Dieses Spannungsfeld wird in den Auswertungen des IQWiG kaum berücksichtigt, da eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizitäten herausfordernd ist. Beispielsweise wird eine instrumentenspielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand. Zugegebenermaßen kann diese Fragestellung jedoch auch nicht im Rahmen der vorhandenen Studien zu Biomarkertests (RxPONDER und TAILORx für den Oncotype DX® Test) beantwortet werden, da diese eine ganz andere Zielsetzung hatten – den Nachweis des klinischen Nutzens (*Clinical Utility*).

Ohne dass hier eine alternative Nichtunterlegenheitsschwelle vorgeschlagen werden soll, ist zumindest kritisch anzumerken, dass das IQWiG im Abschlussbericht lediglich von einer „im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle“ spricht [5]. Wie dargelegt, erscheint diese Schwelle eher konservativ gewählt und beruht auf mindestens 10 Jahre alten Daten. Grundsätzlich wäre es hier – insbesondere da das gesamte Ergebnis der Bewertung von diesem Schwellenwert abhängt – wünschenswert gewesen eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen.

Insgesamt liegt mit dem Oncotype DX® Test ein Test vor, der nachgewiesenermaßen eine Quantifizierung des erwarteten Nutzens einer Chemotherapie erlaubt. Diese kann dann, unter individueller Abwägung, der möglichen Toxizität entgegengestellt werden. Dabei können Patientinnen zu höchst unterschiedlichen/individuellen Nutzen-Risiko-Abwägungen kommen. Allein die Kenntnis dieses Erwartungswerts bietet

Exact Sciences Deutschland GmbH	
23.04.2025	
	einen Mehrwert und damit individuellen und objektiven Nutzen für die Patientin auf Basis des Oncotype DX®.

Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_dwa-vorbericht_v1-0_final.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Abschlussbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_abschlussbericht_v1-0_final.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorlaeufiger-berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 34(10):1134-50.
8. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
9. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? Breast J; 23(4):401-9.
10. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Breast Cancer (Dove Med Press); 7:21-35.
11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin; 63(6):419-37.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Exact Sciences Deutschland GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich im II. Quartal 2025 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu ‚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‘

VDGH	
24.04.2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Einführungen	
Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA	Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten („N0“) Für Patientinnen mit N0-Status stimmen wir dem Beschlussentwurf zu, in dem die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen bei denjenigen prämenopausalen Patientinnen aufrechterhalten wird, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen. Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten („N1“) Grundsätzlich ist eine Versorgung von nodal positiven Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten zu begrüßen, da dies einen wichtigen medizinischen Bedarf bei betroffenen Patientinnen deckt.
Anlage I 30. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom § 1 (1)	Der VDGH unterstützt die Position des GKV-SV und der KBV. Die bisherige Formulierung „Entscheidung“ ist treffend und auf alle Tests anwendbar: „Der Test unterstützt die komplexe Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, wenn die klinisch-pathologischen Kriterien allein nicht eindeutig sind.“ (G-BA Tragende Gründe vom 20. Juni 2019, S. 3 und vom 15. Oktober 2020, S. 3).
Weitere Anmerkungen zur Datenlage sowie zur Bewertung des IQWiG	Einige methodische Aspekte werden im Folgenden diskutiert oder erwähnt. Auswahl des zu bewertenden Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ Im Rahmen der Bewertung greift das IQWiG die Ergebnisse der prospektiv randomisierten Studien auf. Dabei wird, wie bereits in früheren Berichten, der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ herangezogen. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf

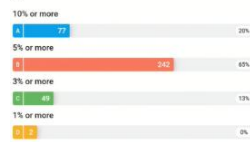
Nutzenbewertungen von Arzneimitteln, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht des VDPH ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Vermeidung der Ausbreitung in andere Organe (Metastasierung, nicht mehr kurativ). Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher wären das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ ein direkteres Maß für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem teilweise auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen als einer Chemotherapie möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die Bewertung wirklich relevant sind.

Dieses Thema wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beim IQWiG angebracht [4]. Im Abschlussbericht [5] verweist das IQWiG auf den prospektiv erstellten Berichtsplan, in diesem wiederum wird auf die früheren Bewertungen der Biomarkertests verwiesen. Diese Bewertungen (bzw. deren Berichtspläne) reichen teilweise bis 2014 und damit mehr als 10 Jahre zurück [6]. Grundsätzlich wäre es hier wünschenswert gewesen, die medizinischen Argumente für die Betrachtung anderer Endpunkte unter Berücksichtigung der seitdem neu gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen. Insbesondere sollten die medizinischen Argumente für die Berücksichtigung von Endpunkten auf den Wert des Gesamtüberlebens hinweisen, der im Beschlussentwurf des G-BA nicht im Detail berücksichtigt wurde, obwohl er als wichtiger Endpunkt gekennzeichnet ist.

Auf der 19. St. Gallener Konferenz, die vom 12. bis 15. März dieses Jahres stattfand, stimmten die Mediziner über den Mindestnutzen einer Chemotherapie ab, damit sie als klinisch relevant angesehen wird. Dabei stimmten die meisten Ärzte dafür, dass der Nutzen für den Endpunkt fernrezidivfreies

Überleben 5 % oder mehr betragen sollte.

Question 5: You would in general recommend chemotherapy if the likely benefit on distant-recurrence free survival is:



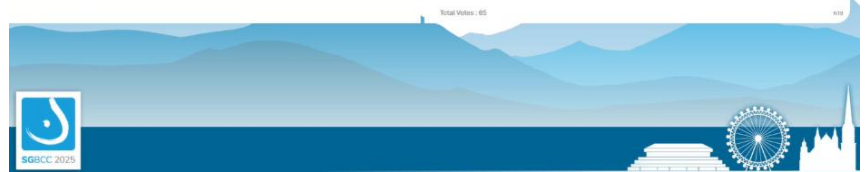
370

19th ST. GALLEN INTERNATIONAL BREAST CANCER CONFERENCE 2025

In discussing adjuvant chemotherapy in ER positive breast cancer, you would in general recommend chemotherapy if the likely benefit on distant-recurrence free survival is:



Total votes: 63



Dieses jüngste Votum von Mediziner*innen, an dem 7 deutsche Ärzte beteiligt waren, zeigt, dass die Bewertungen des IQWiG hier nicht aktuell und nicht vollständig auf den von den Ärzten identifizierten patientenrelevanten Endpunkt ausgerichtet sind.

Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle

Die Abwägung des potenziellen Nutzens einer Chemotherapie gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Abschlussbericht des IQWiG wird (schwere) Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle, einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren, berücksichtigt. Der gewählte Schwellenwert beruht dabei laut IQWiG auf einer Publikation der *American Society of Clinical Oncology* [7]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Toxizitäten bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens 2 bis 3 % liegt [7].

Das Vorgehen des IQWiG definiert somit die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im „krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen nicht zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch unseres Erachtens zu einfach und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % sehr konservativ und niedrig eingeschätzt.

Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [8]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [9, 10]. Von Patientinnen unmittelbar wahrgenommen werden periphere Neurotoxizitäten. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [11]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch merklich beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [11]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie protektive Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.

Dieses Spannungsfeld wird in den Auswertungen des IQWiG kaum berücksichtigt, da eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der Toxizitäten herausfordernd ist. Beispielsweise wird eine instrumenten-spielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.

Ohne dass hier eine alternative Nichtunterlegenheitsschwelle vorgeschlagen werden soll, ist zumindest kritisch anzumerken, dass das IQWiG im Abschlussbericht lediglich von einer „im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle“ spricht [5]. Wie dargelegt, erscheint diese Schwelle eher konservativ gewählt und beruht auf mindestens 10 Jahre alten Daten. Grundsätzlich wäre es hier – insbesondere da das gesamte

VDGH	
24.04.2025	
	Ergebnis der Bewertung von diesem Schwellenwert abhängt – wünschenswert gewesen eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen.
Tragende Gründe 3.1.2 (S.14) Wording „Schaden“	In der Bewertung prämenopausaler nodalnegativer Frauen übernimmt der G-BA das Wording des IQWiG-Berichts und schreibt über zwei der bewerteten Produkte, dass es einen Hinweis auf einen Schaden gibt. Wir bitten den GBA, eine Umformulierung dieser Aussage in Betracht zu ziehen, da die Produkte selbst keinen Schaden verursachen. Diese Tests unterstützen die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie, wobei die Ergebnisse als Grundlage für einen gemeinsamen Entscheidungsprozess dienen sollen. Die Schwelle, ab der eine Chemotherapie als sinnvoll erachtet wird, ist von Patientin zu Patientin unterschiedlich. Daher ist es vielleicht angemessener zu sagen, dass eine Chemotherapie in der prämenopausalen, nodalnegativen Gruppe, wenn keine Ovarialsuppression geplant ist einen erhöhten potenziellen Nutzen hat. Zudem können Genexpressionstests auch in prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit klinischen Faktoren einen potenziellen Nutzen in der Identifikation von Niedrigrisiko- Patientinnen darstellen. Das ist in Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien, die anerkennen, dass Niedrigrisiko- Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten können, unabhängig ihres menopausalen Status.
Tragende Gründe 5. Gesamtbewertung 2. Textblock Satz 1	Der VDGH merkt an, dass hier eine Konkretisierung vorgenommen werden kann im Sinne des Beschlussentwurfs I 2. Satz 1: „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, <i>wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist</i> nicht erfüllt werden.“

Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_dwa-vorbericht_v1-0_final.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Abschlussbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_abschlussbericht_v1-0_final.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorläufiger-berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 34(10):1134-50.
8. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.

9. **Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? Breast J; 23(4):401-9.**
10. **Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Breast Cancer (Dove Med Press); 7:21-35.**
11. **Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin; 63(6):419-37.**

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im II. Quartal 2025 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zu ‚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‘

Veracyte Inc. (mit fachkundiger Unterstützung von Prof. Dr. Michael Gnant)	
23.7.2025	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Zustimmung zum Beschlussentwurf des G-BA	Primäres Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten („N0“) und vor der Menopause Für Patientinnen mit N0-Status stimmen wir dem Beschlussentwurf zu, in dem die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen bei denjenigen prämenopausalen Patientinnen aufrechterhalten wird, die eine Ovarialsuppression erhalten oder diese zukünftig erhalten sollen. Primäres Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten („N1“) Grundsätzlich ist eine Versorgung von nodal positiven Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten zu begrüßen, da dies einen wichtigen medizinischen Bedarf bei betroffenen Patientinnen deckt.
Aktuelle Richtlinienänderung (MVV-RL) Anlage I 30. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom § 1 (1): Veracyte schlägt diesen Kompromiss vor: (zur Unterstützung) „der gemeinsamen Entscheidung von Patientinnen und Ärzten/innen“ (für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie).	Unser Änderungsvorschlag bezweckt den Gegensatz von Entscheidung und Empfehlung im Sinne der Unterstützung der gemeinsamen Entscheidung aufzuheben.
Tragende Gründe 3.1. Darstellung der Ergebnisse	In der Gesamtbetrachtung der Projekte D14-01, D18-01, D19-01, D23-01A, D23-01B fallen Inkonsistenzen auf, die sowohl für

23.7.2025

des IQWiG-
Abschlussberichts:

Insgesamt sind die folgenden Punkte für künftige Verfahren von Bedeutung und sollten für die vorliegende Entscheidung reflektiert werden:

1. Ein für die Erstattungsentscheidung relevanter Beobachtungszeitraum sollte bereits bei Studiendesign bekannt sein und sollte über mehrere HTAs konsistent gehandhabt werden.

