

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf 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. Juni 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	3
3.	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.....	4
3.1	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts (vom 27.10.2016)...	4
3.2	Darstellung des Ergebnisses des IQWiG-Addendums (vom 05.09.2018)	5
3.3	Bewertung des Nutzens durch den G-BA	7
3.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	8
4.	Sektorspezifische Bewertung	9
4.1	Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	9
4.2	Wirtschaftlichkeit.....	9
4.3	Qualitätssicherung	9
4.3.1	Qualifikation der aufklärenden Ärzte und Patientinnenmerkblatt	9
4.3.2	Datenschutz	10
5.	Gesamtbewertung	10
6.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
6.1	Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018).....	11
6.2	Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018).....	11
7.	Bürokratiekostenermittlung	12
8.	Verfahrensablauf	13
9.	Fazit	15

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob deren therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem 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 zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen)¹ die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013² die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests (siehe dazu ausführlich unter 2.2) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: 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. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen.

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachweisbare Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird als Chemotherapie, als endokrine Therapie, als Antikörpertherapie oder als Kombination dieser Therapieformen durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren³.

Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patientinnen tatsächlich eine adjuvante Systemtherapie (insbesondere Chemotherapie) benötigen, da bei einem erheblichen Teil der Patientinnen auch ohne eine solche Therapie kein Rezidiv auftreten würde. Daher werden klinisch-pathologische Faktoren zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen, ermittelt auf der Grundlage von insbesondere folgenden klinischen Faktoren und Tumoreigenschaften: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron,

¹<https://www.g-ba.de/beschluesse/1491/>

² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/beratungsthemen/1874/>

³ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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; Feb 4; 379(9814):432-44.

Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Wachstumskenzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Alter der Patientin sowie Menopausalstatus, um die Notwendigkeit oder Ratsamkeit einer adjuvanten Therapie zu beurteilen. Insbesondere bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ4) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren in einer erheblichen Zahl von Fällen problematisch und es fehlt ggf. an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Um die Sicherheit der Therapieempfehlung zur adjuvanten Chemotherapie zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker mit dem Ziel identifiziert, in Verbindung mit den etablierten klinisch-pathologischen Faktoren noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen zu können.

Es wurden biomarkerbasierte Tests zur Bestimmung von Markern bei Patientinnen mit Mammakarzinom entwickelt, die auf unterschiedlichen Methoden beruhen, wie zum Beispiel der Immunhistochemie (IHC), der Genexpressionsanalyse oder einem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als Formalin fixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

In den Anträgen des GKV-Spitzenverband wurden die folgenden biomarkerbasierte Tests beschrieben: uPa/PAI-1 (Femtelle®), Oncotype DX Breast Recurrence Score®, Endopredict® / Endopredict clin®, Mammaprint®, Breast Cancer Index®, Mammostrat®, Pam50 Test® (jetzt Prosigna®), IHC4 Test®, Rotterdam 76 gene signatur® Randox BCA® und Genomic Grade Index (MapQuant DX). Die beiden Teste Mammostrat® und MapQuant DX® werden nach Auskunft der Herstellerfirmen nicht mehr angeboten bzw. hergestellt (Information der Firma Neogenomics vom 14.03.2017 bzw. des IQWiG vom 28.03.2017). Inzwischen (Stand: 04.12.2018) werden auch der „Rotterdam 76 gene signature®“ und Randox BCA® auf den Internet-Seiten der Unternehmen, die diese Test ursprünglich entwickelt hatten, nicht mehr angeboten.

Der hier zu begründende Beschluss umfasst eine abschließende Bewertung nur für einen Teil der Antragsgegenstände, nämlich die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären HR-positivem, HER-2neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® wie in Paik et al. 2004⁵ beschrieben.

