



Spitzenverband
der Krankenkassen

GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 30 · 10117 Berlin
Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Diedrich Bühler
Ref. Methodenbewertung

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

Diedrich.Buehler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin
Reinhardtstraße 30 · 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

02.10.2013

Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir auf der Rechtsgrundlage von § 135 Absatz 1 sowie § 137c SGB V den Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom, welches einem niedrigen oder intermediären Risiko zugeordnet wird.

Methode

Neben dem immunologischen Nachweis spezifischer Eiweißstoffe, wie z. B. bei der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1, ist es möglich, in Tumorgewebe bestimmte Gene nachzuweisen. Mit dem Ziel, die Prognoseabschätzung für Patientinnen mit einem primären Mamma-Karzinom zu verbessern, wurde nach Genen gesucht, für die ein Zusammenhang zur Prognose besteht. Insbesondere die Bestimmung einer Vielzahl von Genen in kurzer Zeit ermöglicht neue Nachweisverfahren, so dass in den letzten Jahren auch mehrere Tests zur Bestimmung spezifischer Genkombinationen als Biomarker entwickelt werden konnten, die einen mehr oder weniger starken Bezug zur Prognose haben.

Prädiktive Faktoren sollen die Wirksamkeit einer spezifischen Therapie abschätzen lassen; nur bei Patienten mit Vorhandensein des prädiktiven Faktors bzw. Markers wird ein Ansprechen auf eine spezifische Therapie bzw. ein gegenüber Marker-negativen Patienten verstärktes Ansprechen er-

wartet. Durch unsere Recherchen^{1, 2} wurden verschiedene unten aufgeführte Tests identifiziert, die eine solche Strategie tragen sollen.

Medizinischer Kontext und bisherige Vorgehensweise

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.de³). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten (über alle Stadien) liegen bei 83 – 87 %. Die inzwischen deutlich verbesserte Behandlung der Brustkrebserkrankung beruht zum einen auf einer immer genaueren Erfassung von Merkmalen der Patientin und des Tumors, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden und zum anderen auf Weiterentwicklungen der (Hormon- und) Chemotherapie. Etablierte („klassische“) Prognosefaktoren beim Mammakarzinom sind Stadium gemäß TNM-Klassifikation, histologisches Tumorgrading, Rezeptorstatus (Östrogen [ER]- und Progesteron [PR]-Rezeptor-Status sowie human endothelial growth factor Rezeptor 2 [HER2]/neu-Status) und Alter. Bezüglich der Wirksamkeit bestimmter Medikationen gelten Menopausen-, Hormonrezeptor- und HER2/neu-Status als prädiktiv (Menopausenstatus: GnRH-Analoga, Hormonrezeptorstatus: endokrine Behandlung, HER2/neu-Status: HER2/neu-gerichtete Therapie). Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie kann anhand dieser traditionellen Kriterien – je nach Ausprägung der Faktoren und der Patientinnenensituation – aufgrund der Studienlage zu Nutzen und Risiken von Systemtherapien getroffen werden. In bestimmten Fallkonstellationen, insbesondere beim primären Mammakarzinom, welches einem niedrigen bis intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird, kann sich diese Nutzen-Risiko-Abwägung der adjuvanten Systemtherapie allerdings schwierig gestalten. Sofern ein niedriges Rezidivrisiko besteht, gilt es diejenigen Frauen zu identifizieren, die von einer Chemotherapie profitieren bzw. nicht relevant profitieren würden.

Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

Diese Besonderheiten erklären, warum hier eine Vielzahl von Forschungsaktivitäten bestehen, um neue prognostische und prädiktive Marker beim primären Mammakarzinom zu entwickeln. Ziel ist, durch deren Einsatz Verbesserungen in der Therapieentscheidung zu ermöglichen: einerseits bei prognostisch günstigen Stadien, da hier ein ungünstiges Verhältnis zwischen den durch die adjuvante Chemotherapie vermiedenen Rezidiven und der Toxizität der Behandlung besteht; ande-

¹ AHRQ Publication No. 08-E002 January 2008 Marchionni et al.: Impact of Gene Expression Profiling Tests on Breast Cancer Outcomes, Smartt A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer HSAC Report 2010; 3(16)

² Ward, S, Scope, A, Rafia, R, Pandor, A, Harnan, S and Evans, P. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. Health Technol Assess]