2. Aktuelle medizinische Argumente und Erkenntnisse sollten für die Auswahl der Endpunkte berücksichtigt werden. Daher ist notwendig, Interessierte zum HTA-Protokoll Stellung nehmen zu lassen (im Gegensatz zu § 139a Abs. 5 Satz 3) und nicht erst zum Vorbericht. Unsere grundlegenden Anmerkungen unter „Tragende Gründe 3.1. Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts“ belegen, dass eine solche Konsultation vor der Projektdurchführung notwendig ist.

3. Für die Festlegung einer Nichtunterlegenheitsschwelle ist eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen

künftige G-BA-HTA-Aufträge als auch für die künftige Evidenzentwicklung von Bedeutung sind. Diese sollten im Sinne aller Beteiligten geklärt werden:

1) D14-01 kritisiert die 5-Jahresnachverfolgungszeit von MINDACT (Microarray In Node-negative Disease May Avoid ChemoTherapy in Molecular Biology) während D23-01A die gleiche Nachbeobachtungszeit für RxPONDER akzeptiert.

2) Auswahl des zu bewertenden Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“

Im Rahmen der Bewertung nutzt das IQWiG, wie bereits in früheren Berichten, den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“. Dieser Endpunkt stellt im Hinblick auf Nutzenbewertungen von Arzneimitteln, vor allem in einer potenziell kurativen Therapiesituation, eine wichtige Operationalisierung dar. Aus Sicht von Veracyte ist das „krankheitsfreie Überleben“ jedoch für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß. Der primäre Zweck einer Chemotherapie liegt in der Verbesserung der Gesamtüberlebensrate durch Verhinderung der Entwicklung von metastasierendem Krebs in „entfernten“ Organen. Lokalrezidive werden davon nicht oder nur in geringem Umfang beeinflusst. Daher wären das „fernrezidivfreie Überleben“ bzw. das „fernrezidivfreie Intervall“ direktere Maße für die Bestimmung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie. Neben Lokalrezidiven gehen zudem teilweise auch weitere, tendenziell weniger schwerwiegende Ereignisse wie invasive zweite Brusttumore, die ebenfalls noch kurativ behandelt werden können, in den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ ein, deren Behandlung grundsätzlich auch mit anderen, weniger belastenden Therapieformen als einer Chemotherapie möglich ist. Auch ist fraglich, inwieweit nicht mit dem Mammakarzinom assoziierte Todesursachen, die im Rahmen des „krankheitsfreien Überlebens“ (und im „fernrezidivfreien Überleben“) berücksichtigt werden, für die Bewertung wirklich relevant sind.

Dieses Thema wurde bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens beim IQWiG angebracht [4]. Im Abschlussbericht [5] verweist das IQWiG auf den prospektiv erstellten Berichtsplan, in diesem wiederum wird auf die früheren Bewertungen der Biomarkertests verwiesen. Diese Bewertungen (bzw. deren Berichtspläne) reichen teilweise bis

23.7.2025

Erkenntnisse vorzunehmen, klinische Experten zu konsultieren und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen.

4. Die HTA-Methodik hat sich über die Jahre verändert und ist nicht konsistent über die Berichte hinweg. Ein einheitlicher Evidenzstandard ist für alle Patientenpopulationen unabhängig von Einsparungsintentionen und über HTA-Berichte hinweg geboten. Daher G-BA sollte in Betracht ziehen, bei der Beauftragung von HTAs verstärkt eine konsistente Evaluationsmethodik einzufordern oder sogar vorzugeben.

5. Veracyte begrüßt die in der IQWiG-Anhörung geäußerte Offenheit von Dr. Kaiser für einen möglichen Austausch über geeignete Studiendesigns. Eine institutionelle Verankerung wäre zu wünschen, zumal es eine Ungleichbehandlung ist, einen early dialogue für Studien der pharmazeutischen Industrie anzubieten aber nicht für die Medizintechnik/Diagnostik.

2014 und damit um etwa 10 Jahre zurück [6]. Grundsätzlich wäre es hier wünschenswert gewesen, die medizinischen Argumente für die Betrachtung anderer Endpunkte unter Berücksichtigung der seitdem neu gewonnenen Erkenntnisse zu prüfen.

Auf der 19. St. Gallener Konferenz, die vom 12. bis 15. März dieses Jahres stattfand, stimmten die Mediziner über den Mindestnutzen einer Chemotherapie ab, damit sie als klinisch relevant angesehen wird. Auf der Konferenz stimmten die meisten Ärzte dafür, dass der Nutzen für den Endpunkt fernes Rezidiv-freies Überleben 5 % oder mehr betragen sollte. Hingegen hält Prof. Michael Gnant einen Bereich zwischen 3 und 5 % für realistisch.

An dieser Abstimmung waren sieben führende deutsche Ärzte beteiligt. Dies zeigt, dass die Einbeziehung klinischer Experten wichtig ist, um die Datenanalysen des IQWiG im Versorgungskontext richtig einzuordnen. Es erscheint notwendig, dass der G-BA die Vergabe von Aufträgen an das IQWiG an bestimmte Anforderungen hinsichtlich der Einbeziehung klinischer Expertise knüpft, um die Relevanz der G-BA-Entscheidungen für die Gesundheitsversorgung auf eine bessere Grundlage zu stellen als in D23-01A und D23-01B.3)

Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle:

Die Abwägung des potenziellen Nutzens einer Chemotherapie gegenüber der möglichen Toxizität wird immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst. Ein objektives Maß dafür, welche Relation von potenziellem Nutzen und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel ist, lässt sich nicht definieren. Im Abschlussbericht des IQWiG wird (schwere) Toxizität indirekt mittels der gewählten Nichtunterlegenheitsschwelle, einer Risikodifferenz von 3 % beim „krankheitsfreien Überleben“ nach 10 Jahren, berücksichtigt. Der gewählte Schwellenwert beruht dabei laut IQWiG auf einer Publikation der American Society of Clinical Oncology [7]. Demnach haben verschiedene Studien ergeben, dass die Wahrscheinlichkeit tödlicher, lebensbedrohlicher oder dauerhaft lebensverändernder Toxizitäten bei gesunden Frauen, die an einer prospektiven Studie teilnehmen, bei mindestens 2 bis 3 % liegt [7].

Das Vorgehen des IQWiG definiert somit die Nichtunterlegenheitsschwelle als den Vorteil im

23.7.2025

„krankheitsfreien Überleben“, der dem angenommenen Nachteil in der (schweren) Toxizität von 3 % entspricht. Aus einer methodisch formalen und objektivierenden Bewertungsperspektive ist dieses Vorgehen kaum zu beanstanden. In der klinischen Realität ist diese ausgleichende „schwarz-weiß“ Betrachtung jedoch unseres Erachtens zu vereinfachend und die Rate an schweren und lebensbeeinträchtigenden Nebenwirkungen ist mit 3 % sehr konservativ und niedrig eingeschätzt.

Typische Langzeittoxizitäten von Chemotherapien sind Kardiomyopathien, periphere Neurotoxizität, die Beeinträchtigung neurokognitiver Funktionen, eine Beeinflussung der Fertilität und die Entwicklung sekundärer Malignitäten; insgesamt können Chemotherapien aber auch Einfluss auf psychosoziale Faktoren haben [8]. Langfristig kann die kardiovaskuläre Toxizität dabei ein konkurrierendes Risiko zum Gesamtüberleben darstellen [9, 10]. Patientinnen nehmen periphere Neurotoxizitäten unmittelbar. Im Rahmen eines Reviews, welches sich auf Chemotherapie-induzierte periphere Neurotoxizität fokussiert, werden allein für diese Art der Nebenwirkungen hohe Langzeitraten berichtet [11]. Diese haben zwar nicht zwingend einen hohen Schweregrad, können den Alltag und die Lebensqualität der Patientinnen dennoch merklich beeinflussen. Demnach liegen bei bis zu 39 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen auch nach 3 Jahren noch objektive neurologische Symptome vor [11]. Natürlich wird im klinischen Alltag versucht, diese Nebenwirkungen durch die Intensität und Wahl des Chemotherapieregimes sowie protektive Begleitmaßnahmen zu minimieren. Dennoch zeigt sich auch in klinischen Studien immer wieder, dass ein relevanter Anteil an Patienten eine chemotherapeutische Behandlung auf Grund von akuter Toxizität abbricht. Nur weil sich eine Patientin also für eine Chemotherapie entscheidet, bedeutet dies nicht, dass diese auch zu Ende geführt wird und somit den erwarteten Vorteil im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben erbringen kann. Wo immer möglich, sollte daher auf die zusätzliche Belastung durch eine Chemotherapie verzichtet werden.

Dieses Spannungsfeld wird in den Auswertungen des IQWiG kaum berücksichtigt, da eine methodisch saubere Objektivierung dieses Aspekts auf Grund der Vielzahl an möglichen Ausprägungen sowie subjektiven Wahrnehmung der

23.7.2025

Toxizitäten herausfordernd ist. Beispielsweise wird eine instrumenten-spielende Musikerin das Risiko einer permanenten Polyneuropathie anders einschätzen als die ältere Dame im Ruhestand.

Ohne dass hier eine alternative Nichtunterlegenheitsschwelle vorgeschlagen werden soll, ist zumindest kritisch anzumerken, dass das IQWiG im Abschlussbericht lediglich von einer „im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle“ spricht [5]. Wie dargelegt, erscheint diese Schwelle eher konservativ gewählt und beruht auf mindestens 10 Jahre alten Daten. Grundsätzlich wäre es hier – insbesondere da das gesamte Ergebnis der Bewertung von diesem Schwellenwert abhängt – wünschenswert gewesen eine systematische(re) Herleitung unter Berücksichtigung der seit 2016 neu gewonnenen Erkenntnisse vorzunehmen, klinische Experten zu konsultieren und neben schwerer Toxizität soweit möglich auch Abbruchraten und Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen.