Der Test unterstützt die komplexe Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, wenn die klinisch-pathologischen Kriterien allein nicht eindeutig sind. Dabei ist die im Rahmen der maßgeblichen Studie (Sparano 2018) auf dem OncotypeDX Recurrence Score® basierende Risikoeinteilung zu verwenden, um zu gewährleisten, dass die im Rahmen der Studie erzielten Ergebnisse auch in der Regelversorgung erreicht werden.

⁴ U. a.: Goldhirsch A et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22(8): 1736-1747

⁵ Paik S et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen-Treated, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2004; 351:2817-26

3. Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die unter 1. genannten Anträge auf Bewertung wurden im Jahr 2011 bzw. 2013 mit Beschluss des G-BA angenommen und nachfolgend jeweils eine Bewertung der Methoden durch das IQWiG beauftragt. Die Ergebnisse des Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ (Auftrag D13-02) wurden aktualisiert in den Bericht zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01) einbezogen. Hierzu führt das IQWiG eine vollständige, aktuelle und komparative Nutzenbewertung für jeden einzelnen Biomarkertest (inkl. uPA/PAI-1) und im Vergleich aller beantragter Biomarkertests durch.

Die Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests berücksichtigt als eine Grundlage den IQWiG-Abschlussbericht (D14-01, Version 1.0 vom 27.10.2016)⁶ sowie das Addendum (D18-01 Version 1.1 vom 05.09.2018)⁷ zu diesem Abschlussbericht. Das Addendum wurde beauftragt, da während des Stellungnahmeverfahrens eine ausweislich des IQWiG-Abschlussberichts und der darauf basierenden Bewertung durch den G-BA die als wahrscheinlich relevant ausgewiesene Studie (TAILORx-Studie) veröffentlicht wurde, auf die durch Stellungnehmer hingewiesen worden war.

3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts (vom 27.10.2016)

Im IQWiG-Abschlussbericht wurde „die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie“ (S. 4) unternommen.

Insgesamt wurden drei RCTs und fünf Prognosestudien⁸ als relevant für die Fragestellung der vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung identifiziert. In den drei RCTs wurden die biomarkerbasierten Tests Oncotype DX Breast Recurrence Score® (Paik 2006), Endopredict® (Martin 2014) und Mammaprint® (MINDACT) angewendet. Die Prognosestudien wurden unter Anwendung von Endopredict® (Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015), Oncotype DX Breast Recurrence Score® (Buus 2016, Sgroi 2013), Pam50 Test® -jetzt Prosigna®- (Gnant 2014) und dem Breast Cancer Index® (Sgroi 2013) durchgeführt.

Es wurden durch das IQWiG jedoch nur die Daten von zwei RCTs der Nutzenbewertung (Martin 2014, MINDACT-Studie) zugrunde gelegt, da sowohl in einem RCT („prospektiv-retrospektives“ RCT von Paik 2006) als auch in allen 5 identifizierten Prognosestudien der Anteil der in der Auswertung zur Verfügung stehenden Tumorproben weniger als 70 % der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen betrage (S 12f.). Das IQWiG hat aus methodischen Gründen festgelegt, dass Ergebnisse, die auf weniger als 70% der ursprünglich einzuschließenden Patienten beruhen, nicht zu berücksichtigen sind. Unterhalb der Grenze von 70% verbleibender Patienten seien die Ergebnisse von Studien jedoch nicht mehr ausreichend verlässlich interpretierbar, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Fehlen der Tumorproben zu fallsbedingt und krankheitsunabhängig ist (S. 97ff.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet.

⁶ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Webauftritt [online]. Köln (GER). [Zugriff: 05.04.2017] URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf

⁷ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Webauftritt [online]. Köln (GER). [Zugriff: 02.05.2019] URL: https://www.iqwig.de/download/D18-01_Biomarker-bei-Mammakarzinom_Addendum-zum-Auftrag-D14-01_V1-1.pdf

⁸ Die Literaturreferenzen zu dieser und zu in diesem Abschnitt weiteren genannten Studien bzw. Publikationen sind dem IQWiG-Abschlussbericht zu entnehmen.