³ Robert Koch Institut: Broschüre „Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends“ URL: <http://www.krebsgesellschaft.de/download/KID2010.pdf> (Abruf am 30.09.2013)

rerseits auch bei prognostisch ungünstigen Krankheitsstadien, um hier Kollektive zu identifizieren, bei denen gezielt durch Anwendung weiterentwickelter adjuvanter Therapien das Rezidivrisiko möglicherweise erfolgreicher gesenkt werden kann. Bei Patientinnen mit intermediärem bis günstigem Risiko wird angestrebt, durch neue markergestützte Entscheidungsstrategien potentiell unnötige adjuvante Systemtherapien, die ansonsten nach etablierten Kriterien angezeigt wären, vermeiden zu können.

Kurzbeschreibung der Tests

Aktuell werden neben der bereits beantragten uPA/PAI-1-Bestimmung zahlreiche Gentests angeboten. Insgesamt konnten mehr als 14 weitere genetische und andere Biomarker identifiziert werden, die größtenteils als kommerziell verfügbare Tests vorliegen. In Deutschland sind derzeit unter anderem die Biomarker „Femtele[®]“, „Oncotype DX[®]“ und Endopredict[®] / Endopredict clin[®] im stationären Sektor in Anwendung. Ein weiterer Biomarker ist bereits 2007 von der FDA zugelassen worden (MammaPrint[®]).

Oncotype DX[®]-

Die Oncotype DX[®]-Genexpressionsanalyse soll bei Patientinnen mit einem HER2-negativen und ER-positiven Mamma-Karzinom ohne bzw. mit 1-3 Lymphknotenmetastasen, unabhängig von der Tumorgröße und dem histologischen Grading eine Kategorisierung in drei Risiko-Gruppen erlauben. Für die Niedrigrisiko-Gruppe soll der Verzicht auf eine Chemotherapie angezeigt sein^{4, 5}. Derzeit werden unter anderem zwei groß angelegte Studien an über 10.000 Patientinnen zur Frage der prognostischen Aussagekraft des Tests und zum Langzeitoutcome nach einer auf dem Test basierten Therapieentscheidung durchgeführt^{6, 7}.

Endopredict[®] / Endopredict clin[®]

Endopredict[®] ist ein von der Firma Sividon Diagnostics GmbH vertriebener genetischer Test, der 11 Gene an formalinfixiertem, in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe (FFPE) bestimmt. Endopredict[®] ist aus über 900 ER-positiven, HER2-negativen archivierten Tumorproben entwickelt und in zwei Kohorten, der ABCSG-6 (n=378) und der ABCSG-8 (n=1,324) validiert worden^{8, 9}. Zusätzlich

⁴ Paik et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy In Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, J Clin Oncol 24:3726-3734

⁵ Albain et al. Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in a Randomized Trial of Chemotherapy for Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. Lancet Oncol. 2010 January ; 11(1): 55-65

⁶ Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial) URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=tailorx> (Abruf am 27.09.2013)

⁷ A PHASE III, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF STANDARD ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY +/-CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH 1-3 POSITIVE NODES, HORMONE RECEPTOR-POSITIVE AND HER2-NEGATIVE BREAST CANCER WITH RECURRENCE SCORE (RS) OF 25 OR LESS. RXPONDER: A CLINICAL TRIAL RX FOR POSITIVE NODE, ENDOCRINE RESPONSIVE BREAST CANCER URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272037> (Abruf am 27.09.2013)

⁸ Filipits et al. 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;17:6012-6020

wurde ein Ringversuch innerhalb Deutschlands durchgeführt, der eine hohe Konsistenz der diagnostischen Genauigkeit in den teilnehmenden Laboren aufzeigt¹⁰. Aus der rein quantitativen Genbestimmung durch den Test wird ein Score errechnet, der dann seinerseits wieder zusammen mit klinischen Parametern (Tumorgröße und Lymphknotenstatus) in einen Gesamt-Risikoscore („Sclin“) überführt wird.

Als Anwendungsbereich für den Test wird die Therapieentscheidung bei ER-positiven, HER-negativen Tumoren empfohlen. Während beispielsweise die Leitlinien überwiegend bei jeglichem Nodalbefall aufgrund einer hohen Risikoeinstufung eine adjuvante Chemotherapie empfehlen^{11, 12, 13}, setzt die Anwendung des Endopredict clin® noch vor Betrachtung des Nodalstatus an, der dann nachträglich in die Berechnung des klinischen Score einfließt. Ähnliches gilt für die Tumorgröße. Auch die Studien zur Validierung des Tests haben diesen Ansatz der frühzeitigen Anwendung noch vor der Betrachtung der üblichen Prognosefaktoren.