4) Gleicher Evidenzstandard für alle Patientenpopulationen unabhängig von Einsparungsintentionen und über HTA-Berichte hinweg

Im Laufe eines HTA werden in der Regel Nutzen und Schäden abgewogen. Der vom IQWiG gewählte Ansatz, sich ausschließlich auf die Schadensbewertung anhand von RCTs bei prämenopausalen Patientinnen zu konzentrieren, wurde nicht im Berichtsplan (14) begründet, sondern erst im Abschlussbericht D23-01A und D23-01B A4.3.7 (5). Das IQWiG wendet für prämenopausale Patientinnen einen anderen Evidenzstandard an als der G-BA in seiner ursprünglichen Erstattungsentscheidung auf der Grundlage des Rapid Reports (3) (einschließlich Prognosestudien, prospektiv-retrospektive Studien und Konkordanzstudien) und im Vergleich zur Bewertung von nodal-positivem frühen Brustkrebs.

Der Abschlussbericht D14-01 (6) stellt fest: „Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.“ sowie „Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine

23.7.2025

	Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), zum Beispiel Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [40] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.“ Insbesondere bei Patienten mit geringem Risiko wäre es unethisch, eine unnötige randomisierte klinische Studie durchzuführen, da jede potenzielle absolute Risikoreduktion zu gering wäre, um klinisch relevant zu sein. Retrospektiv-prospektive Studien oder einarmige Register sind ausreichend und werden in diesem Fall von der weltweiten wissenschaftlichen Gemeinschaft akzeptiert: “If a multigene expression test—as we demonstrate for PAM50-defined ROR—is consistently able to define a low-risk group with a 10-year metastasis risk of <3.5% in multiple trial populations, it is fair to say that it is highly unlikely that additional chemotherapy would be able to improve this outcome even numerically—not to mention the unfavorable harm/ benefit ratio with respect to treatment side-effects.” (16) Das Mandat des IQWiG besteht in einer Nutzen-Schaden-Bewertung auf der Grundlage evidenzbasierter Medizin. Nutzenaspekte müssen angemessen berücksichtigt werden, insbesondere wenn die Absicht des HTA eine Erstattungseinschränkung ist. Die gleiche Evidenzstufe der ursprünglichen Erstattungsentscheidung muss angewendet werden, unabhängig davon, ob eine Erstattungseinschränkung (prämenopausale Patientinnen) oder eine Erweiterung vorgenommen werden soll (Patientinnen mit positiven Lymphknoten) und alle Patientengruppen müssen in Bezug auf die Evidenz gleichbehandelt werden.
Tragende Gründe 3.1.2 Wortwahl „Schaden“: In der Bewertung prämenopausaler Frauen mit nodal-negativer Erkrankung übernimmt der G-BA die Wortwahl des IQWiG-Berichts und schreibt über	Diese Tests unterstützen die Entscheidungsfindung bei der Chemotherapie, wobei die Ergebnisse als Grundlage für einen gemeinsamen Entscheidungsprozess dienen sollen. Die Schwelle, ab der eine Chemotherapie als sinnvoll erachtet wird, ist von Patientin zu Patientin unterschiedlich. Daher ist es angemessener zu sagen, dass eine Chemotherapie in der prämenopausalen, Lymphknoten-negativen Gruppe einen erhöhten potenziellen Nutzen hat.

23.7.2025

zwei der bewerteten Produkte, dass es einen Hinweis auf einen Schaden gibt. Wir bitten den G-BA, eine Umformulierung dieser Aussage in Betracht zu ziehen, da die Produkte selbst keinen Schaden verursachen.

Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir den Eindruck, dass der G-BA nur eine begrenzte Evidenzbasis für seinen Entscheidungsentwurf heranzieht. Wir plädieren dafür, dass der G-BA den prognostischen Wert dieser genomischen Tests in der klinischen Praxis genauso anerkennt wie die AGO-Leitlinien den Wert der Tests. Die AGO-Leitlinien (2024.1E) für prognostische und prädiktive Faktoren [13] erkennen den Wert der genomischen Tests an.

4.2 Wirtschaftlichkeit

Es ist richtig, dass der G-BA (6) die Ergebnisse der Budget-Impact-Analyse von Lux et al. auch auf die anderen Tests gelten lässt, da die Einsparungen bei niedrigeren Preisen offensichtlich höher sind.

Eine mögliche Verwendung von Prosigna würde das Risiko verringern, zu wenige Chemotherapien zu verschreiben.

Lux et al. postulieren kühn, dass „the assumption was made that the Oncotype DX® test accurately predicts chemotherapy benefit“.

Hingegen stuft Prosigna weniger Patienten als ODx als niedrig/mittelschwer ein und führt daher im Vergleich zu ODx zu mehr Chemotherapie-Verschreibungen: “Using this approach for all tests (Supplementary Methods, available online), the proportion of tumors classified as low/intermediate risk was 82.1% (95% CI= 77.8% to 86.4%) for Oncotype DX, 72.0% (95% CI= 66.5% to 77.5%) for IHC4, 65.6% (95% CI= 60.1% to 70.9%) using Prosigna risk of recurrence score including proliferation and tumor size,” (15).

Ärzte sollten die Möglichkeit haben, den geeigneten Test für den richtigen Patienten auszuwählen. Wenn aber nur das teuerste Produkt in der nodal-positiven Population angeboten

Veracyte Inc. (mit fachkundiger Unterstützung von Prof. Dr. Michael Gnant)	
23.7.2025	
Aus Gründen der Versorgungssicherheit ist es wichtig, dass die Versorgung nicht von einem einzigen Pathologiezentrum abhängig ist. Außerdem ist es für den Patienten besser, wenn die Ärzte die Biomarker-Ergebnisse mit einem erfahrenen Pathologen in ihrer örtlichen Einrichtung besprechen können.	wird, könnte dies mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Konflikt treten. Der G-BA könnte noch stärker Implementierungsaspekte in Betracht ziehen: Durch die Hinzunahme der nodal-positiven Population (mehr als 50 % der Patientinnen) erhöht sich die Arbeitsbelastung des Pathologielabors, das derzeit für den OncotypeDX-Test in Deutschland zuständig ist. Die Zeit bis zum Vorliegen der Testergebnisse würde sich bei Verwendung eines einzigen Biomarkers vermutlich noch weiter verlängern.
Tragende Gründe 5. Gesamtbewertung 2. Textblock Satz 1 „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, <i>wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist</i> nicht erfüllt werden.“	Veracyte merkt an, dass hier eine Konkretisierung vorgenommen werden kann im Sinne des Beschlussentwurfs I 2. Satz 1.

Referenzen

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): IQWiG-Berichte – Nr. 883: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
 4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_dwa-vorbericht_v1-0_final.pdf.
 5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): 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 - Abschlussbericht (D23-01A / D23-01B). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_abschlussbericht_v1-0_final.pdf.
 6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Vorläufiger Berichtsplan (D14-01). [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_vorlaeufiger-berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
 7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. (2016): Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 34(10):1134-50.
 8. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015): Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. Breast; 24 Suppl 2(0 2):S149-53.
 9. Alarid-Escudero F, Blaes AH, Kuntz KM (2017): Trade-offs Between Efficacy and Cardiac Toxicity of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: Do Competing Risks Matter? Breast J; 23(4):401-9.
 10. Valachis A, Nilsson C (2015): Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. Breast Cancer (Dove Med Press); 7:21-35.
 11. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, et al. (2013): Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA Cancer J Clin; 63(6):419-37.
 12. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst. 2009 Nov 4;101(21):1446-52. doi: 10.1093/jnci/djp335. Epub 2009 Oct 8. PMID: 19815849; PMCID: PMC2782246.

13. AGO-Leitlinien für prognostische und prädiktive Faktoren [Zugriff: 16.04.2025]. URL: AGO_2024D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023) 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 Berichtsplan Version 1.0 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/d23-01a-und-d23-01b_biomarker-beim-primären-mammakarzinom_berichtsplan_v1-0.pdf
15. Bartlett et al. on behalf of the OPTIMA TMG Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others JNCI J Natl Cancer Inst /108(9)/ djw050/ 2016/
16. Gnant M et al., Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone, Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):339-45. doi: 10.1093/annonc/mdt494. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24347518

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Veracyte Inc.		
Die Anhörung findet voraussichtlich im II. Quartal 2025 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Wortprotokoll

**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung (MVV-RL): 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 22. Mai 2025

Vorsitz	Herr Dr. Hermann
Beginn:	12:29 Uhr
Ende:	13:27 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V.

Herr Prof. Dr. Schmidt

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V.

Frau Prof. Dr. Lüftner

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e.V.

Frau Prof. Dr. Lebeau

Agendia NV

Herr Klinkhamer

Herr Prof. Dr. Kümmel

Exact Sciences Deutschland GmbH

Herr Prof. Dr. Lux

Herr Dr. Jacobs

VDGH – Verband der Diagnostica-Industrie e.V.

Frau Fähling

EUROBIO SCIENTIFIC GMBH

Frau Prof. Dr. Kiechle

Frau Dr. Wölfel

Veracyte

Herr Prof. Dr. Dr. h. c. Gnant

Herr Berndt

Beginn der Anhörung: 12:29 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Wir beginnen mit der Begrüßung als Hörprobe. Also hier im Saal seien alle begrüßt, alle an den Bildschirmen seien ebenso herzlich begrüßt. Ich sehe hier weitgehend die Bänke so besetzt wie vorher, es scheinen alle zurückgekehrt zu sein.

Dann rufe ich jetzt diejenigen auf, die uns schlau machen wollen zum Thema Biomarker bei Chemotherapie und Mammakarzinom. Ich rufe Sie jetzt der Reihenfolge nach auf und bitte Sie, mir jeweils zuzurufen, dass Sie da sind und danach die Mikrofone wieder abzuschalten.

[Der Vorsitzende fragt die Anwesenheit der gemeldeten Teilnehmenden ab.]

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Wir führen ein Wortprotokoll, das macht es erforderlich, dass Sie immer, wenn Sie das Wort an uns richten, mit Ihrem eigenen Namen beginnen, damit wir das zuordnen können. Wenn Sie nicht sprechen, noch einmal: Mikros ausschalten. Und wenn Sie nicht direkt angesprochen sind, aber sprechen wollen, dann schreiben Sie bitte in den Chat ein X oder ein W. Das Handheben wird von uns in der Regel nicht wahrgenommen oder als allgemeinen Gruß erkannt. Also für Wortmeldungen bitte ein X in den Chat.

Wir haben natürlich alle Ihre schriftlichen Stellungnahmen ausführlich studiert, sodass ich Sie bitte, die nicht wörtlich und schon gar nicht gesamtheitlich zu wiederholen, sondern die Highlights dessen, was Sie uns sagen wollen, heute hervorzuheben. – Und damit rufe ich Prof. Schmidt auf, zu uns zu sprechen.