Studien zum Vergleich zweier biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien wurden nicht identifiziert.

Die Studie Martin 2014 lieferte keinen patientenrelevanten Vorteil einer biomarkerbasierten Teststrategie. Die 5-Jahres-Daten der MINDACT-Studie wurden als nicht ausreichend betrachtet. Die durch das IQWiG der Bewertung zugrunde gelegte Notwendigkeit von 10 Jahresergebnissen ergab sich aus der Erkenntnis, dass es bei dieser Form des Mammakarzinoms bei relativ guten Überlebenschancen zu einer relevanten Rate an Spätmetastasierung kommen kann (S. 99f.).

Es wurden eine Reihe laufender Studien identifiziert, u.a. unter Anwendung der biomarkerbasierten Tests Oncotype DX Breast Recurrence Score® (TAILORx, RxPONDER, ADAPT, PlanB) sowie von Mammaprint® (MINDACT), von denen Beiträge zur Nutzenbewertung zukünftig erwartet werden.

Somit lagen Studien zu den biomarkerbasierten Tests Oncotype DX Breast Recurrence Score®, Endopredict®, Mammaprint®, Prosigna® sowie Breast Cancer Index® vor bzw. waren weitere Studienergebnisse zu erwarten.

Im Ergebnis der Nutzenbewertung wurde, auch unter kritischer Reflexion (S. 87 ff.), durch das IQWiG zunächst das Fazit gezogen, dass für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts kein Anhaltspunkt vorliegt.

3.2 Darstellung des Ergebnisses des IQWiG-Addendums (vom 05.09.2018)

Gegenstand des im Anschluss an das erste Stellungnahmeverfahren erstellten Addendums war unter anderem die Bewertung der Publikation der TAILORx-Studie vom 04. Juni 2018 (Sparano et al. 2018).

In der TAILORx-Studie wurden Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten auf der Grundlage des mit Hilfe des Oncotype DX® ermittelten Breast Recurrence Scores (RS) unterschieden:

- Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 erhielten eine endokrine Therapie,
- Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25 wurden randomisiert und erhielten entweder ebenfalls eine rein endokrine Therapie oder zusätzlich eine Chemotherapie,
- Patientinnen mit einem hohen RS größer als 25 erhielten eine chemoendokrine Therapie.

Die Studie verfolgte wesentlich das Ziel zu ermitteln, ob eine rein endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren RS von (11 bis 25) der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen ist. Damit sollte die Frage beantwortet werden, ob diese Patientinnen erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Außerdem sollte das Rezidivrisiko für Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 unter endokriner Therapie ermittelt werden (prognostische Fragestellung) und ggf. auch prognostische Informationen für Patientinnen mit einer hohen RS über 25 gesammelt werden.

Insgesamt wurden mehr als 10.000 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Mit der Publikation Sparano 2018 lagen nunmehr Ergebnisse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vor.

Generell folgt das IQWiG bei der Bewertung der bereits bei der Erstellung des Abschlussberichts angewandten Methodik. In Bezug auf die Bewertung der Ergebnisse der TAILORx-Studie werden diese Kriterien nochmals präzisiert. Insbesondere wird nochmals darauf verwiesen, dass ein Verlust der Wirksamkeit der Therapie über eine Risikodifferenz von 1%-Punkt hinaus bei Verzicht auf eine Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben nicht mehr als akzeptable Nichtunterlegenheit betrachtet werden kann und das Konfidenzintervall der

Schätzung dieser Risikodifferenz jedenfalls nicht den maximalen Wert von 3%-Punkten überschreiten soll. Zudem wird differenziert dargelegt (bzw. auf den Anhang hierzu verwiesen), inwiefern die Nichtunterlegenheitshypothese der Studienautoren in Bezug auf die Hazard Ratios (HR) sich zur Prüfung dieses Kriteriums nicht eignet. Die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit sei daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Das IQWiG stützt seine Bewertung dann wesentlich auf die Ergebnisse der randomisierten Gruppe zum krankheitsfreien Überleben und berichtet zusätzlich Ergebnisse zur Gesamtmortalität.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird vom IQWiG insgesamt als hoch bewertet. Wesentlich dafür sei die Tatsache, dass in der randomisierten Gruppe (RS 11 bis 25) von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4%) auf die Chemotherapie verzichteten (während 5,4% der zur endokrinen Therapie randomisierten Gruppe eine Chemotherapie durchführten). Dadurch werde in einer primären ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen.