MammaPrint®

Mittels MammaPrint® (Herstellerfirma Agendia) werden durch Microarray-Technologie insgesamt 70 Gene an frischem Tumorgewebe zentral in einem Labor in Amsterdam bestimmt. Der Test ist vorgesehen für Frauen aller Altersgruppen mit bis zu 3 Lymphknotenmetastasen und einem Tumor von maximal 5 cm Durchmesser unabhängig vom Hormonrezeptorstatus. Hierdurch soll zwischen hohem und niedrigem Rezidivrisiko unterschieden werden. Der Test wurde am 02.06.2007 durch die FDA als In-vitro-Diagnostikum (Multivariates Index-Assay) zur Identifikation von Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko zugelassen.

Der Test wurde entwickelt durch Genbestimmung an archivierten Tumorproben jüngerer, nodal-negativer Patientinnen im Vergleich mit der retrospektiv ermittelten Prognose¹⁴. Insgesamt 3 systematische Reviews kommen zu dem einheitlichen Ergebnis, dass die Datenbasis für eine generelle Empfehlung des Tests nicht gegeben ist, wobei von einer noch nicht abgeschlossenen Studie entscheidende Erkenntnisse erwartet werden^{15, 16, 17}. Hierbei handelt es sich um eine groß angelegte randomisierte kontrollierte Studie im Diskordanzdesign (MINDACT¹⁸).

⁹ Dubsky et al. EndoPredict Improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Annals of Oncology* 0: 1-8, 2012; Downloaded from <http://annonc.oxfordjournals.org/> on August 1, 2013

¹⁰ Denkert et al. 2012 Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch* (2012) 460:251-259

¹¹ NCCN-Guideline 3.2013: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Abruf am 30.09.2013);

¹² NCI-Guideline 2012: Breast Cancer Treatment (PDQ®) – National Cancer Institute URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6> (Abruf am 07.09.2012)

¹³ Synopse evidenzbasierter Leitlinien-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 1.0 – März 2011, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

¹⁴ van 't Veer et al. 2002 Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-536

¹⁵ Marchionni et al.: Impact of Gene Expression Profiling Tests on Breast Cancer Outcomes. AHRQ Publication No. 08-E002 January 2008

¹⁶ Smartt A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer HSAC Report 2010; 3(16)

Zwei weitere Tests zur Genexpressionanalyse mittels Microarray-Technologie werden vom selben Hersteller zur Ergänzung von MammaPrint® empfohlen. Hierbei handelt es sich zum einen um BluePrint®, der durch Bestimmung von 80 Genen in frischem Tumorgewebe von Patientinnen mit Frühstadien (I-II, < 3 Lymphknotenmetastasen) eine Subtypisierung in 3 Kategorien ermöglichen soll („basal-type“, „luminal-type“ und „ERBB2-type“)¹⁹, die jeweils mit unterschiedlichen prognostischen Erwartungen einhergehen. Des Weiteren soll mittels TargetPrint® die mRNA-Expression von ER, PR und HER2 gemessen werden. ER, in beschränktem Umfang PR und HER2 sind Rezeptoren, die bereits jetzt routinemäßig immunhistochemisch nachgewiesen werden. TargetPrint® stellt somit die genbasierte Rezeptorbestimmung dar²⁰.

Breast cancer index®

Dieser Test soll über die Berechnung eines Recurrence Score (Werte zwischen 0 und 10) die Prognose bei nodal-negativen, ER-positiven Patientinnen angeben. Dabei wird als niedriges Risiko bei einem Score von bis zu 5, ein hohes Risiko bei einem Wert von 5,1 – 6,4 und ein hohes Risiko bei Werten darüber angenommen^{21, 22}.

Der Breast cancer index® stellt eine Kombination aus dem Theros H/I index® (Two-Gene-Expression-Ratio bzw. HOXB13:IL17BR index)^{23, 24} und dem Theros MGI® (Molecular Grade Index)²⁵ dar, die vom gleichen Hersteller kommen (Biotheranostics), jeweils mittels RT-PCR in zentralem Labor an FFPE durchgeführt werden und auch einzeln anwendbar sind.