Herr Prof. Schmidt (DGGG/DGS): Vielen Dank, guten Morgen! Das ist ein wichtiges Thema, ein Thema, das ja schon seit 2014 valide ist und immer wieder auch in diesem Kreis diskutiert wird, das natürlich auch für uns als Kolleginnen und Kollegen und besonders für die Patienten von großer Bedeutung ist.

Ich denke, die Argumente sind schon seit elf Jahren, wenn man so will, ad nauseam ausgetauscht, deswegen haben wir in unserer Stellungnahme auch gar nicht so viel Neues hinzufügen können. Wir halten es, wie auch diverse Fachgesellschaften, auch im Rahmen der S3-Leitlinie, die ja gerade in der Konsensusversion ist, für absolut angemessen, die vier validierten Genexpressionstests heranziehen zu können zu der Entscheidung, ob eine Chemotherapie bei hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Patienten sinnvoll ist, wenn die üblichen ohnehin vorliegenden klinischen Faktoren keine klare Entscheidung ermöglichen. Deswegen ist das letzten Endes auch seit 2014 unverändert unser Plenum.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Prof. Schmidt. Wir werden Ihre Aussage beiden Institutionen zuordnen, für die Sie sprechen, sie sind beiderseits gültig. – Dann rufe ich Frau Prof. Lüftner auf.

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Ja, Lüftner, DGHO. – Herr Schmidt und ich sind ja immer Zwillingbrüder im Geist, deswegen will ich jetzt das nicht in Gänze wiederholen.

Ich möchte nur eines ergänzen: Wir sind in der glücklichen Situation, dass wir unsere Patientinnen mit dieser Sicherheit, die die Arrays nunmehr mit sich bringen, versorgen können, also sollten wir es auch tun. Ich sehe immer wieder eine hohe Anzahl von Fehlentscheidungen, nicht nur aus großen, sondern auch aus sehr großen Einrichtungen. Wir haben die Aufgabe hier, die Patienten mit einer Sicherheit zu versorgen. Im Augenblick sind wir da noch in unserer Optimierungslinie und ich hoffe, dass wir heute ein Stück

weiterkommen.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, die Hoffnung teilen wir. Und dann bitte ich Sie, stummzuschalten, und rufe Frau Prof. Lebeau auf.

Frau Prof. Lebeau (DGP): Ja, ich darf mich der „Mehrlingsgeburt“ hier anschließen, ich bin der „Drilling“, der noch immer bei dieser Thematik dabei ist mit der DGP.

Ich denke, wir sind jetzt schon so lange in diesem Prozess. Und im Grunde reden wir auch über einen Beschlussentwurf, der eigentlich insofern hinterherhinkt, dass wir in der ASV das ja schon praktizieren, was wir uns wünschen, nämlich auch praktisch, dass wir weiterhin bei den Nodal-Negativen und zukünftig dann auch außerhalb der ASV die Nodal-Positiven mit ein bis drei Lymphknoten mit den Tests versorgen können, die sich gut etabliert haben und die auch valide sind und nachvollziehbar und zu einer Verbesserung der Versorgung führen.

Und in der S3-Leitlinie, auch in der neuen Fassung, haben wir uns gemeinschaftlich auf dem Boden der Evidenz dafür ausgesprochen, dass wir diese vier Tests anwenden können, sowohl in der nodal-negativen als auch in der nodal-positiven Situation. Und das würden wir auch gern so fortführen und dafür sehen wir ausreichende Evidenz in den entsprechenden Fachgesellschaften. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Prof. Lebeau. – Jetzt Jelle Klinkhammer.

Herr Klinkhammer (Agendia NV): Vielen Dank für die Gelegenheit, eine mündliche Stellungnahme abzugeben. Zunächst möchte ich Sie um Verständnis für meinen Akzent bitten, Deutsch ist nicht meine Muttersprache.

Wir befürworten die Aufnahme von MammaPrint in § 2 Abs. 2 für postmenopausale Patientinnen mit ein bis drei positiven Lymphknoten. Die MINDACT-Studie liefert belastbare Belege für den fehlenden Nutzen einer Chemo bei Patientinnen mit MammaPrint-Niedrig-Risiko. Wir sind der Auffassung, dass das Fehlen eines Gesamtüberlebensvorteils bei der Entscheidungsfindung des G-BAs ein erhebliches Gewicht haben sollte. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich übergebe an Prof. Sherko Kümmel, der seine klinische Erfahrung teilen wird. – Danke.

Herr Prof. Kümmel (Agendia NV): Ja, Sherko Kümmel, Kliniken Essen-Mitte. Ich glaube auch, vieles ist angekommen, was wir in der täglichen Praxis leben, erleben und auch anwenden wollen. Und wenn man sich die Studien, und da gibt es ja auch prospektive Arbeiten jetzt mit einem Langzeitverlauf, hier zum Beispiel die MINDACT-Studie, die uns eben gezeigt hat, dass wir – den finden wir auch den wichtigsten Endpunkt – dann evaluieren können. Und das ist beim hormonrezeptorpositiven Mammakarzinom wichtig, dass man das lange beobachtet, das ist vorliegend, und dass man am Ende als wichtigsten onkologischen Endpunkt das Gesamtüberleben dort einbezieht, auch bei lymphknotenpositiven Patientinnen.

Wenn man sich diese Daten ganz genau anschaut, und das wissen wir auch, dass wir nicht unterscheiden dürfen immer nur die Chemotherapie, das wird natürlich sehr schwer, dass wir uns die Kurzzeitfolgen anschauen, aber dass wir am Ende, das muss man leider immer noch sagen, egal, wie modern wir geworden sind, dass wir dann auch in der kurativen Situation eine Chemotherapie, die wir sonst einsetzen, kann auch durch die Chemotherapie zum Tode führen.

Und wenn man die Daten ganz genau analysiert, sieht man das dann auch in den Auswertungen. Von daher ist es für uns alle, wie es vorher schon meine Vorredner und Vorrednerinnen haben anklingen lassen, von immenser Bedeutung, glaube ich, dass wir

diesen Weg weiter beschreiten können, dass wir die Patientinnen sehr gezielt dann beraten können über den Sinn oder Nichtsinn, wenn wir mit den weiteren Faktoren nicht zurande kommen, hier zum Beispiel eben mit dem MammaPrint, und eine Chemotherapie vermeiden können; und das, nach den Daten, wenn man sich das anschaut, auch im Gesamtüberleben sicher vermeiden können.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, soweit verstanden. – Prof. Lux.

Herr Prof. Lux (Exact Sciences Deutschland GmbH): Vielen Dank. – Ich stimme meinen Vorrednern natürlich in den Punkten zu. Wobei, was mir immer beim Lesen auffällt: Die Toxizität der Chemotherapie geht immer ein bisschen unter. Natürlich hat man immer die Sorge, durch eine vermiedene Chemotherapie vielleicht eine Untertherapie zu riskieren, wobei wir jetzt eine wunderbare Evidenz dafür haben, dass dem nicht so ist. Aber die Toxizität wird unterschätzt, das merkt man schon.

Und im klinischen Alltag: Die Patientinnen, die wir unter Chemotherapie betreuen, leiden enorm. Das heißt, die Übertherapie müssen wir auf jeden Fall vermeiden. Und es wird jetzt endlich auch Zeit und wir warten sehnsüchtig darauf, Angebote für Patientinnen mit ein bis drei Lymphknoten zu haben, weil wir genau wissen, dass hier ein großes Kollektiv übertherapiert wird, wenn wir nicht entsprechende Testverfahren zur Verfügung haben, sei es alleine oder in Kombination mit dem Ki-67, das ADAPT-Design, mit dem Ansprechen auf eine endokrine Therapie, was eine sehr intelligente, zielgerichtete und individualisierte Therapieentscheidung darstellt. Dementsprechend begrüßen wir natürlich auch die Kostenerstattung in der Situation. Wobei: Mein Empfinden ist schon, dass gewisse Unterschiede in den Evidenzen vorhanden sind, was N1 bis 3 prospektive Datenlage angeht, und natürlich die Kombination mit dem Ki-67. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Prof. Lux. – Dr. Jacobs.

Herr Dr. Jacobs (Exact Sciences Deutschland GmbH): Sehr geehrter Herr Dr. Hermann, vielen Dank für die Möglichkeit, als Vertreter von Exact Sciences zu sprechen. Wir freuen uns über die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu können. Wir von Exact Sciences sind der festen Überzeugung, dass biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie einen individuellen und objektiven Nutzen für die Patientinnen bringen, die Behandlungsbelastung reduzieren können und die Behandlungs-Outcomes verbessern. Für den Oncotype-DX-Test wurde dieser Nutzen in zwei großen prospektiven randomisierten Studien erforscht, das war bei Nodal-Negativen und bei Nodal-Positiven, und konnte nachgewiesen werden.

Diese Studien wurden dann vom IQWiG ausführlich und kritisch beleuchtet, wobei wir die gewählte Methodik nicht an allen Stellen für optimal halten. Als Stichworte möchte ich hier nur kurz die Wahl des betrachteten Endpunktes, krankheitsfreies Überleben sowie die Methodik und Aktualität der genutzten Daten zur Feststellung der Nichtunterlegenheitsschwellen nennen; dazu möchte ich aber nicht weiter ins Detail gehen. Entscheidend ist jedoch, dass am Ende auch das IQWiG einen Nutzen des Oncotype-DX-Tests festgestellt hat, zumindest in Teilpopulationen, und bestätigt.

Die differenzierten und evidenzbasierten vom G-BA nun zur Stellungnahme gestellten Schlussfolgerungen im Beschlussentwurf für den Einsatz von biomarkerbasierten Tests begrüßen wir ausdrücklich. Die neu aufgenommene Möglichkeit des Einsatzes für den Oncotype zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patienten mit primärem Mammakarzinom und ein bis drei befallenen Lymphknoten wird

unserer Meinung nach einen wichtigen medizinischen Bedarf bei den Betroffenen decken. Gleichzeitig besteht auch weiterhin die Möglichkeit, den Oncotype bei nodal-negativen Patienten ohne Lymphknotenbefall einzusetzen. Durch den Oncotype wird ein quantifizierbarer Erwartungswert für den Nutzen einer Chemotherapie geschaffen, der dann mit weiteren patientenindividuellen Faktoren bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden kann. – Damit bin ich am Ende, danke sehr.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Jacobs. Das haben wir ja schon mal gehört: Sie haben so in einer Seitenschleife leise Kritik an den Endpunkten geübt, vielleicht kommen aus dem Forum hier ja später noch Fragen an Sie dazu. – Ich gebe zunächst einmal weiter an Frau Fähling.