Das IQWiG merkt zusätzlich an, dass mit der Publikation der TAILORx-Studie erstmals Ergebnisse einer fast 10-jährigen Nachbeobachtung für einen randomisierten Vergleich zwischen Chemotherapie versus keine Chemotherapie (hier: chemoendokrine Therapie versus endokrine Therapie) in einer durch einen Biomarker definierten Gruppe vorgelegt wurden. Während die maximale Nachbeobachtungszeit circa 9 Jahre (Median ca. 7,5 Jahre) betrug und damit unter der für diese Bewertung geforderten Dauer von 10 Jahren lag, beruhten die Ergebnisse auf einem Datenschnitt, der nach dem Erreichen der vorgegebenen Anzahl an 835 Ereignissen des Endpunktes krankheitsfreies Überleben durchgeführt wurde. Vor diesem Hintergrund wurden die Ergebnisse als geeignet betrachtet. Die Ergebnisse beziehen sich auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.

Im Ergebnis leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ab. Dies gelte für den Test Oncotype DX Breast Recurrence Score® und für Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten. Die Ableitung des Nutzens resultiert primär aus der Analyse der Ergebnisse der Gruppe der über 50-Jährigen- bzw. postmenopausalen Patientinnen mit einem RS zwischen 11 und 25.

Es wird angemerkt, dass die altersgruppenabhängigen Ergebnisse im Widerspruch zu der gängigen Annahme konstanter relativer Effekte einer Chemotherapie⁹ stehen - unabhängig vom Ausgangsrisiko. Allerdings ist eine Interpretation dieser Beobachtungen durch die hohen Anteile an Protokollverletzerinnen eingeschränkt. Die Annahme, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei über 50-jährigen- und postmenopausalen Patientinnen keinen relevanten Unterschied im Ergebnis darstelle, gilt auch, wenn die Unsicherheit berücksichtigt wird, die daraus resultiert, dass eine Analyse der Risikodifferenz für die Teilgruppen aufgrund hierzu nicht vorliegender Angaben nicht möglich war und somit auf die Ergebnisse zu den HR zurückgegriffen wurde, die auch nur auf der Grundlage der ITT-Analyse vorlagen, was eine Verzerrung bedingt.

Nach der Analyse des IQWiG können auch über 50-jährige oder postmenopausale Patientinnen mit einem RS kleiner als 11 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dies wird nicht nur aus den prognostischen Ergebnissen dieser Gruppe, sondern auch aus der Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risikos in dieser Gruppe im Vergleich zur intermediären Gruppe der über 50jährigen oder postmenopausale Patientinnen, nicht gerechtfertigt erscheint.

⁹ Es wird dabei davon ausgegangen, dass die Gabe einer Chemotherapie grundsätzlich zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos führt.

Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG¹⁰ erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten – allerdings nur bei einem RS unter 11, da die Ergebnisse für diese Patientinnengruppe jedenfalls ab einem RS von 11 die Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie zeigen. Die Betrachtung der anderen in der Studie berichteten Zielgrößen hat zu keinen anderen Ergebnissen geführt.

Es wird zudem abschließend angemerkt, dass sich die Ergebnisse insgesamt nicht unterscheiden – unabhängig davon, ob das klinische Risiko der Patientinnen (basierend wesentlich auf Tumorgröße und Grading) als hoch oder als niedrig eingeschätzt wurde. Dies lege den Schluss nahe, dass zumindest die in dieser Studie eingesetzte klinische Risikoeinteilung keine Information für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie liefere.