Mammostrat®

Dieser Test soll den Nutzen einer Chemotherapie bei nodal-negativen, ER-positiven postmenopausalen Frauen (T1 oder T2 (< 3 cm), N0 oder N1, und M0) nach der Operation und der

¹⁷ Ward S. et al. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. Health Technol Assess

¹⁸ MINDACT [Microarray In Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy]-Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC, NCT00433589, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433589?term=mindact&rank=1>

¹⁹ Nguyen B et al. Comparison of Molecular Subtyping with BluePrint, MammaPrint, and TargetPrint to Local Clinical Subtyping in Breast Cancer Patients. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(10):3257-63

²⁰ Roepmann et al. Microarray-Based Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Status in Breast Cancer Clin Cancer Res 2009;15(22):7003-11

²¹ Jerevall, et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. Br J Cancer. 2011 May 24;104(11):1762-9

²² Ma, XJ, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. Clin Cancer Res. 2008 May 1;14(9):2601-8

²³ Reid et al. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. J Natl Cancer Inst 2005; 97(12):927-30

²⁴ Goetz et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and Interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2006;12:2080-7

²⁵ Sotirou et al. Gene Expression Profiling in Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade To Improve Prognosis. J Natl Cancer Inst 2006;98:262-72

Tamoxifentherapie ermitteln. Er ist von der FDA zugelassen. Hierbei werden 5 Gene (P53, NDRG1, CEACAM5, SLC7A5, HTF9C) mit einem immunhistochemischen Assay in einem zentralen Labor in den USA an FFPE bestimmt und mit einem definierten mathematischen Algorithmus kombiniert. Hieraus ergeben sich drei Risiko-Kategorien (niedrig, mittel, hoch)^{26, 27}.

PAM50 Test®

Der PAM50-Genexpressions-Assay® (PAM50 Breast Cancer Intrinsic Classifier®) der Firma ARUP Laboratories Inc. soll die wichtigsten intrinsischen biologischen Subtypen ("Luminal A", "Luminal B", "HER2-enriched", "Basal-like" und "Normallike") identifizieren. Er soll an allen Patientinnen mit invasivem Brustkrebs an FFPE-Gewebe angewandt werden. Derzeit werden durch den Test quantitative Werte für ESR1/ER, PGR/PR, ERBB2/HER2, Proliferation, und Luminal Score (ER-definierte Kategorisierung) ermittelt, aber kein Risikoscore und keine Risikokategorie^{28, 29}.

IHC4 Test®

Der IHC4 Test® nutzt die immunhistochemische Bestimmung von 4 Schlüsselproteinen – ER, PgR, HER2 und Ki-67. In einem Algorithmus, der auf diesen 4 Proteinen und klassischen klinischen Prognoseparametern basiert, wird ein Risiko-Score für das Rezidivrisiko errechnet („composite risk score IHC4 + Clinical score“)³⁰.

Rotterdam 76 gene signature®

Mit diesem durch die Firma Veridex hergestellten Test soll das 5-Jahres-Rezidiv-Risiko bei nodal-negativen Patientinnen anhand der Bestimmung von insgesamt 76 Genen abgeschätzt werden³¹.³² Die Bestimmung erfolgt an frisch gefrorenen Gewebestücken mittels RNA expression microarray. Der Test befindet sich in der Phase der Evaluation und ist noch nicht kommerziell verfügbar.

²⁶ Bartlett et al. Mammostrat® as a tool to stratify breast cancer patients at risk of recurrence during endocrine therapy. *Breast Cancer Research* 2010, 12:R47

²⁷ Ward S. et al. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. *Health Technol Assess*

²⁸ Ward S. et al. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. *Health Technol Assess*

²⁹ Parker, J.S., Mullins, M., Cheang, M.C., Leung, S., Voduc, D., Vickery, T. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(8):1160–1167

³⁰ Ward S. et al. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. *Health Technol Assess*

³¹ Foekens et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 10;24(11):1665–71

³² Desmedt et al. Strong Time Dependence of the 76-Gene Prognostic Signature for Node-Negative Breast Cancer Patients in the TRANSBIG Multicenter Independent Validation Series. *Clin Cancer Res* 2007;13:3207–3214

Randox BCA®

Der Randox Assay® (BCA) (Randox Laboratories) ist ein cDNA-basierter Expression-Biochip-Assay, der zum Ziel hat, durch Bestimmung von insgesamt 23 Genen die klinischen Subtypen des Tumors vor dem Therapiebeginn zu definieren. Er soll bei allen Personen mit Brustkrebs durchgeführt werden, wird aber noch als im experimentellen Stadium befindlich angesehen³³.