Frau Fähling (VDGH): Herzlichen Dank für die Möglichkeit zur mündlichen Stellungnahme. Bei der Position, die ich vertrete, handelt es sich um die konsentierten Fassung der vier VDGH-Mitgliedsunternehmen: Agendia, EUROBIO SCIENTIFIC, Exact Sciences und Veracyte, die heute auch virtuell dazugeschaltet sind und auch teilweise schon zu Wort gekommen sind.

Wir begrüßen den Beschlussentwurf des G-BA für nodal-negative Patienten. Es ist entscheidend, dass die bisherige Spezifizierung der Methode und anerkannten Indikation bei prämenopausalen Patientinnen, die eine Ovarialsuppression erhalten oder zukünftig erhalten sollen, aufrechterhalten wird. Auch für Patienten mit ein bis drei befallenen Lymphknoten sind biomarkerbasierte Tests essenziell, da sie einen wichtigen medizinischen Bedarf decken. Biomarkerbasierte Tests unterstützen die komplexe Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, insbesondere dann, wenn klinisch pathologische Kriterien nicht allein eindeutig sind.

Wir möchten jedoch auch darauf hinweisen, dass der Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ nicht das am besten geeignete Maß für die Bewertung des klinischen Nutzens einer Chemotherapie ist. Stattdessen sollten „fern rezidiv freies Überleben“ oder „fern rezidiv freies Intervall“ berücksichtigt werden, da diese direkter den Nutzen einer Chemotherapie bestimmen.

Die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 % beim krankheitsfreiem Überleben nach zehn Jahren erscheint uns konservativ und basiert auf mindestens zehn Jahre alten Daten. Es wäre wünschenswert, eine systematische Herleitung unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse vorzunehmen und auch Abbruchraten sowie Langzeittoxizität von Chemotherapien zu berücksichtigen.

Abschließend bitten wir den G-BA, das Wording „Schaden“ zu überdenken, da die Tests selbst keinen Schaden verursachen, sondern die Entscheidungsfindung unterstützen. Eine Chemotherapie sollte als sinnvoll erachtet werden, wenn sie einen erhöhten potenziellen Nutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Fähling. – EUROBIO SCIENTIFIC, Frau Prof. Kiechle.

Frau Prof. Kiechle (EUROBIO SCIENTIFIC GMBH): Mein Name ist Marion Kiechle, vielen Dank, dass ich hier sprechen und meine Meinung dazu abgeben darf. Ich bin die Direktorin der Frauenklinik an der Technischen Universität München. Ich mache es ganz kurz: Ich schließe mich im Wesentlichen meinen Vorrednern und Vorrednerinnen an, Herrn Prof. Schmidt, Frau Prof. Lüftner und Frau Prof. Lebeau.

Ich möchte hier aber noch einen Punkt zu bedenken geben, der bislang noch nicht angesprochen wurde, der aber aufgrund der aktuellen geopolitischen Situation hier in dem

Fall schon, wie ich finde, relevant ist. Denn der aktuelle Beschlussentwurf schafft praktisch ein Monopol für den Oncotype-DX-Test, zumindest für die nodal-positiven Patientinnen, und der klinische Alltag wird dahingehend votieren, dass Kliniken oder Versorger nicht mehrere Tests vorhalten können oder werden. Also man wird dann gezwungen, sich für diesen Test entscheiden zu müssen. Und das halte ich schon für sehr kritisch, denn dieser Test wird ausschließlich in den USA hergestellt und hier in einem einzigen Labor in Deutschland dann durchgeführt. Und wenn man sich jetzt die aktuelle politische Lage anschaut, hat die US-amerikanische Regierung hier ja schon den Knebel angezogen, ist aus der WHO ausgetreten, es werden Zölle angekündigt für Arzneimittel, für Medizinprodukte, und das halte ich zumindest für bedenklich. Und das sollte man, finde ich, auch berücksichtigen, und meiner Meinung nach müsste man deswegen hier die europäischen Partner, die ebenfalls diese Tests anbieten, die sehr gut validiert sind, auch berücksichtigen.

Von der Studienseite her möchte ich eines noch zu bedenken geben: Die aktuelle Beschlussfassung berücksichtigt ja ausschließlich RCTs und das ist nach dem aktuellen Wissensstand nicht mehr nur die einzige Evidenz. Für die Biomarkervalidierungen gelten auch prospektiv-retrospektive Validierungsstudien, die unter anderem den Vorteil haben, dass man Kohorten über einen sehr langen Zeitraum, auf jeden Fall mehr als zehn Jahre, beobachten kann und dazu Aussagen treffen kann, und die uns aktuell vorliegenden RCTs sind auf jeden Fall weniger als zehn Jahre. Denn wir haben ja das Risiko – hoch oder niedrig – unter anderem an diesen zehn Jahren festgemacht. Ich glaube, da sind wir uns alle einig: hohes Risiko bedeutet, mehr als 3 % Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen und Niedrigisiko, wenn man eben darunter bleibt. – Vielen Dank, das wären meine wichtigsten Ergänzungen.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Sehr gut.– Frau Dr. Wölfel.

Frau Dr. Wölfel: (EUROBIO SCIENTIFIC GMBH): Guten Tag, mein Name ist Irene Wölfel, ich vertrete hier auch die Firma EUROBIO. Im Wesentlichen ist ja schon ganz viel von dem, was wir in unserer Stellungnahme gesagt haben, auf den Tisch gebracht worden.

Wir möchten noch einmal darauf hinweisen, dass bei der vorliegenden RCT hier keine Hochrisikogruppen eingeschlossen sind. Und das heißt, dass wir uns dann bei den Hochrisikopatientinnen fragen: Würde dann auch eine Erstattung aufgrund von nur prospektiv-retrospektiven Studien erfolgen? Wir haben sehr viele retrospektiv-prospektive Studien durchgeführt, wir konnten immer valide gleichbleibende Ergebnisse zeigen und haben mit unserem Cut-off, der ein Hoch- und Niedrigisiko einstuft, glaube ich, doch den klinischen Alltag unterstützen können. Und deswegen – und ich schließe mich auch den Worten von Frau Prof. Kiechle an, wenn man Simon et al. anschaut, der ja durchaus eine Grundlage bietet für die Aufnahme in Guidelines, dass man sieht, dass gerade bei den Biomarkern RCTs nicht unbedingt vonnöten sind. Dazu kommt noch, dass wir einen Test der 2. Generation haben und die Durchführung von RCTs, wo man eventuell dann Patientinnen eine Chemotherapie vorenthalten müsste, ethisch gar nicht mehr vertretbar ist, höchstens noch vielleicht in einer Patientengruppe wie jetzt zum Beispiel bei Oncotype im intermediären Bereich, wo es keine klaren Aussagen gibt, die wir ja für unseren Test haben. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Danke zurück. – Und dann für Veracyte Prof. Gnant.

Herr Berndt (Veracyte): Könnte ich vielleicht zuerst sprechen? Karsten Berndt hier, dann kann Herr Prof. Gnant ergänzen.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Herr Berndt, Sie wollen auf keinen Fall als Letzter sprechen, das kann ich verstehen, denn für Veracyte ist ja durch Ihren Verband schon alles gesagt

worden, aber jetzt sagen Sie uns etwas Neues.

Herr Berndt (Veracyte): Danke für die Gelegenheit. Für prämenopausale Patientinnen stimmt Veracyte dem Beschlussentwurf zu, insbesondere wegen der sachgerechten Bestimmungen über die Ovarialsuppression.

Das IQWiG begründet die Schadensbewertung anhand von RCTs im Berichtsplan nicht, sondern erst im Abschlussbericht. Eine Versorgung von nodal-positiven Patientinnen deckt einen wichtigen medizinischen Bedarf. Dennoch ist ein gleicher Evidenzstandard für alle Patientenpopulationen unabhängig von Einsparungsintentionen und über HTA-Berichte hinweg anzustreben. Die Entscheidung bei nodal-positiven Patientinnen beruht nur auf RCT-Evidenz während (gemäß Rapid Report) bei nodal-negativen die Entscheidung auch prospektiv-retrospektive Studien, Prognosestudien und Konkordanzstudien in Betracht zog.

Bereits der IQWiG-Bericht D14-01 stellte fest – wörtliches Zitat –:

„Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. an archivierten Tumorproben geeignet.“

Um der Befürchtung entgegenzuwirken, zu wenige Chemotherapien zu verschreiben, kann auch Prosigna verwendet werden, denn mit Prosigna erhalten mehr Patientinnen Chemotherapien als mit Oncotype DX, wie Bartlett et al. belegen. RCT-Evidenz der OPTIMA-Studie wird für Mitte 2026 erwartet. Außerdem kostet Prosigna weniger als Oncotype DX.

Aus Gründen der Versorgungssicherheit ist es wichtig, dass die Versorgung nicht von einem einzigen Pathologiezentrum abhängig ist. Weiterhin ist es für die Patientinnen besser, wenn die Ärzte die Biomarkerergebnisse mit einem erfahrenen Pathologen vor Ort besprechen können. Für die Beschreibung der Methode schlägt Veracyte diesen Kompromiss vor: (zur Unterstützung) „der gemeinsamen Entscheidung von Patientinnen und Ärzten/innen“ (für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie).

Für künftige Verfahren und die vorliegende Entscheidung sind diese Punkte zusammenfassend wichtig:

Erstens: Ein für die Erstattungsentscheidung relevanter Beobachtungszeitraum sollte bereits bei Studiendesign bekannt sein und über HTA-Berichte hinweg konsistent gehandhabt werden.

Zweitens: Interessierte sollten zum HTA-Berichtsplan Stellung nehmen können und nicht erst zum Vorbericht, wie es das SGB V festlegt. Die zahlreichen Anmerkungen über den IQWiG-Abschlussbericht legen nahe, dass eine solche Konsultation vor der Projektdurchführung sinnvoll ist.

Drittens: Eine Nichtunterlegenheitsschwelle sollte möglichst systematisch unter Konsultation klinischer Experten hergeleitet werden.

Viertens: Veracyte begrüßt die in der IQWiG-Anhörung geäußerte Offenheit von Dr. Kaiser für einen möglichen Austausch über geeignete Studiendesigns. Pharmazeutische und Medizintechnik-/Diagnostik-Industrie sollten in Bezug auf die Möglichkeit eines frühzeitigen Austausches über Studiendesigns gleichgestellt werden. Finanziert wurden die zugrunde liegenden Studien primär aus den USA und dem Vereinigten Königreich. Im internationalen Kontext ist die Kritik an den Studien auch angemessen im Vergleich zum eigenen Beitrag zu der Evidenzgenerierung zu halten.

Vielen Dank für die Möglichkeit, und ich bitte Herrn Gnant um noch Ergänzungen.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Herr Berndt, vielen Dank. – Herr Prof. Gnant.

Herr Prof. Gnant (VeracYTE): Michael Gnant von der Medizinischen Universität Wien.