3.3 Bewertung des Nutzens durch den G-BA

Der G-BA hatte auf der Grundlage des IQWiG-Abschlussberichts vom 27.10.2016 zunächst gefolgert, dass die Frage des Nutzens oder eines möglichen Schadens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom noch nicht abschließend beantwortet werden kann.

Vor dem Hintergrund des noch nicht hinreichend belegten Nutzens wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten ließen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests voraussichtlich erlauben werden. Dies traf insbesondere für die TAILORx-Studie zu, es wurden aber auch eine Reihe weiterer Studien mit möglicher Relevanz für die Nutzenbewertung identifiziert.

Der G-BA brachte vor diesem Hintergrund einen Beschlussentwurf in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren ein, nach dem die Beratungen zu biomarkerbasierten Teststrategien insgesamt gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse ausgesetzt werden sollten.

Während des noch laufenden Stellungnahmeverfahrens wurden, wie oben dargelegt, erheblich erweiterte, vorerst abschließende Ergebnisse der TAILORx-Studie (früher als erwartet) publiziert und durch das IQWiG in einem Addendum zum Abschlussbericht bewertet. Zu der prognostischen Fragestellung in der Gruppe mit einem RS unter 11 waren bereits im Jahr 2015 Ergebnisse publiziert worden, wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit von nur 5 Jahren waren diese jedoch nicht im Abschlussbericht D14-01 bewertet worden. Mit der Publikation Sparano 2018 lagen nunmehr Ergebnisse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit vor. Im Ergebnis wurde aus der Studie ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie für die Vorgehensweise des untersuchten Tests (Oncotype DX Breast Recurrence Score®) in der Gruppe der eingeschlossenen Patientinnen festgestellt.

Der G-BA schließt sich dieser, oben in Bezug auf das IQWiG-Addendum dargestellten, Bewertung an.

Für die Bewertung der TailorX-Studie ist relevant, dass in dieser nur in einer Minderheit von Fällen die aktuell empfohlene Chemotherapie eingesetzt wurde¹¹ und deren Wirkung gegenüber den die Chemotherapie begründenden Studien (vgl. insbesondere EBCTCG 2012¹²) deutlich geringer erscheint. Ferner ist im Hinblick auf den Beschluss insbesondere relevant,

¹⁰ Die Bewertung des IQWiG beruht auf Modellierungen durch die Studienautoren sowie nach dem RS stratifizierten Analysen.

¹¹ Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.0, Dezember 2017, Empfehlung 4.57, S. 173 f.)

¹² Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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

dass die Mehrzahl der Patientinnen in der Studie aufgrund der verwendeten klinischen Risikoeinstufung einem niedrigen Risiko zugeordnet wurde. Bedingt durch das Studiendesign ist ein direkter Vergleich der biomarkerbasierten gegenüber einer klinischen Risikoeinstufung nicht möglich. Zugleich ist jedoch ebenso festzustellen, dass mit der TailorX-Studie erstmals positive Ergebnisse zu einem biomarkerbasierten Test vorliegen, die mit Hilfe einer prospektiven, randomisierten Studie hinreichend langer Beobachtungsdauer erzielt wurden. Es kann auf dieser Grundlage insgesamt somit zwar nicht geschlussfolgert werden, dass der biomarkerbasierte Test die klinische Risikoeinstufung in jedem Fall ersetzen sollte. Der Test kann aber eingesetzt werden, wenn bekannte Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen.

Auf dieser Grundlage stellt der G-BA fest, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom als hinreichend belegt anzusehen ist für die biomarkerbasierte Analyse 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®¹³.

3.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt auf Basis der in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien. Hierbei ist zu prüfen, in wieweit die Relevanz der Erkrankung, der Spontanverlauf ohne Behandlung, Nutzen und Risiken der alternativen Behandlungsverfahren, die besonderen Aspekte der Behandlung spezifischer Subgruppen sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität eine medizinische Notwendigkeit näher begründen können.