Genomic Grade Index (Gene Expression Grade Index)

MapQuant Dx™ Genomic Grade Index (Herstellerrfirma IPSOGEN) misst 97 Gene vornehmlich aus der Zellzyklus-Regulierung und Proliferation in frischem Tumorgewebe mit Affy Chip (Affymetrix U133A array), um high-grade gegen low-grade Tumoren abzugrenzen. Hierdurch soll eine bessere Differenzierung des Gradings möglich sein, als dies in der rein histopathologischen Untersuchung erfolgt³⁴. Der Test soll insbesondere dann angewandt werden, wenn das Tumoringradung für die Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ausschlaggebend ist. Dieser Test hat damit denselben Ansatz wie der Molecular Grade Index.

Weitere biomarkerbasierte Tests werden derzeit für die Fragestellung der Prognose beim frühen Mamma-Karzinom – und damit auch für die Frage nach der Möglichkeit eines Chemotherapieverzichts – entwickelt. Der sich kontinuierlich im Wandel befindliche Markt- und Zulassungsstatus müsste im Verlauf der Beratung im G-BA ggf. geprüft werden. Hierzu zählen MS-14 [Celera 14-gene metastasis score], IR-7 [immune response signature with 7-gene immune response module], STAT1 [signal transducer and activator of transcription 1] cluster und IFN [Interferon] cluster³⁵ sowie eine 64-Gen-Signatur, eine 17-Gen-Signatur und eine 3-Gene-Signatur³⁶.

Nutzen, Notwendigkeit

Die Tests werden insbesondere für Frauen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem Brustkrebs mit nur wenigen Lymphknotenmetastasen (N0-N1) angeboten, die von den Herstellern angegebenen Indikationsgebiete gehen allerdings zum Teil auch darüber hinaus.

Die oben aufgeführten Tests sind auf unterschiedlichem Niveau validiert. Allerdings konnte keiner der Tests bzw. keine der testbasierten Strategien bislang zeigen, dass ihre Verwendung bessere

³³ Ward S. et al. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. Health Technol Assess

³⁴ Sotiriou et al. Gene Expression Profiling In Breast Cancer: Understanding the Molecular Basis of Histologic Grade To Improve Prognosis J Natl Cancer Inst 2006;98:262 – 72

³⁵ Yau et al. A multigene predictor of metastatic outcome in early stage hormone receptor-negative and triple-negative breast cancer. Breast Cancer Research 2010, 12:R85

³⁶ Thomassen et al. Comparison of Gene Sets for Expression Profiling: Prediction of Metastasis from Low-Malignant Breast Cancer Clin Cancer Res 2007;13(18)

Ergebnisse der Behandlung der Patientinnen bewirkt als eine Entscheidung unter Nutzung der konventionellen Entscheidungskriterien.

Vor dem Hintergrund, dass für einzelne Tests bereits Studien mit z. T. randomisiertem Design vorliegen, die einen prädiktiven Wert der Genexpressionsanalyse grundsätzlich möglich erscheinen lassen, dient die beantragte Nutzenbewertung auch zur Klärung, ob die begründete Erwartung einer Verbesserung der Entscheidungsstrategie ggf. der Bestätigung in einer Erprobung bedarf.

Derzeit werden Studien mit voraussichtlich höherer Ergebnissicherheit^{37, 38} durchgeführt. Es ist darauf hinzuweisen, dass in absehbarer Zeit unter Berücksichtigung dieser laufenden Studien eine Aussage über den Stellenwert einzelner Tests möglich sein könnte. Damit könnte ggf. auch die Frage beantwortet werden, welche Anforderungen an die Durchführung und klinische Interpretation der Tests zu stellen sind.

Wirtschaftlichkeit

Der uPA und PAI-1 Test („Femtele®“) wird Patientinnen zu einem Preis zwischen 200 € und 300 € angeboten, es gibt jedoch auch Angaben von ca. 100 €. Der Oncotype DX® wird zu einem Preis von ca. 3.000 € angeboten, hier liegt auch etwa der Preis für MammaPrint. Die Preise für die anderen Tests liegen in einem Bereich dazwischen.