Ich will nicht alles wiederholen, was schon gesagt wurde, aber vielleicht drei Punkte, weil ich ja hier schon zum wiederholten Mal ein bisschen eine internationale Perspektive einbringen darf.

Wir diskutieren in der ganzen Welt Individualisierung der Therapie. Und die Herausforderung in der Behandlung von Brustkrebs ist heute Eskalation für jene Patientinnen, bei denen es nicht gelingt, das Auftreten von Metastasen zu verhindern, und Deeskalation bei jenen, die wir übertherapieren, und das ist die Mehrheit aller Brustkrebspatientinnen.

Ich darf heute in zehn Tagen beim Amerikanischen Krebskongress für 50.000 Ärzte die aktuellsten Studien zusammenfassen und es geht im Ergebnis immer um diese Frage. Am Ende natürlich im Rahmen eines Shared Decision Makings, die Entscheidung der Betroffenen, wohl unterrichtet und informiert von ihren Ärzten. Und jede Information, die wir zur besseren individuellen Risikoabschätzung haben können, ist hilfreich und ist auch zeitgemäß.

Das Zweite, RCTs versus andere Studien: Ich bin ein Studienaficionado, wie diejenigen im virtuellen Raum, die mich kennen, wissen. Aber für das Assessment von Low-Risk-Patientinnenpopulationen ist natürlich auch die prospektiv-retrospektive Beobachtung ausreichend. Wenn ich beweisen kann, dass zum Zeitpunkt zehn Jahre, wie Frau Kiechle schon gesagt hat, 3 oder 3,5 % wieder Rezidivgefahr ist, dann gibt es keine theoretische Intervention, nicht mal in einer Studie mit 50.000 randomisierten Patientinnen, die das ändern könnte, das ist ausreichend und gut genug.

Und drittens – und das ist für mich ein ceterum censeo –: Ich finde das Wort „Schaden“ im Zusammenhang mit nicht gegebener Chemotherapie – und ich glaube, ich habe es vor zwei Jahren schon mal gesagt – sollte aus den Dokumenten wirklich verschwinden. Eine nicht notwendige Chemotherapie ist kein Schaden, sondern ein Segen, und der Schaden entsteht allenfalls durch unnötige oder vermeidbare Therapien. Und da müssen wir wirklich in der Jetztzeit, glaube ich, auch in der Semantik, ein bisschen aufpassen. Jede notwendige Erweiterung der Therapie wird von uns unterstützt, begrüßt und erforscht, aber jede vermeidbare Therapie sollte wegen des durch sie möglichen Schadens und nicht die Vermeidung des Schadens – sondern die Übertherapie ist der Schaden. Also da empfehle ich dringend, die Semantik endlich ein bisschen zu modernisieren. – Danke vielmals.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, Herr Prof. Gnant, das war nicht nur der internationale Blick, sondern es war auch ein ganz guter Abbinder aller Meinungen, die wir heute gehört haben. Insofern war es richtig, Sie ans Ende zu setzen, das nehmen wir mit. Damit ist die Reihe der Angehörten beendet, bleiben Sie aber bitte online, denn wir warten jetzt auf Fragen hier aus dem Raum.

KBV: Vielen Dank für die Stellungnahmen, die ja auch schriftlich sehr ausführlich waren, insofern ist, glaube ich, auch auf schriftlichem Wege von Ihnen auch schon ganz viel mitgeteilt worden. Wir prüfen das natürlich intensiv, das ist auch vom IQWiG schon teilweise im Rahmen deren Berichterstellung untersucht worden.

Ich hätte noch mal eine Frage, die sich so ein bisschen an die Fachgesellschaften richtet, die ja insbesondere auch am Anfang gesprochen haben jetzt, vielleicht noch mal so zusammenfassend aus Ihrer Sicht: Also Sie kritisieren ja insbesondere, dass wir bei den Patientinnen in der N1-Situation jetzt nur eine Vorgehensweise in den GKV-Leistungskatalog aufnehmen wollen und andere Testvarianten dabei nicht berücksichtigen. Wir haben uns da

ja auch der Auffassung des IQWiG angeschlossen und haben ja hier jedenfalls auch erstmalig im Vergleich zu den vorherigen Situationen eine Situation, in der die Ergebnisse aus einer weiteren randomisiert kontrollierten Studie zu einem zweiten Test vorliegen, die die IQWiG-Kriterien nicht erfüllt haben, anders als die RxPONDER-Studie. Und wir hatten damals, als wir die weiteren Tests aufgenommen haben, letztendlich auch Ergebnisse aus Prognosestudien gehabt, die uns dabei unterstützt haben.

Meine Frage ist: Wie begründen Sie klinisch-wissenschaftlich anhand der vorliegenden Studienlage, dass auch die Anwendung der anderen Tests gerechtfertigt ist?

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, gute Frage. Die wird als Erster Prof. Schmidt beantworten, dann Frau Lüftner und Frau Lebeau.

Herr Prof. Schmidt (DGGG/DGS): Vielen Dank, Schmidt für DGGG und DGS.

Das ist natürlich eine wichtige Frage. Man muss allerdings sagen, dass ich jetzt, nach elf Jahren, die ich dieses Verfahren jetzt begleiten kann, immer mehr den Eindruck bekomme, dass hier vielleicht mit unterschiedlichem Maß gemessen wird. Es geht hier nicht, wie in vielen anderen IQWiG-Verfahren, um randomisierte Studien zur Evaluierung einer Therapieeffektivität. Da ist es ganz klar, dass das nur nach diesen harten IQWiG-Kriterien gehen kann und dass natürlich das Gesamtüberleben eine große Rolle spielt. Hier geht es letztlich um eine Prognosestudie. Und wenn Sie sich anschauen, was wir bis jetzt – oder vorher, und da nehme ich an, dass auch die pathologischen Kollegen noch etwas dazu sagen können –, als wir Prognosefaktoren zu berücksichtigen hatten, das war das Grading, Tumorgröße, Nodalstatus. Alle Parameter sind niemals prospektiv als erstes Zielkriterium evaluiert worden. Von daher, denke ich, dass hier mit den IQWiG-Kriterien, auf die Sie sich auch beziehen, doch Äpfel mit Birnen verglichen werden. Aus diesem Grund halte ich natürlich auch prospektiv-retrospektive Untersuchungen für absolut ausreichend, wenn sie die hier auch vorliegenden eindeutigen Ergebnisse, die sich auch immer wieder repetitiv validieren lassen, zeigen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Prof. Lüftner.

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Ja, für die DGHO.

Also erstens auch hier wieder: Ich kann mich Herrn Schmidt nur anschließen.

Zweitens: Ich glaube, dass wir mit der Granularität, indem wir hier jetzt randomisierte oder auch retro-/prospektive Studien betrachten, im klinischen Alltag überhaupt nicht weiterkommen. All das, was gesagt wurde, ist richtig. Aber wenn wir hier jetzt einen neuen Weg beschreiben, dass jetzt in der nodal-positiven Situation nur ein Test anerkannt wird, werden wir an sich allesamt verlieren, weil dann die eingeübten Trampelpfade, die die eine oder andere Einrichtung haben, dann nicht mehr gegangen werden können und Patientinnen hinten runterfallen. Das sehe ich wirklich als eine große Gefahr, einfach das Ganze noch weiter zu verbürokratisieren und dafür Argumente zu führen, die letztendlich auch im zeitlichen Verlauf von Studienführungen nicht mehr tragen, wir haben gerade gehört: 1. Generation, 2. Generation.

Und bitte noch eine kleine persönliche Anmerkung, die ich mir jetzt nicht verkneifen kann: Die Kosten, ob da jetzt ein Test mehr oder weniger kostet, anzuführen vor dem Hintergrund dessen, dass die aktuellen Systemtherapien für die hormonrezeptorpositive Patientin durchaus sehr teuer sein können, da macht das Delta des Preises zwischen zwei Tests keinen Unterschied.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, ein wichtiger Punkt. – Frau Prof. Lebeau, bitte.

Frau Prof. Lebeau (DGP): Ich möchte, ehrlich gesagt, noch mal einen ganz anderen Aspekt aufbringen. Natürlich stimme ich meinen Vorrednern zu und ich denke, was die Evidenzgrundlage angeht, das haben wir in unserem Papier gut zum Ausdruck gebracht, auch in der S3-Leitlinie.

Ich möchte aber jetzt aus Perspektive einer Pathologin, die auch molekularpathologisch tätig ist und sich seit weit über 25 Jahren mit Qualitätssicherung beschäftigt, noch folgenden Aspekt bringen: Eigentlich sind wir ja bemüht, in unserer Diagnostik hohe Qualität zu liefern. Und das drücken wir darin aus, dass wir Tests, die wir benutzen, validieren, dass wir Ringversuche machen, also dass wir Maßnahmen der internen und externen Qualitätssicherung durchführen. Und um vielleicht die Bedenken einer Pathologin gegenüber einem Test – der G-BA entschieden hat, dass aufgrund unseres EBMs dieser Test nicht nur in Amerika durchgeführt werden kann, sondern eben auch in Deutschland durchgeführt werden muss, weil der sonst nicht erstattbar ist, bis zu diesem Zeitpunkt hat die Herstellerfirma gesagt, dass dieser Test nur an einer Stelle in der Welt durchführbar ist mit ausreichender Qualität.

Und dann plötzlich gab es ein zweites Labor in Deutschland, das ermöglicht hat, dass dieser Test in Deutschland durchgeführt und abgerechnet werden kann. Das ist aus Sicht von jemandem, der ansonsten in seiner Diagnostik gehalten ist, interne und externe Qualitätssicherung durchzuführen, irgendwie komisch. Vor allen Dingen, weil eben ein Test hier – überhaupt sich nie die Möglichkeit geboten hat, den auch extern validieren zu lassen, also in Ringversuchen teilzunehmen usw. und wirklich eine Monopolstellung hier ist. Und aus Sicht der Molekularpathologie und Qualitätssicherungsmaßnahmen finde ich das zumindest bedenkenswert.

Und auch der Prozess, in dem es dann ein zweites Labor auf der Welt gab, aufgrund der Abrechnungsmöglichkeit, ist etwas, dass ich Sie bitte mit zu bedenken und das auch eine Monopolisierungssituation schafft, die ich grundsätzlich für schwierig halte, insbesondere dann, wenn wir andere Tests haben, bei denen es gelungen ist, an mehreren Standorten gleiche Ergebnisse zu liefern, die entsprechende Ringversuche durchlaufen haben und die sich in ihrer Wirksamkeit für die Versorgung bewiesen haben. Das möchte ich einfach noch mal als Argument in den Ring werfen, in Ihre Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Prof. Lebeau. Das war auch für mich ein neuer Gedanke, dass ich bei einem Einzellabor, eins von eins, externe Qualitätssicherung nur sehr schwer durchführen kann, das ist ein wichtiger Punkt. – Herr Prof. Kümmel hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Kümmel (Agendia NV): Ich wollte noch etwas hinzufügen, was vielleicht jetzt besonders schwierig ist, aber rückwirkend noch mal auch in die Länge, über die wir uns jetzt über die Tests unterhalten. Und auch deswegen will ich meinen Blick in die Zukunft richten und dann sollte uns doch mal klar werden, wenn wir jetzt diese Situationen schaffen und Patienten dann nicht den Zugang dazu ermöglichen, unnütze Chemotherapie zu vermeiden, wenn wir in wenigen Monaten die Ergebnisse bekommen, dass wir die Chemotherapie zusätzlich mit einer Immuntherapie verwenden sollten, diese noch neoadjuvant dann – wenn man sich das anschaut und die ganzen Studiendaten und wir insgesamt in dieser Population, über die wir jetzt geredet haben, über eine sinnvolle Chemotherapievermeidung von fast 60 % der Patienten reden, und wenn wir uns dann angucken, als Beispiel zu der MINDACT-Studie, dass wir mit einem Langzeit-Follow-Up von acht Jahren eine Differenz haben von über 1 % hinsichtlich des Negativen für eine Chemotherapie, was das Überleben betrifft, dann werden

wir durch die Eskalation dieser dann notwendigen Therapie, die kommen wird – weil dann klar ist: Chemotherapie wird mit einer Immuntherapie verbunden –, werden wir diesen Prozentsatz, da braucht man kein großer Prophet sein, deutlich erhöhen.

Das heißt, wenn wir es nicht schaffen, unsere tägliche Routine, die hier schon Einzug gehalten hat, wirklich die Patienten sehr gut selektieren zu können, weil man wirklich eine Chemotherapie braucht, werden wir in Zukunft sogar noch schlechter handeln. Das ist einfach, wenn wir das sehen sozusagen – das ist natürlich etwas Schwieriges, in die Zukunft Gewandtes, aber das steht uns kurz bevor. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Das steht uns nicht nur bevor, das passiert schon jeden Tag, aber das will ich hier nicht vertiefen. – Prof. Lux.

Herr Prof. Lux (Exact Sciences Deutschland GmbH): Ganz lieben Dank. – Ich muss sagen, bei mir schlagen gerade zwei Herzen, wenn ich mir anhöre, was Marcus Schmidt oder Diana Lüftner gesagt hat, es geht mir genauso, also dieses Sichbinden an eine Firma, auch in den USA, die USA-Thematik ist ja in aller Munde, tut ein bisschen weh und auch die Argumentation. Natürlich sind prospektive/retrospektive Studien, die man im Nachhinein ausgewertet hat mit einer gezielten Fragestellung, auch wertvoll. Und hätten wir nur diese zur Verfügung, würde ich sagen: „Okay, super, dann nehmen wir das, was wir haben an Evidenz“.

Aber jetzt haben wir ja auch prospektiv randomisierte Studien und irgendwo, denke ich, vom Gefühl, wenn wir da noch etwas mehr Evidenz durch eine prospektiv randomisierte Studie haben, muss man die auch irgendwo berücksichtigen. Und so ganz gleich ist die Evidenz da nicht. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ich danke Ihnen. – Die PatV hat noch eine Nachfrage oder eine neue Frage.

PatV: Vielen Dank. Vielen Dank auch an die KBV für die gestellte Frage. Und daran angelehnt würde ich gern noch einmal nachhaken bei den bisher schon in der MVV-Richtlinie gelisteten verschiedenen Tests für die nodal-negativen: Wie sieht denn da die Versorgung aus? Wie wählen Sie aus, welchen Test Sie nehmen? Können Sie dazu noch einmal mehr ausführen?

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Kurze Besinnungssekunden, wer sich da berufen fühlt. Dann beginne ich wahrscheinlich wieder oben, Prof. Hoffmann? Prof. Kiechle?

Frau Prof. Kiechle (EUROBIO SCIENTIFIC GMBH): Ich wollte gerade noch etwas sagen zu der ersten Frage und zu der Bewertung RCTs und prospektiv-retrospektive Validierungen. Wenn wir uns jetzt zum Beispiel die Studie anschauen, um die es hier geht, um die RxPONDER-Studie, dann, wenn ich da draufschaue und nur auf die RCT schaue, bringt mir das in der klinischen Entscheidung gar nichts, weil hier beide Kurven bei den Postmenopausalen gleich laufen. Die Prämenopausalen profitieren, also die kriegen Chemotherapie. Aber die Hochrisikogruppe ist hier ja gar nicht berücksichtigt. Und für die Hochrisikogruppe habe ich in diesem Kontext auch nur prospektiv-retrospektive Daten zur Verfügung. Das heißt, im Kontext kann ich diese RCT auch nur mit prospektiv-retrospektiven Daten klinisch wirklich nützlich machen. Das wollte ich einfach zu bedenken geben. Wir müssen beides berücksichtigen, wir können die prospektiv-retrospektiven Studien und auch die Real-World-Data nicht einfach ausblenden. Andere Fachgesellschaften, andere internationale Leitlinienverbände etc. auf der Welt tun es auch nicht. Und wir sollten das auch hier für die Versorgung unserer Brustkrebspatientinnen in Deutschland mit berücksichtigen.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, danke noch mal für die Einlassung. Das war nur marginal eine Antwort auf die Frage der Patientenvertretung, die ist weitgehend unbeantwortet.

Vielleicht kann Prof. Schmidt sie beantworten.

Herr Prof. Schmidt (DGGG/DGS): Vielen Dank, ich versuche es auf jeden Fall. Letztendlich haben wir ja eben diese vier validierten Tests mit durchaus vergleichbarer Evidenz zur Verfügung. Und ich denke, jede Kollegin und jeder Kollege wird solch einen Test haben, den sie oder er bevorzugt einsetzt, und danach wird selektiert, unter der Vorbedingung, dass letztlich die Risikoeinschätzung nicht verlässlich durch die klassischen Prognosefaktoren inklusive Ki-67 vorgenommen werden kann. Und ich denke, das sollte man den betroffenen Kolleginnen oder Kollegen auch überlassen. Wir benutzen seit jeher den EndoPredict, aber ganz ehrlich könnten wir auch jeden anderen Test benutzen. Nur es ist sinnvoll, wenn man sich an einen Test gewöhnt hat – die Trampelpfade wurden vorhin schon angesprochen –, dann sollte man auch diese Trampelpfade weitergehen.

Und vielleicht noch als kleines Addendum zu dem richtigen Punkt, den Herr Prof. Lux vorhin angesprochen hat, das Hohelied der prospektiven Evidenz, vielleicht noch mal zurückblickend auf das, weil ich eingangs gesagt hatte: Ich glaube, dass hier Kriterien angelegt werden, die zurecht für Therapien angelegt werden müssen, dass aber für eine Risikoeinschätzung diese Kriterien letztlich nicht wirklich sinnvoll sind zur Beurteilung. Und was man natürlich auch fairerweise sagen muss: Bei dem Test kann man sehr schön prospektiv-retrospektiv die intermediäre Risikogruppe auseinanderklammern – aber was passiert mit der Hochrisikogruppe? Das hatte, glaube ich, Frau Prof. Kiechle vorhin schon angesprochen, da gibt es überhaupt keine Daten, das interessiert keinen. Da geht man davon aus, super, prospektive Evidenz, aber dass das gar nicht untersucht worden ist, interessiert nicht so richtig. Ich will da jetzt gar nicht einen Test schlechter oder besser machen, sondern wir sehen da, denke ich, es ist für die beteiligten Fachgesellschaften entsprechend so, dass diese vier genannten Tests eine sehr gute Effektivität haben und von uns zur optimalen Beratung der Patientin eingesetzt werden können – welcher Test auch immer das in der individuellen Situation sein sollte. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Schmidt.

Herr Prof. Gnant (Veracyte): Ich wollte zu der RxPONDER-Studie eines sagen: Das ist natürlich eine tolle Studie, aber jede Studie, die wir heutzutage sehen – und das sage ich als jemand, der seit 30 Jahren auch Studien organisiert –, muss man in dem Kontext sehen, in dem sie passiert ist: Welche Patientinnen wurden eingeschlossen? Wir kritisieren von unserer Seite des Atlantiks RxPONDER dafür, dass gerade mal 13 % der Patientinnen mit einer ovariellen Suppression behandelt worden sind. Das sind in meinem Zentrum mindestens das Dreifache. Und selbst die spätere Auswertung der RxPONDER-Studie, im Vorjahr beim Amerikanischen Krebskongress durch Kevin Kalinsky, der dort der Principal Investigator ist, hat gezeigt, dass dieser zusätzliche Nutzen der Chemotherapie nur bei jenen Patientinnen, die eindeutig prämenopausal sind, gegeben ist. Also da kann man ganz viel diskutieren.

Und zu Ihrer Frage, die, glaube ich, sehr relevant ist, warum denn mehr als einen Test: Dafür gibt es schon viele Argumente. Das heißt natürlich nicht, dass jeder kommen darf, der so einen Test anbietet, sondern es braucht diese Validierung. Ich denke, wenn Sie mir das erlauben, dass Sie mit diesen vier Tests ein sehr gutes Line-up zur Verfügung haben in Deutschland. Und natürlich hängt es davon ab, welche Plattform vorhanden ist, es sind die wissenschaftlichen Daten teilweise ein bisschen unterschiedlich. Ich finde gut, dass es mehr als einen Test gibt, das hilft uns in der Gesundheitsökonomie, denn das macht einen gewissen Preisdruck. Es ist alles besser als ein Test.

Und wenn Sie mir erlauben, noch ein Wort: Ich bin auch ganz für prospektive Studien, aber

dann treten wir doch gemeinsam dafür ein, dass wir in Europa gerade jetzt, Frau Kiechle hat auf die Geopolitik hingewiesen, ähnlich viel in die klinische Forschung investieren, wie das in den USA der Fall ist. Dort sind nämlich 50 % aller klinischen Studien taxpayer funded, im EU-Raum sind es gerade mal 13 %, und ich fürchte, Österreich und Deutschland sind noch ein bisschen dahinter.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Prof. Lüftner.