Mit zuletzt rund 69.000 Neuerkrankungen jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau¹⁴. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Unter Berücksichtigung etablierter klinisch-pathologischer Kriterien können für viele Patientinnen Empfehlungen für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ausgesprochen werden. Bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ist die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie allein auf Basis dieser Kriterien unsicher. Daraus ergibt sich die hohe Relevanz der medizinischen Fragestellung für die Versorgung und eine medizinische Notwendigkeit für einen prognostischen Marker, der zusätzliche Aussagen zum Nutzen einer Chemotherapie bei diesen Patientinnen ermöglicht.

Es kann davon ausgegangen werden, dass ein großer Anteil dieser Patientinnen auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden wird (ca. 80% nach 10 Jahren); daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil dieser Frauen tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde¹⁵. Diesem auf nur einen Teil der Frauen mit dem oben klassifizierten Brustkrebs begrenzten Vorteil einer Chemotherapie stehen die möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie für die gesamte Gruppe gegenüber.

Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische und prädiktive Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert. Bei Patientinnen, bei denen der erwartbare Schaden den erwartbaren Therapienutzen übersteigt, kann die adjuvante Chemotherapie vermieden werden.

¹³ Wobei hierbei das in der Publikation von Paik et al. 2004 angegebene Vorgehen, auf das auch die Publikation von Sparano et al. verweist, maßgeblich ist.

¹⁴ Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017

¹⁵ vgl. IQWiG D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom, S. 2

Laut aktueller S3-Leitlinie stellen hierbei biomarkerbasierte Tests, die Genexpressionsanalysen anwenden (sog. Multigentests), die derzeit beste ergänzende Möglichkeit dar, Patientinnen entsprechend zu beraten und eine Therapieempfehlung auszusprechen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die medizinische Notwendigkeit gegeben ist, wenn mit Hilfe vorliegender Ergebnisse zu klinisch-pathologischen Kriterien (insbesondere der Tumorgroße und des Grading des Tumors sowie des Alters und des menopausalen Status der Patientin) keine klare Empfehlung für oder gegen die adjuvante Chemotherapie möglich und damit die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unsicher ist.

Biomarkerbasierte Testverfahren sollen also nur in klinischen Zweifelsfällen, in denen die etablierten Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen, eingesetzt werden. Welche Fallkonstellationen klinischer Risikofaktoren eine Indikation für den Einsatz des Tests darstellen, kann gegenwärtig nicht verbindlich festgelegt werden.

4. Sektorspezifische Bewertung

4.1 Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung

Für die Notwendigkeit des Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ergeben sich keine über die in der sektorenübergreifenden Bewertung der Notwendigkeit dargestellten hinausgehenden Aspekte. Die Methode eignet sich grundsätzlich für eine ambulante Durchführung.

4.2 Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten), sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Es ist auch zu bedenken, dass die wirtschaftliche Bewertung maßgeblich von den tatsächlichen Kosten (bzw. Leistungsausgaben) für biomarkerbasierte Tests sowie von den Kosten für andere Methoden und Verfahren, welche durch die Testergebnisse beeinflusst werden, abhängt.

Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der biomarkerbasierten Tests keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.

4.3 Qualitätssicherung

4.3.1 Qualifikation der aufklärenden Ärzte und Patientinnenmerkblatt

Zur Entscheidungsfindung über die adjuvante Chemotherapie unter Einbeziehung der Frage, ob ein biomarkerbasierter Test ratsam erscheint, ist spezifische fachärztliche Expertise zur Indikationsstellung notwendig, sodass diese als Voraussetzung zur Anwendung der Methode bestimmt wird. Darüber hinaus kann es sich für die betroffenen Patientinnen um eine schwierige Entscheidung handeln, sodass sie in die Lage versetzt werden sollen, die wesentlichen Aspekte der Entscheidung und die mögliche Rolle der biomarkerbasierten Test einzuschätzen. Bei dieser besonders sensiblen und folgenreichen Entscheidung ist eine fundierte Aufklärung durch einen qualifizierten Arzt von wesentlicher Bedeutung. Die Patientin erhält daher vor der

Entscheidung über die Anwendung eines Tests ein Merkblatt, das eine Grundlage für die Beratung und Aufklärung der Patientinnen bildet.