In den Statistiken wird die Häufigkeit der Neuerkrankungen mit ca. 60.000 pro Jahr angegeben. Hersteller nennen auch gelegentlich die Zahl 80.000, um in Richtung einer Kostenersparnis aufgrund einer weniger häufig durchgeführten Chemotherapie zu argumentieren. Unter der Annahme, dass der Test bei etwa 30 % der Patientinnen indiziert ist, ergibt sich ein Kostenrahmen von 2 bis 60 Millionen € jährlich. Im Fall der Testanwendung bei allen Neuerkrankungen betrüge das daraus errechenbare Kostenvolumen 20 bis 240 Millionen € pro Jahr.

Die in der Kostendiskussion üblicherweise angeführte Argumentation, den Kosten der Tests stünde eine Ersparnis auf Seiten der Chemotherapie gegenüber, geht davon aus, dass mit dem Test die Vermeidung einer Chemotherapie häufiger erfolgt als mit den bisherigen Strategien. Dies scheint sich zu bestätigen. Offen ist dagegen, ob der Verzicht auf die Chemotherapie tatsächlich zu Recht erfolgt und ob insofern daraus Folgekosten erwachsen.

³⁷ MINDACT [Microarray In Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy]-Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC, NCT00433589, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433589?term=mIndact&rank=1>

³⁸ A PHASE III, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF STANDARD ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY +/-CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH 1-3 POSITIVE NODES, HORMONE RECEPTOR-POSITIVE AND HER2-NEGATIVE BREAST CANCER WITH RECURRENCE SCORE (RS) OF 25 OR LESS. RXPONDER: A CLINICAL TRIAL RX FOR POSITIVE NODE, ENDOCRINE RESPONSIVE BREAST CANCER URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272037> (Abruf am 27.09.2013)

Unterschiedliche Tests kommen offenbar zu unterschiedlichen Häufigkeiten der Vermeidung von Chemotherapien, so dass die Dimension der Kostenverringerung vom Test abhängig zu sein scheint³⁹. Sofern eine Aussage über den Stellenwert einzelner Tests im Vergleich untereinander und zum bisher üblichen Vorgehen möglich ist und die sektorspezifischen Anforderungen an die Durchführung und klinische Interpretation der Tests formuliert werden können, ist ggf. auch ein substitutives Potential bezüglich bisheriger diagnostischer Aufwände zu erwarten. So wurden in zwei aktuellen systematischen Reviews^{40, 41} insgesamt 12 ökonomische Analysen gefunden, von denen keine den deutschen Versorgungskontext betraf.

Priorisierung

In Ergänzung zu den sich aus der Erkrankung und der Fragestellung ergebenden Aspekten, die bereits im Antrag zu uPA/PAI-1 ausgeführt wurden, ist für eine Priorisierung zu berücksichtigen, dass vor dem Hintergrund der bislang fehlenden vergleichenden Nutzenbewertung Patientinnen zur Selbstzahlung verschiedener Tests gedrängt werden. Es gibt Hinweise, dass zwei verschiedene Tests, die an ein und derselben Tumorprobe angewandt werden, in relevantem Ausmaß zu abweichenden Prognoseinformationen führen^{42, 43}. Die Beratungen sollten daher so angelegt werden, dass soweit möglich eine vergleichende Bewertung angestrebt wird.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlagen werden am 07.10.2013 nachgereicht.

³⁹ Varga et al. (2013) Comparison of EndoPredict and Oncotype DX Test Results in Hormone Receptor Positive Invasive Breast Cancer. PLoS ONE 8(3): e58483

⁴⁰ Hornberger et al. Clinical Validity/Utility, Change in Practice Patterns, and Economic Implications of Risk Stratifiers to Predict Outcomes for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review. J Natl Cancer Inst 2012;104:1068-1079

⁴¹ Ward S. et al. (2012) Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management. Health Technol Assess

⁴² Degenhardt, Gluz, Krelpe et al. Prospective comparison of Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade and molecular classification in early breast cancer: Interim results from the WSG-Plan B trial. J Clin Oncol 2011

⁴³ Kok et al. Comparison of gene expression profiles predicting progression in breast cancer patients treated with tamoxifen. Breast Cancer Res Treat (2009) 113:275-283