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Lüftner, DGHO. Ich finde Ihre Frage sehr fair, denn Sie wünschen sich, dass die Kliniker, wenn Sie so wollen, die Hose runterlassen. Wer nimmt jetzt nur eigentlich was? – Dann kann ich Ihnen sagen: kommt drauf an – wo Sie waren, wer hier schnell an klinischen Studien, kleineren oder größeren Validierungsuntersuchungen teilgenommen hat, wie weit wir eigentlich vom nächsten großen Zentrum entfernt sind, welcher Pathologe hier am schnellsten „Ja“ geschrien hat. – Wenn Sie, so wie ich, von einer ganz großen Universität in eine kleinere Universität gegangen sind und dann vielleicht noch den Blick aufs Land nehmen, dann sehen Sie, wie wenig befahren die Trampelpfade plötzlich werden und dass dann, je weiter Sie entfernt sind, zur Not gar keiner mehr besteht und die Patienten unter- und fehlversorgt sind. Deswegen ist es ganz wichtig, dass wir hier eine gewisse Flexibilität haben, damit jeder seinen Weg beschreiten kann und am Ende des Tages jede Patientin das auch bekommt. Um in die Realität zu sprechen: Wir sprechen und diskutieren hier die ganze Zeit über RxPONDER mit ein bis drei Lymphknoten. Das würde ja die Hypothese erlauben, dass wir das bislang nicht gemacht haben. Haben wir aber, mehr oder weniger effektiv auf einem kleinen kreativen onkologischen Dienstweg. Irgendwie haben wir schon unsere Tests herbeigeführt, aber leider Gottes nicht umfänglich und leider Gottes nicht bis in die Fläche, bis zu jeder Patientin, die es gebraucht hat.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, gut, vielen Dank. – Prof. Lux.

Herr Prof. Lux (Exact Sciences Deutschland GmbH): Es wurde jetzt an ein paar Stellen immer die Frage zum Hochrisikokollektiv und zur Datenlageevidenz gestellt. Außerdem wurde immer die RxPONDER-Studie zitiert. Für mich ist da auch eine maßgebliche Studie, die jetzt gar nicht so thematisiert worden ist, die ADAPT-Studie, wo wir ja die Genexpressionstests mit dem Ki-67-Response auf einer Hormontherapie kombinieren und schauen, wie weit es abfällt, und das mit dem Recurrence Score kombinieren. Und da muss man sagen: In der ADAPT-Studie waren alle Kandidaten eingeschlossen worden, die erst mal für eine Chemotherapie vorgesehen waren. Und das ist aus meiner Sicht schon ein Hochrisikokollektiv, das hier abgebildet ist. Also ADAPT-Design, das ist das, was ja Deutschland – ich denke, Österreich auch – macht im Moment, das ist unser täglich Brot – Wenn eine Patientin sich vorstellt, kriegt sie die – und wir diese Fragestellung haben: Systemtherapie Chemo, ja oder nein, kriegt sie erst mal die endokrine Therapie. Wir machen einen Genexpressionstest, schauen, wie sie darauf ansprechen, und entscheiden dann in der interdisziplinären Tumorkonferenz zusammen mit dem Ki-67-Abfall nach drei bis vier Wochen, was die Patientin an weiterer Therapie braucht. Also für mich Alltag, ADAPT ist der Alltag.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ja, Sie haben noch eine weitere Komplikation eingebracht, vielen Dank dafür. – Frau Prof. Lebeau.

Frau Prof. Lebeau (DGP): Ich möchte noch einen anderen Aspekt einbringen, das ist jetzt – ich verschreibe ja keine Medikamente, von daher kann ich hierzu nichts beitragen.

Aber ich würde gern noch einen Gedanken einbringen, weil Sie den vorhin ja auch, meinen Gedanken, zumindest aufgegriffen haben. Das Problem, das ich ein bisschen sehe, ist, wenn

wir noch mal zum Thema Monopolisierung – also, wenn es in die Richtung geht, dass wir irgendwann nur noch einen Test haben, es geht ja nicht nur um ökonomische Aspekte, es geht auch um Wissenschaftskonkurrenz, in Führungsstrichen, die das Geschäft belebt. Und ich fürchte einfach, wenn wir dazu übergehen zu sagen „okay, wir würden jetzt nur diesen einen Test und mit der Studienlage auch akzeptieren“ – ich glaube einfach, dass die damit jede kleinere Firma oder neuere Firma oder eine Verbesserung der Tests würde abgeschnitten, weil keiner mehr in der Lage sein würde, diese Tests in dem Umfang, wie sie jetzt prospektiv randomisiert schon durchgeführt wurden, zu reproduzieren.

Und wir sind uns, glaube ich, alle darüber einig, dass die Tests – also, dass wir uns wissenschaftlichen Fortschritt wünschen im Sinne von: Wir können uns auch vorstellen, dass es vielleicht noch bessere Tests irgendwann geben kann, die noch individueller und auf bestimmte Situationen ausgelegt sind. Und wir würden das, glaube ich, eher unterdrücken, wenn wir uns jetzt immer nur mehr auf einen Test fokussieren, der eine Monopolstellung hat, und vielleicht auch dann kein Verbesserungsbedarf mehr gesehen würde. Also das möchte ich einfach auch als Gedanken einbringen; wenn das jetzt vielleicht auch nicht die Hauptaufgabe des G-BA ist, über solche Dinge zu entscheiden, aber es wäre ein Kollateralschaden sozusagen, der hier auftreten könnte. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Herr Berndt.

Herr Berndt (Veracyte): Ich möchte nur noch kurz ergänzen: Die erwähnte OPTIMA-Studie, die wir in etwa einem Jahr erwarten, ist genau in einer Hochrisikopopulation gemacht.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Ah, wichtiger Hinweis. – Dann zurück in die Runde. Gibt es neue Fragen oder weitere Fragen? – Patientenvertretung.

PatV: Ja, noch eine Nachfrage zu eben gestellter Frage, Frau Lebeau. Können wir denn irgendwie beziffern, wie hoch der Anteil des Oncotypes aktuell ist? Damals, bei dem Beschluss 2019, gab es ja auch sehr schnell Selektivverträge, wo sich dann die Versorgung doch anders gestaltet hat. Können Sie vielleicht dazu noch etwas sagen, wie das aktuell aussieht?

Frau Prof. Lebeau (DGP): Haben Sie die Frage jetzt an mich gerichtet, oder – –

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Wer immer sie beantworten kann.

Frau Prof. Lebeau (DGP): Nein, ich kann sie nicht beantworten, das kann nur, glaube ich, die KV Ihnen sagen, das kann ich Ihnen leider nicht sagen.

Herr Dr. Hermann (Vorsitzender): Das wage ich zu bezweifeln, Selektivverträge sind eine große Blackbox. Also die Frage bleibt unbeantwortet, wäre aber durchaus interessant. – Gibt es weitere Fragen aus der Runde?

Wenn Sie das jetzt nicht mehr kommentieren wollen, dann bedanke ich mich sehr herzlich dafür, dass Sie sich die Zeit genommen haben, so gut vorbereitet haben und uns erhellt haben und beende damit diese Anhörung. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:27 Uhr



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Glinkastraße 35
10117 Berlin

Postanschrift:
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:
Dr. Josephine Tautz

Ausschließlich über Behördenpostfach

Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungs-
programme (DMP), Allgemeine
medizinische Fragen in der GKV"

213@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

**Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V
vom 17. Juli 2025**

**Bezug: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung
(MVV-RL) : 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**

Geschäftszeichen: 60704#00007

Berlin, 19.09.2025

Seite 1 von 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. Juli 2025
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird
nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

Hinweis zu unseren Datenschutzinformationen:

Informationen zur Verarbeitung personenbezogener Daten sind in der Datenschutzerklärung des BMG zu finden: www.bundesgesundheitsministerium.de „Stichwort: Datenschutz“ ([Bundesgesundheitsministerium Datenschutz](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)). Sollten Sie keinen Internetzugang haben, kann die Information auf dem Postweg zugesandt werden.



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 mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Vom 17. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BANz. S. 1523), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Mai 2025 (BANz AT 30.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird in der Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ der Abschnitt „A. Gegenstand der Empfehlung und Qualitätssicherung“ wie folgt geändert:
 1. In § 2 Absatz 1 Satz 1 wird nach der Angabe „Patientinnen“ folgende Angabe eingefügt:

„nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist,“
 2. In § 2 wird nach Absatz 1 der folgende Absatz 2 eingefügt:

„(2) Vom Beschluss umfasst ist ebenfalls der 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®.“
 3. In § 2 wird der bisherige Absatz 2 zu Absatz 3.
- II. In Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden) wird in der Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ der Abschnitt „B. Patientinnenmerkblatt“ wie folgt geändert:
 1. Der Abschnitt mit der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ wird wie folgt geändert:
 - a) In Satz 3 wird nach der Angabe „Der Biomarker-Test kann“ folgende Angabe eingefügt:

„nach Eintritt der Menopause oder bei prämenopausalen Patientinnen, wenn eine Ovarialsuppression erfolgt oder geplant ist,“

- b) In Satz 3 wird die Angabe „ohne Lymphknotenbefall“ durch die Angabe „mit Befall von keinem bis drei Lymphknoten“ ersetzt.
2. Nach dem Abschnitt mit der Überschrift „Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?“ wird folgender Abschnitt eingefügt:

„Was gilt vor der Menopause?“

Ein Biomarker-Test kann auch dann eingesetzt werden, wenn die Menopause noch nicht eingetreten ist. Falls sich nach dem Testergebnis die Möglichkeit ergibt, auf eine Chemotherapie zu verzichten, kann eine begleitende Therapie erforderlich sein, die zu einem dauerhaften oder vorübergehenden Ausbleiben der Regelblutung führt (sogenannte Ovarialsuppression). In diesem Fall kann die mit Ovarialsuppression herbeigeführte Menopause als vergleichbar mit einer natürlichen Menopause betrachtet werden.

Besonders wenn Sie sich aufgrund der Ergebnisse des Biomarker-Tests gegen eine Chemotherapie entscheiden und die Ovarialsuppression noch nicht durchgeführt wurde oder nicht geplant ist, ist es jedoch wichtig, dass diese wie vorgesehen umgesetzt wird. Die Ovarialsuppression kann entweder medikamentös (beispielsweise durch GnRH-Analoga) oder chirurgisch (durch Entfernung der Eierstöcke) oder als Strahlentherapie erfolgen. Ohne eine konsequente Durchführung dieser Therapie besteht ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall.“

- III. In Anlage II (Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wird nach der Nummer 55 die folgende Nummer eingefügt:

„56. Biomarkerbasierte Tests bei Patientinnen vor Eintritt der Menopause mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, mit Befall von keinem bis 3 Lymphknoten und nicht metastasierten Mammakarzinom, wenn keine Ovarialsuppression durchgeführt oder geplant ist.“

- IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 Tumorgroße bis zu 3 cm (T2), mittleres histologisches Grading (G2) und Tumorgroße bis zu 2 cm (T1) oder hohes histologisches Grading (G3) und Tumorgroße 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 Tumorgroße 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 differenziert, 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)-Analoga) 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 Ovariectomie 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 Ovariectomie oder eine medikamentöse Ovarialsuppression (z.B. mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga) 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_dIDConfirm=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, Cragger 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