4.3.2 Datenschutz

Der G-BA sieht eine Regelung vor, dass soweit das Testverfahren eine Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten vorsieht, sichergestellt sein muss, dass diese allein zum Zwecke der Risikoeinschätzung erfolgen und eine Nutzung nur zu diesem Zwecke erfolgt.

Damit soll insbesondere Hinweisen begegnet werden, dass sich teilweise industrielle Diagnostikdienstleister das Eigentum und Verfügungsrecht am Untersuchungsmaterial und an den bei der Untersuchung erzeugten Daten mit dem Untersuchungsauftrag übereignen lassen. Selbst wenn Vertraulichkeit zugesichert werde, könnten hierdurch medizinische und persönliche Daten in den Zugriff nicht-medizinischen Personals und außerhalb des europäischen Rechtsbereichs gelangen.

Zudem könnten Krankheitsdaten in Datenbanken gelangen, die für weitere Geschäftsmodelle des Diagnostikunternehmens, z.B. die Datenveräußerung an Dritte, genutzt werden könnten, ohne dass dies für den Patienten im Detail nachvollziehbar sei. Gleichzeitig würden diese Daten der regionalen und nationalen wissensgenerierenden Forschung entzogen¹⁶. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.

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“, 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® als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Diese Vorgehensweisen werden daher in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

Der Nutznachweis biomarkerbasierter Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® basiert auf belastbaren, prospektiv erhobenen Ergebnissen einer randomisiert-kontrollierten Studie. Zu den anderen Testverfahren, die ebenfalls Gegenstand des Antrags auf Bewertung der biomarkerbasierten Tests sind, liegen keine Studien vergleichbarer Evidenzstufe vor. Daher sieht der G-BA hier eine eingehendere Prüfung der Evidenzlage als erforderlich an.

Der G-BA setzt daher die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort (vgl. Abschnitt 2.2 und Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013, www.g-ba.de).

Der G-BA wird hierbei auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse diese in der Relation zu den prospektiv-retrospektiven Studien und den Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® erneut einschätzen und gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abwägen. Dazu gehört ggf. auch eine Betrachtung der Frage ob und durch welche weiteren Erkenntnisse diese Evidenz qualitativ oder quantitativ so verbessert werden kann, dass es dem G-BA auf dieser Basis möglich wird, seinen Beschluss anzupassen.

¹⁶ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie, Positionspapier 2019

6. Würdigung der Stellungnahmen

6.1 Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde im Wesentlichen durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungs begründenden Studie, hier: TAILORx-Studie (Sparano et al 2018) aufmerksam gemacht.

Alle schriftlichen Stellungnahmen und das Wortprotokoll der Anhörung werden im Original im Abschlussbericht abgebildet.

6.2 Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)

Die im ersten Stellungnahmeverfahren vorgelegte Studie wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einem Addendum (D18-01) ausgewertet. Der G-BA stimmt überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die biomarkerbasierte Analyse 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.“ zu Lasten der GKV zu empfehlen. Aufgrund dieser wesentlichen Beschlussänderung wurde ein erneutes Stellungnahmeverfahren erforderlich. Zur Stellungnahme wurden teilweise dissente Unterlagen vorgelegt (siehe Abschnitt D-2.5) in der Zusammenfassenden Dokumentation (ZD).

