



Spitzenverband
der Krankenkassen

GKV-Spitzenverband • Mittelstraße 51 • 10117 Berlin

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Diedrich Bühler
Abteilung Medizin

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

diedrich.buehler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 • 10063 Berlin
Mittelstraße 51 • 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

Berlin, 5. Juli 2011

Antrag zur Bewertung "uPA und PAI-1 ELISA-Test" gemäß § 135 Absatz 1 sowie gemäß § 137c SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung der Methode „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird“ auf der Rechtsgrundlage von § 135 Absatz 1 sowie § 137c SGB V.

Methode

Mittels ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay = ein auf immunologischen Vorgängen zum Nachweis spezifischer Eiweißstoffe basierender Test) ist es möglich, die von der Tumorzelle exprimierte uPA- bzw. PAI-1-Antigenlevel an Zytosol- oder Detergent-behandelten Gewebeextrakten durch Einsatz spezifischer Antikörper zu identifizieren und nach Antikörper-gekoppelter enzymatischer Farbreaktionen quantitativ nachzuweisen. Der derzeit kommerziell angebotene Test dient zur quantitativen in-vitro Bestimmung von humanem Plasminogen-Aktivator vom Urokinasentyp (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in Tumorgewebe-Extrakten. Die Testergebnisse sollen nach Angaben des Herstellers dazu dienen, die Abschätzung derjenigen Mammakarzinom-Patientinnen, die nach operativer Entfernung des Tumors ein geringes bzw. ein hohes Risiko für einen Rückfall der Krankheit tragen, zu identifizieren, um so in Kenntnis der uPA/PAI-1-Konzentrationen eine Stratifizierung der Patientinnen in Risikoklassen vornehmen zu können. Bei Patientinnen in der Niedrig-Risiko-Klasse soll so das Vermeiden einer adjuvanten

Chemotherapie ermöglicht werden. Bisher erfolgt diese „Klassifizierung“ mittels klinisch pathologischer Merkmale. Es wird angeführt, „dass klinische Untersuchungen darauf hindeuten, dass Mammakarzinom-Patientinnen mit niedrigen uPA und PAI-1-Werten wahrscheinlich nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren werden, während Patientinnen mit hohen uPA und PAI-1-Werten wahrscheinlich von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren werden.“ Entsprechend wird ein auf diesem Test basierendes Vorgehen beworben (Anlage 2).

Die Anwendung einer uPA/PAI-1-Testung fordert grundsätzlich eine qualitätsgesicherte Gewebegewinnung und -aufbereitung. Es ist Tumorfrischgewebe (ca. 100–300 mg) erforderlich sowie eine qualitätsgesicherte, standardisierte Bestimmung in dafür geeigneten Laboren, welches besondere logistische und methodische Anforderungen bzw. praktische Einschränkungen beinhaltet. Damit erfolgt derzeit die Anwendung in der Regel im Kontext einer stationären Behandlung. Unabhängig davon gibt es Hinweise darauf, dass auch entgegen den Herstellerhinweisen uPA/PAI-1-Testungen auch an präoperativen Stenzen veranlasst werden. Eine strikte sektorale Begrenzung der Anwendung des Tests im Rahmen der Entwicklung einer Behandlungsstrategie erscheint weder möglich noch gerechtfertigt.

Zu prüfen ist, ob der Nutzen der Anwendung des Testes mit Blick auf dadurch erreichte patientenrelevante Endpunkte der Behandlungsstrategie so weit als belegt gelten kann, dass die Leistungserbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung gerechtfertigt ist.

Medizinischer Kontext

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Die Inzidenz in Deutschland lag 2006 bei knapp 58.000 Frauen/Jahr (geschätzt in 2010: 59.510/Jahr) (Robert Koch Institut: Broschüre „Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends. www.rki.de). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten (über alle Stadien) liegen bei 83–87 %. Die international verfügbare wissenschaftliche Erkenntnislage zu Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms hat sich in der Vergangenheit kontinuierlich weiterentwickelt. Sie hat Eingang gefunden in evidenzbasierte, konsenterte Leitlinien als Handlungskorridore für die klinische Versorgung. Standard in der Versorgung von Patientinnen mit Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms ist die Bestimmung von prognostischen und prädiktiven Kriterien. Damit soll der Krankheitsverlauf eingeschätzt und eine Entscheidung zur Indikationen bezüglich potentiell wirksamer Behandlungsoptionen, hier insbesondere der Systemtherapien (endokrine Therapie, Chemotherapie, Trastuzumab-Therapie bzw. deren Kombination) unter Berücksichtigung der individuellen Patienten- und Krankheitssituation, ermöglicht werden.

Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

Für bestimmte Konstellationen, z. B. beim nodal-negativen, HER2/neu-negativen Mammakarzinom mit nach „klassischen“ Kriterien intermediärem Risikoprofil, werden jedoch Verbesserungen für die Entscheidungsfindung gesucht. Ziel ist, den potentiell erwartbaren Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie, insbesondere einer adjuvanten Chemotherapie, bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom besser bestimmen zu können. Dies ist insbesondere dann von klinischem Interesse, wenn auch ohne die Anwendung adjuvanter Chemotherapie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit kein Rückfall des Mammakarzinoms zu erwarten ist (über alle Primärstadien grob geschätzt in ca. 70–80 % der Fälle; vgl. EBCTCG, 2005 bzw. 2009), so dass wegen der potentiellen Risiken der Chemotherapien die Indikation zur adjuvanten Therapie nicht ausreichend gerechtfertigt erscheint. Andererseits ist zu vermeiden, dass eine nach derzeitigem Kenntnissstand erfolgversprechende Therapie auf Grund unzureichend valider Testergebnisse unterbleibt.

Die Prüfung von neuen prognostischen bzw. prädiktiven Markern, so z. B. zu Proliferationsmarkern oder genetischen Profilen bzw. von neuen Untersuchungstechniken wie molekulargenetischen Analysen, Mikroarray-Verfahren etc., ist derzeit besonderer Gegenstand der wissenschaftlich-klinischen Forschung. Das Verfahren der uPA/PAI-1-Testung stellt sich in diesen Kontext.

Als prädiktive Faktoren sind grundsätzlich solche Faktoren der Erkrankung anzusehen, die die Wirksamkeit einer spezifischen Therapie in Abhängigkeit vom Markerstatus abschätzen lassen; nur bei Patientinnen mit Vorhandensein des prädiktiven Markers wird ein Ansprechen auf eine spezifische Therapie bzw. ein gegenüber Marker-negativen Patienten verstärktes Ansprechen erwartet (Sargent et al., 2005).

Ziel einer Risikostratifizierung mittels uPA/PAI-1 ist es, nodal-negativen Mammakarzinom-Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko eine adjuvante Chemotherapie zu ersparen.

Nutzen, Notwendigkeit

Es ist zurzeit lediglich eine abgeschlossene und teilweise publizierte Phase-III-Studie (die Chemo N0-Studie; Jänicke et al., 2001) verfügbar, die vorgesehen hat, das Ergebnis der uPA/PAI-1-Testung als prädiktiven Marker zu untersuchen. Alle anderen Studien scheinen diesbezüglich schon von der Fragestellung her nicht geeignet. Die Chemo N0-Studie entsprach allerdings keinem geeigneten Studienkonzept. Die Studie hatte lediglich im nach uPA/PAI-1-Kriterien als Hochrisiko (Marker-positiv) bewerteten Kollektiv eine Randomisation adjuvante CMF-Therapie vs. Beobachtung durchgeführt. Hier war die Therapiestrategie, nicht der uPA/PAI-1-Test, Gegenstand der randomisierten Prüfung. Allein aufgrund dieses methodischen Mangels erlaubt die Chemo N0-Studie keine belastbaren Aussagen zum prädiktiven Stellenwert des uPA/PAI-1-Levels beim primären, nodal-negativen Mammakarzinom. Dies gilt sowohl für das ermittelte uPA/PAI-1-Hoch-

als auch Niedrigrisikokollektiv der Studie. Die nicht-signifikanten DFS-Ergebnisse der ITT-Analysen bzw. die Per-Protokoll-Auswertungen im uPA/PAI-1-Hochrisikoarm liefern keine Belege für den Nutzen als Prädiktor von Therapieentscheidungen.

Zum Nachweis des Nutzens einer Bestimmung des uPA/PAI-1-Tumorlevels zur Stratifizierung von Patientinnen mit Mammakarzinom in Risikoklassen und daran gekoppelter Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ist die Studie nicht geeignet, da lediglich bei durch uPA/PAI-1 identifizierten Hochrisiko-Patientinnen ein randomisierter Therapievergleich erfolgte. Inwieweit uPA/PAI-1 geeignet ist, die Frage nach den Risikogruppen zu klären, lässt sich somit nicht beantworten.

Zudem sind Weiterentwicklungen der Standards der Diagnostik und Therapie beim primären Mammakarzinom in der aktuellen Krankenversorgung, die in der Chemo N0-Studie nicht eingehalten wurden, zu berücksichtigen (u. a. Einsatz der adjuvanten Hormontherapie bei endokrinsensitivem Karzinom, Durchführung der HER2/neu-Diagnostik bzw. adjuvante Trastuzumab-Therapie, Wegfall des CMF-Regimes als Standardregime zugunsten wirksamer Anthrazyklin- und ggf. Taxan-haltiger Regime etc.).

Auch die mit ihren Ergebnissen ausstehende NNBC-3-Studie erfüllt die notwendigen methodischen Anforderungen an geeignete Studiendesigns zur Prüfung prädiktiver Marker nicht. Die Aufteilung in verschiedene Arten der Risikostratifizierung (klinisch-pathologische versus tumorbiologische Faktoren) erfolgte nicht randomisiert. Die Einteilung wurde durch die Zentren und deren Diagnosemöglichkeiten bestimmt. Darüber hinaus sind eine Reihe weiterer methodischer Mängel in der Studienkonzeption erkennbar, so dass hinsichtlich der in Aussicht gestellten Endauswertung der Studie nicht erwartet wird, dass diese einen ausreichend ergebnissicheren Nachweis des Stellenwertes der uPA/PAI-1-Testung (mit der derzeit kommerziell verfügbaren Methode) zur Therapiestratifikation bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom ermöglicht. Andere klinische Studien, die methodisch geeignet sind diese Frage belastbar zu beantworten, sind – soweit erkennbar – nicht geplant oder derzeit aktiv. Bezüglich der detaillierten Darstellung der genannten Studien sowie einer weitergehenden Beschreibung der Studienlage sei auf das als Anlage 1 beigefügte Gutachten des Kompetenzzentrums Onkologie des MDK verwiesen.

Aus methodischer Sicht kann ein Vergleich zum prädiktiven Wert verschiedener diagnostischer Tests in einer prospektiven Studie gelingen, wenn dazu alle Studienteilnehmer beiden Testverfahren unterzogen werden (Lijmer et al., 2009). Dies erlaubt die prognostische Genauigkeit der jeweiligen Testverfahren bezogen auf klinische Endpunkte zu kalkulieren und zu vergleichen bzw. durch Stratifizierung hinsichtlich möglicher Kombinationen beider Testverfahren weiter zu analysieren. Um den Nutzen des uPA/PAI-1-Tests als prädiktiven Marker bewerten zu können, müsste

im Rahmen einer methodisch geeigneten, prospektiv randomisierten Phase-III-Studie eine uPA/PAI-1-Test-gestützte Therapiestrategie mit einer Standardstratifikation, z. B. nach klinisch-pathologischen Kriterien, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte verglichen werden.

Wirtschaftlichkeit

Den Patientinnen werden pro uPA/PAI-1-Testung Kosten von ca. 200–300 Euro in Rechnung gestellt (Angabe des Herstellers, E-Mail vom 24.03.2011). In einem Änderungsvorschlag der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. an das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bezüglich der Aufnahme eines OPS-Kodes für die Bestimmung der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 beim Mammakarzinom für den OPS-Katalog 2011 wurden als geschätzte Kosten des Verfahrens ca. 100 Euro angegeben (Änderungsvorschlag abrufbar unter www.dimdi.de). Sofern ein Nutzen der diagnostischen Methode mit Blick auf das Ergebnis der Krankenbehandlung nicht als belegt gelten kann, ist nicht von einer wirtschaftlichen Anwendung auszugehen.

Alternative Vorgehensweisen

Standard in der Versorgung von Patientinnen mit Erstdiagnose eines invasiven Mammakarzinoms ist die Bestimmung von prognostischen und prädiktiven Kriterien, um den Krankheitsverlauf einzuschätzen und die Indikationen bezüglich potentiell wirksamer Behandlungsoptionen, hier insbesondere der Systemtherapien (endokrine Therapie, Chemotherapie, Trastuzumab-Therapie bzw. deren Kombination), unter Berücksichtigung der individuellen Patienten- und Krankheitssituation zu entscheiden.

Etablierte „klassische“ Prognosefaktoren beim Mammakarzinom sind Stadium gemäß TNM-Klassifikation, Tumorgrading, Hormonrezeptorstatus (ER- und PR-Status) und Alter, weiter auch HER2/neu-Status und bei nodal-negativen Karzinomen Vorhandensein einer peritumoralen Vaskularisation. Als prädiktive Faktoren gelten Menopausen-, Hormonrezeptor- und HER2/neu-Status in Abhängigkeit von der eingesetzten Medikation. Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie, insbesondere adjuvante Chemotherapie, kann anhand dieser traditionellen Kriterien in vielen Fällen – je nach Ausprägung der Faktoren und der Patientensituation – aufgrund von geprüften Studienbelegen über Nutzen und Risiken der verschiedenen Systemtherapien klar beurteilt werden.

Priorisierung

Die Brustkrebserkrankung ist epidemiologisch bedeutsam. Die Fragestellung der Therapieentscheidung ist für die betroffenen Patientinnen relevant. Der durch werbliche Ansprache geweckten Hoffnung, eine belastende Chemotherapie vermeiden zu können, steht das Risiko gegenüber, ggf.

auf eine nach heutiger Kenntnis grundsätzlich indizierte, erfolgversprechende Therapie zu verzichten. Derzeit bestehen eine Vielzahl von Forschungsaktivitäten zu prädiktiven Markern, die in der Lage sein sollen, zuverlässig das potentielle Ansprechen der Erkrankung auf eine adjuvante Chemotherapie nach Primäroperation (ggf. plus Bestrahlung) im Voraus anzuzeigen. Der Antrag sollte daher prioritär behandelt werden, auch um die Maßstäbe einer Bewertung transparent zu machen.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlagen