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Deren Auswertung (siehe Abschnitt D-2 der ZD¹⁷) führte zu folgender Änderung des BeschlusSENTwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL) in Anlage I (Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden):

	Änderung im BE	Begründung in Auswertungstabelle der ZD (D-2.7),
1.	In § 1 wird das Wort „reseziert“ vor dem Wort „Tumorgewebe“ gestrichen	Abschnitt 1b Lfd. Nr. 8
3.	§ 2 Absatz 1 Satz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst: „Vom Beschluss 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 Breast Recurrence Score®. Zur Anwendung kommen folgende Referenzwerte für das Rezidivrisiko: Niedriges Risiko bei einem Wert von 0 bis 10, mittleres Risiko bei einem Wert von 11 bis 25, hohes Risiko bei einem Wert größer als 25. Unter Berücksichtigung der Zuordnung zu einer dieser Risikoklassen sowie patientenindividueller Faktoren erfolgt die ärztliche Empfehlung bzgl. des möglichen Verzichts auf eine Chemotherapie“	Als Grundlage des konsentierten Teils der Entscheidung wurden folgende Stellungnahmen gewürdigt: <ul style="list-style-type: none">- Abschnitt 1a Lfd. Nr. 4- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 7- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 9- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 10

¹⁷ Hier Link zur Zusammenfassenden Dokumentation (ZD)

4.	<p>§ 3 Absatz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst: „Die Aufklärung über den Einsatz biomarkerbasierter Tests muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B.) durch</p> <ul style="list-style-type: none"> a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder 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 <p>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.</p>	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 1 und 9
5.	<p>In §3 wird Absatz 2 wie folgt neu gefasst: „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.“</p>	Abschnitt 1a Lfd. Nr. 7 und 24 Abschnitt 1b Lfd. Nr. 5
6.	<p>Die Regelung der Nr. XX wird in die Teile A und B neu untergliedert. In Teil A werden die Regelungen der §§ 1 bis 3 gefasst, in Teil B wird der Inhalt des konsentierten Patientinnenmerkblattes abgebildet.</p> <p>Das Patientinnenmerkblatt wird sprachlich überarbeitet.</p>	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 2, 3, 6, 7, 8 und 10

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat festgestellt, dass keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte in der Anhörung vorgetragen wurden. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

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 Beschlusssentwürfen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss sieht gemäß § 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung 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
05.07.2011		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung der „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“ gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
26.04.2012	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
29.11.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz des uPA und PAI-1 ELISA-Test zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kap. § 6 VerFO)
14.12.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der des uPA und PAI-1 ELISA-Test zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird gemäß § 135 Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
20.12.2012	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur „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
02.10.2013		Antrag des GKV-SV auf Überprüfung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
19.12.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kap. § 5 Abs. 1 VerfO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens (gemäß 2. Kap. § 6 VerfO)
15.04.2014		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V im Bundesanzeiger
26.11.2015	UA MB	Zusammenführung des IQWiG-Auftrags zur Bewertung der uPA und PAI – 1 ELISA-Tests (Auftrag D13-02) mit den Ergebnissen von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01).
27.10.2016		<i>IQWiG-Abschlussbericht an G-BA</i>
16.12.2016	AG	Aufnahme der Beratungen
27.04.2017	UA MB	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerfO
18.05.2017	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs
08.03.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) über eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V und dem Beschluss von QS-Maßnahmen
05.07.2018	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Darstellung und Bewertung von aktuell veröffentlichten Studien zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom in einem Addendum

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung– 1. Stellungnahmeverfahren (Aussetzung)</i>
05.09.2018		<i>IQWiG-Addendum an G-BA</i>
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der MVV-RL
14.02.2019	UA MB	<i>Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren (Einschluss einer spez. Methode)</i>
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragssteller
23.05.2019	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum
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
26.07.2019		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
22.08.2019		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
23.08.2019		Inkrafttreten

9. Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen der der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf die biomarkerbasierte Analyse 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® hinreichend belegt. Gemäß § 135 Absatz 1 SGB V wird diese Methode in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Der G-BA setzt die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken