



Beratungsverfahren

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und Richtlinie

Methoden vertragsärztliche Versorgung

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

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](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschlüsse .....</b>	<b>1</b>
A-1	Methoden Vertragsärztliche Versorgung (Beschlussfassung zur Vorgehensweise Oncotype DX®) 1	
A-1.1	Rechtsgrundlage.....	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	1
A-1.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	3
A-1.4	Sektorspezifische Bewertung .....	8
A-1.5	Gesamtbewertung .....	9
A-1.6	Würdigung der Stellungnahmen .....	9
A-1.7	Bürokratiekostenermittlung .....	11
A-1.8	Verfahrensablauf .....	11
A-1.9	Fazit .....	14
A-1.10	Beschluss   Vertragsärztliche Versorgung.....	15
A-2	Methoden Krankenhausbehandlung .....	18
A-2.1	Rechtsgrundlage.....	18
A-2.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	18
A-2.3	Verfahrensablauf .....	19
A-2.4	Fazit .....	21
A-2.5	Beschluss .....	21
A-3	Methoden Vertragsärztliche Versorgung (Weiterberatung nach Beschlussfassung 2019)...	22
A-3.1	Rechtsgrundlage.....	22
A-3.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	22
A-3.3	Würdigung der Stellungnahmen .....	30
A-3.4	Bürokratiekostenermittlung.....	31
A-3.5	Verfahrensablauf .....	31
A-3.6	Fazit .....	34
A-3.7	Beschluss .....	35
A-4	Anhang .....	38
A-4.1	Antrag auf Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ gemäß § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V.....	38
A-4.2	Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V.....	38
A-4.3	Rücknahme der Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013 durch den Antragsteller	38
A-4.4	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 20.06.2019) .....	38
A-4.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 15.10.2020) .....	39
A-4.6	Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung .....	40
<b>B</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit</b>	<b>41</b>
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung .....	41
B-2	Medizinische Grundlagen .....	41
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	42
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	42
B-5	Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit .....	43
B-6	Anhang .....	44
B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel .....	44
B-6.2	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger zur Bewertung von biomarkierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom .....	47
B-6.3	Beauftragungen des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes .....	48

B-6.4	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation .....	48
B-6.5	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom .....	48
B-6.6	Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG .....	48
B-6.7	Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01 .....	48
B-6.8	Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01 .....	49
<b>C</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....</b>	<b>50</b>
C-1	Einleitung .....	50
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	50
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung ..	50
<b>D</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-B A.....</b>	<b>51</b>
D-1	Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018).....	51
D-1.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	51
D-1.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	51
D-1.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer.....	51
D-1.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....	52
D-1.5	Unterlagen des 1. Stellungnahmeverfahrens .....	55
D-1.6	Schriftliche Stellungnahmen .....	55
D-1.7	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen .....	55
D-1.8	Mündliche Stellungnahmen .....	55
D-1.9	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	55
D-1.10	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	57
D-2	Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018).....	58
D-2.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	58
D-2.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	58
D-2.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer.....	58
D-2.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....	59
D-2.5	Unterlagen des 2. Stellungnahmeverfahrens .....	61
D-2.6	Schriftliche Stellungnahmen .....	61
D-2.7	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen .....	62
D-2.8	Mündliche Stellungnahmen .....	201
D-2.9	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	201
D-2.10	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	203
D-3	Drittes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 25. Juni 2020).....	204
D-3.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	204
D-3.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	204
D-3.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer.....	204
D-3.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....	205
D-3.5	Unterlagen des 3. Stellungnahmeverfahrens .....	206
D-3.6	Schriftliche Stellungnahmen .....	207
D-3.7	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-3.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen .....	208
D-3.8	Mündliche Stellungnahmen .....	315
D-3.9	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	315
D-3.10	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	317
D-4	Würdigung der Stellungnahmen.....	324
D-4.1	Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018).....	324
D-4.2	Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018).....	324
D-4.3	Drittes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 25. Juni 2020).....	326
<b>E</b>	<b>Gesamtbewertung.....</b>	<b>330</b>

E-1	Gesamtbewertung im stationären Bereich .....	330
E-2	Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung .....	330
E-3	Gesamtbewertung zur Weiterberatung nach Beschlussfassung vom 20. Juni 2019.....	330
<b>F</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>332</b>

## Anlagenverzeichnis

Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar und umfasst folgenden Inhalt

1. Antrag zur Bewertung von "uPA und PAI-1 ELISA-Test"-gemäß § 135 Absatz 1 sowie gemäß § 137c SGB V
2. 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
3. Antragsrücknahme auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 137c SGB V
4. Antragsrücknahme auf Bewertung von "uPA und PAI-1 ELISA-Test gemäß § 137c SGB V
5. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 20.06.2019)
6. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 15.10.2020)
7. Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung
8. Ankündigung des Bewertungsverfahrens
  - a. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen "Antigenexpressionslevel"
  - b. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen "Antigenexpressionslevel"
  - c. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen "Biomarkertests"
  - d. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen "Biomarkertests"
9. IQWiG-Beauftragungen
  - a. Beschluss und Konkretisierung zur IQWiG-Beauftragung "Antigenexpressionslevel"
  - b. Beschluss und Konkretisierung zur IQWiG-Beauftragung "Biomarkertests"
  - c. Abschlussbericht D-13-02 Antigenexpressionslevel
  - d. Beschluss und Konkretisierung zur IQWiG-Beauftragung "Biomarkertests"
  - e. Abschlussbericht D-14-01 "Biomarkertests bei Mammakarzinom"
  - f. Beschluss und Konkretisierung zur Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarkertests bei Brustkrebs - Addendum zum Auftrag D14-01
  - g. Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarkertests bei Brustkrebs - Addendum zum Auftrag D14-01 (P17-03)
  - h. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Addendum zum Auftrag D14-01 (D18-01)
  - i. Beschluss und Konkretisierung für eine Recherche und Darstellung der Evidenz zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom (D-19-01)
10. Unterlagen zur Einleitung des 1. Stellungnahmeverfahrens
  - a. Beschlussentwurf und Tragende Gründe für eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
  - b. Beschlussentwurf und Tragende Gründe und Anlage zum Beschlussentwurf zur Qualitätssicherung
  - c. Beschlussentwurf und Tragende Gründe für eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
  - d. Schriftliche Stellungnahmen
  - e. Wortprotokoll der Anhörung am 12. Juli 2018
11. Unterlagen zur Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens
  - a. Beschlussentwurf und Tragende Gründe für eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
  - b. Schriftliche Stellungnahmen
  - c. Wortprotokoll der Anhörung am 14. Februar 2019
12. Unterlagen zur Einleitung des 3. Stellungnahmeverfahrens

- a. Beschlussentwurf und Tragende Gründe zum Beschlussentwurf (Position GKV-SV)
- b. Beschlussentwurf und Tragende Gründe zum Beschlussentwurf (Position KBV, DKG, PatV)
- c. Patientinnenmerkblatt (Position PatV)
- d. Schriftliche Stellungnahmen
- e. Wortprotokoll der Anhörung am 27. August 2020

## A Tragende Gründe und Beschlüsse

### A-1 Methoden Vertragsärztliche Versorgung (Beschlussfassung zur Vorgehensweise Oncotype DX®)

#### A-1.1 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 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen<sup>1</sup> die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013<sup>2</sup> 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.

#### A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

##### A-1.2.1 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 Organen 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 reduzieren<sup>3</sup>.

---

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.

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, Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Wachstumskennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgroße, 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.

### **A-1.2.2 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 (Femtele®), Oncotype DX Breast Recurrence Score®, Endopredict® / Endopredict clin®, MammaPrint®, Breast Cancer Index®, Mammostrat®, Pam50 Test® (jetzt Prosigna®), IHC4 Test®, Rotterdam 76 gene signatur® Radox 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 Radox 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

### **A-1.3 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)<sup>6</sup> sowie das Addendum (D18-01 Version 1.1 vom 05.09.2018)<sup>7</sup> 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.

#### **A-1.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes (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 Prognosestudien<sup>8</sup> 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 zufallsbedingt und krankheitsunabhängig ist (S. 97ff.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet.

---

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

7 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Webaufttritt [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](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.

#### **A-1.3.2 Darstellung der Ergebnisse 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 Chemotherapie<sup>9</sup> 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.

Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG<sup>10</sup> erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten – allerdings nur bei

---

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

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

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 Tumorgöße 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.

### **A-1.3.3 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 wurde<sup>11</sup> und deren Wirkung gegenüber den die Chemotherapie begründenden Studien (vgl. insbesondere EBCTCG 2012<sup>12</sup>) deutlich geringer erscheint. Ferner ist im Hinblick auf den Beschluss insbesondere relevant, 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

---

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

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®<sup>13</sup>.

#### **A-1.3.4 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 Frau<sup>14</sup>. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Unter Berücksichtigung etablierter klinisch-pathologischen 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 würde<sup>15</sup>. 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. 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 Tumorgröße 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

---

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> vgl. IQWiG D14-01\_Abschlussbericht\_Biomarker-bei-Mammakarzinom, S. 2

Fallkonstellationen klinischer Risikofaktoren eine Indikation für den Einsatz des Tests darstellen, kann gegenwärtig nicht verbindlich festgelegt werden.

## **A-1.4 Sektorspezifische Bewertung**

### **A-1.4.1 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.

### **A-1.4.2 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.

### **A-1.4.3 Qualitätssicherung**

#### **A-1.4.3.1 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.

#### **A-1.4.3.2 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 entzogen<sup>16</sup>. Die Durchführung klinischer Studien bleibt hiervon unberührt.

### **A-1.5 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](http://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.

### **A-1.6 Würdigung der Stellungnahmen**

#### **A-1.6.1 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.

#### **A-1.6.2 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).

---

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

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

	<b>Änderung im BE</b>	<b>Begründung in Auswertungstabelle der ZD (D-2.7),</b>
1.	In § 1 wird das Wort „reseziert“ vor dem Wort „Tumorgewebe“ gestrichen	Abschnitt 1b Lfd. Nr. 8
3.	<p>§ 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®.</p> <p>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“</p>	<p>Als Grundlage des konsentierten Teils der Entscheidung wurden folgende Stellungnahmen gewürdigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abschnitt 1a Lfd. Nr. 4</li> <li>- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 7</li> <li>- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 9</li> <li>- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 10</li> </ul>
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> <p style="margin-left: 40px;">a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder</p> <p style="margin-left: 40px;">b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p style="margin-left: 40px;">c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumorthherapie“ oder</p> <p style="margin-left: 40px;">d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe</p> <p>erfolgt sein. Die Facharztbezeichnungen richten sich nach der (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen</p>	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 1 und 9

	Ärztinnen und Ärzte mit ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.	
5.	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.“	Abschnitt 1a Lfd. Nr. 7 und 24 Abschnitt 1b Lfd. Nr. 5
6.	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.  Das Patientinnenmerkblatt wird sprachlich überarbeitet.	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).

#### A-1.7 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 Beschlussskizzen 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.

#### A-1.8 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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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
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 Wissensstandes 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)

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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	Auftragungsgemäße 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
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

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
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

### A-1.9 Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen 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.

## **A-1.10 Beschluss | Vertragsärztliche Versorgung**

Veröffentlicht im BAnz am 22. August 2019 BAnz AT 22.08.2019 B5

### **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. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen, die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertrags-ärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am 20. Juni 2019 (BAnz AT 19.07.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) wird folgende Nummer 30 angefügt:

„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 Entscheidung 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 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.

#### **§ 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

- 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 Risikoerschätzung 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 Entscheidung 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 Brustkrebskrankung 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 es dennoch zu einem Rückfall kommt.

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:

- 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.

##### 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), Wachstumskennzahl (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 beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall – also bei frühem Brustkrebs – herangezogen werden, um anhand einer genetischen Analyse der Tumorzellen mehr Informationen darüber zu erhalten, wie hoch Ihr Rückfallrisiko ist. Eine zusätzliche Gewebeentnahme ist nicht notwendig; der Biomarker-Test kann aus Gewebe erfolgen, das Ihnen bereits entnommen wurde.

Sorgt der Biomarker-Test für eine klare Empfehlung?

Die Ergebnisse des Tests liefern ergänzende Informationen, die zu einer fundierten Empfehlung führen können. 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.“

II. Der G-BA setzt die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten fort. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann gegebenenfalls das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) beauftragen.

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **A-2 Methoden Krankenhausbehandlung**

### **A-2.1 Rechtsgrundlage**

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ein entsprechender Antrag kann gemäß 2. Kapitel § 9a der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) vom Antragsteller oder einer Antragstellerin ohne Begründung zurückgenommen werden. Aufgrund der Tatsache, dass der Gesetzgeber mit dem Antragsrecht den antragsberechtigten Organisationen eine Einschätzungsprärogative zur Erforderlichkeit eines Methodenbewertungsverfahrens einräumt, ist diese auch bei einer Antragsrücknahme unabhängig von der jeweiligen Begründung zuzugestehen. Soweit das Bewertungsverfahren noch nicht durch eine Veröffentlichung gemäß 2. Kap. § 6 Absatz 1 VerfO eröffnet wurde, endet mit der Rücknahme des Antrags das Bewertungsverfahren; andernfalls beschließt das Plenum über die Einstellung der Methodenbewertung. Zudem kann ein Bewertungsverfahren nach 2. Kap. § 9a Absatz 2 VerfO auch ohne Rücknahme eines Antrags durch das Plenum eingestellt werden, wenn aus rechtlichen, methodischen oder medizinischen Gründen kein Bedarf einer Regelung besteht. Der Einstellungsbeschluss ist mit seiner Begründung im Internet zu veröffentlichen.

### **A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung**

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-SV die Bewertung der uPA und PAI-1 ELISA-Tests und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 die Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom sowohl gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 als auch gemäß § 137c Absatz 1 SGB V.

Beide Beratungsanträge wurden im Jahr 2011 bzw. 2013 mit Beschluss des G-BA angenommen und nachfolgend eine Bewertung der Methoden durch das IQWiG beauftragt. Der G-BA beschloss in seiner Sitzung am 17. April 2014, dass 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) aktualisiert in den Bericht zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom (Auftrag D14-01) einbezogen werden sollen.

Infolge von ersten G-BA-Beratungen wurden zunächst sowohl Beschlussentwürfe für die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung als auch für die Richtlinie Vertragsärztliche Versorgung in ein erstes Stellungnahmeverfahren nach § 92 SGB V gegeben.

Mit Schreiben vom 14.12.2018 und 15.02.2019 hat der Antragsteller nun seine Anträge nach § 137c SGB V auf Überprüfung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom zurückgezogen und um Einstellung der diesbezüglichen Beratungen gebeten, da er mit der Weiterverfolgung der Beratungen keinen erforderlichen Beitrag zur Ausgestaltung des Leistungskatalogs sieht.

Für den G-BA geht zudem aus den bisherigen Beratungen keine Notwendigkeit für den Erlass einer Richtlinie nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V hervor.

## A-2.3 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 Wissenstandes 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
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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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
27.11.2015	UA MB	Überführung 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	Auftragungsgemäße 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) gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
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
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung– 1. Stellungnahmeverfahren</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) gemäß § 135 SGB V
14.02.2019	UA MB	<i>Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren</i>
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragssteller
23.05.2019	UA MB	Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum

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

#### A-2.4 Fazit

Der G-BA stellt das Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V für die Methode der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß 2. Kap. § 9a Abs. 1 Satz 2 Alternative 2 VerfO ein.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Das Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V bleibt von dieser Einstellung unberührt.

#### A-2.5 Beschluss

##### **Beschluss**

##### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:**

##### **Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 folgenden Beschluss gefasst:

Die Beratungen zur Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom werden eingestellt. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **A-3 Methoden Vertragsärztliche Versorgung (Weiterberatung nach Beschlussfassung 2019)**

### **A-3.1 Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Fünftes Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Personen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische oder diagnostische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse 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.

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 hat der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests<sup>17</sup> und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests<sup>18</sup> zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beantragt.

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 Breast Recurrence Score®*. Gleichzeitig hat der G-BA beschlossen, die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten fortzusetzen und dem Unterausschuss Methodenbewertung die Möglichkeit eingeräumt, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V zu beauftragen.

### **A-3.2 Eckpunkte der Entscheidung**

#### **A-3.2.1 Hintergrund**

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO hat 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 anerkannt und hatte keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstanden. Diese Vorgehensweise wurde daher mit Beschluss vom 20. Juni 2019 in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen, der am 23. August 2019 in Kraft trat.

Der Nutznachweis biomarkerbasierter Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des *Oncotype DX®* basierte auf prospektiv erhobenen Ergebnissen einer randomisiert-kontrollierten Studie. Zu den anderen Testverfahren, die ebenfalls Gegenstand des Antrags auf Bewertung der biomarkerbasierten Tests waren, lagen keine Studien vergleichbarer Evidenzstufe vor. Daher sah der G-BA hier eine eingehendere Prüfung der Evidenzlage als erforderlich an. Der G-BA hat daher die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fortgesetzt (vgl. Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Juni 2019, [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)). Hierbei hat der G-BA auch

---

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

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

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 eingeschätzt und gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abgewogen.

### **A-3.2.2 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Rapid Report vom 26.02.2020**

Beim Rapid Report D19-01 Version 1.1 handelte es sich um eine Aktualisierung zu den Berichten D14-01 und D18-01 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Anders als bei der Nutzenbewertung D14-01 war diese Aktualisierung begrenzt auf die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Gemäß Auftrag des G-BA erfolgte keine Auswertung im Sinne einer Nutzenbewertung, sondern es wurde eine deskriptive Darstellung der identifizierten Evidenz zu einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarker-unabhängigen Entscheidungsstrategie jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten vorgenommen. Hierbei wurden die biomarkerbasierten Tests uPa/PAI-1 (Femtele), Oncotype DX, EndoPredict / EPclin<sup>19</sup>, MammaPrint, Breast Cancer Index, Prosigna, IHC4 Test, sowie die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und rezidivfreies Überleben jeweils über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren berücksichtigt.

Bezüglich der Bewertung auf Basis von RCTs konnte in Ergänzung zum bereits aus den vorangegangenen IQWiG-Berichten bekannten Studienpool eine zusätzliche relevante Publikation identifiziert werden. Hierbei handelte es sich um eine weitere Publikation zur TAILORx-Studie zum Test Oncotype DX, aus der im Bericht D18-01 ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie abgeleitet werden konnte. Auf Basis der aktuellen Publikation wurde geprüft, ob die damals getroffenen, Annahmen zum krankheitsfreien Überleben durch die publizierten Daten unterstützt werden. Zusammenfassend ergab sich auf Basis der neu publizierten Ergebnisse kein Grund, das Fazit der Nutzenbewertung im Bericht D18-01 infrage zu stellen.

Es wurden insgesamt 7 Konkordanzstudien eingeschlossen, in denen die Übereinstimmung der Zuordnung von Patientinnen zu den verschiedenen Risikogruppen zwischen Oncotype DX und anderen Tests untersucht wurde. Es lagen Ergebnisse vor zu den biomarkerbasierten Tests Breast Cancer Index (2 Studien), EndoPredict (2 Studien), EPclin (1 Studie), IHC4 Test (1 Studie), MammaPrint (2 Studien) und Prosigna (4 Studien). Wenn der Oncotype DX, der als 3-stufiger Test die Patientinnen 3 Risikokategorien zuteilt, hinsichtlich der Markerausprägung mit einem 2-stufigen Test verglichen wurde, wurden die Patientinnen mit niedrigem und mittlerem Risikogruppe als der niedrigen Oncotype DX-Risikokategorie zugeordnet betrachtet. Somit galten *Oncotype DX Recurrence Score*® Werte zwischen 0 und 31 als „testnegativ“. Die Übereinstimmung zwischen der Zuordnung von Patientinnen durch den Oncotype DX und der Zuordnung durch andere Tests lag zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint). Allerdings wurde in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien der Referenztest Oncotype DX hinsichtlich der verwendeten Schwellenwerte so eingesetzt wie in der TAILORx-Studie. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. Nur in diesem Fall ließe sich auf diesem Weg die Nutzensaussage zur Vorgehensweise des Oncotype DX auf weitere Tests übertragen, da der Nutzen für diese Vorgehensweise in der Nutzenbewertung des IQWiG (D18-01) auf Basis dieser Studie festgestellt wurde.

---

<sup>19</sup> Der EPclin Score basiert auf dem Biomarkertest EndoPredict und bezieht zusätzlich klinisch-pathologische Parameter (Tumorgröße und Lymphknotenstatus) ein.

Zudem ergab der IQWiG-Bericht D18-01, dass Patientinnen über 50 Jahre (oder postmenopausal) bei einem *Oncotype DX Recurrence Score*<sup>®</sup> Wert von 0 bis 26 erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten, während dies für Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausal) nur für einen Wert von 0 bis 10 gilt. Denn in der TailorX-Studie zeigte sich für diese Patientinnen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der randomisierten Gruppe der Patientinnen mit *Oncotype DX Recurrence Score*<sup>®</sup> Werten von 11 bis 25 ein Vorteil der chemoendokrinen Therapie. Vor dem Hintergrund dieses Ergebnisses, dass bei der Verwendung des Tests zwei unterschiedliche Cut-offs für die Entscheidung für den Verzicht auf eine Chemotherapie verwendet werden sollten, wäre somit zusätzlich eine Differenzierung zwischen Patientinnen über 50 und Patientinnen unter 50 Jahren erforderlich gewesen, um die Konkordanz mit anderen Tests sinnvoll prüfen zu können.

Insgesamt wurden 12 (übergeordnete) Prognosestudien in die Bewertung eingeschlossen. Als übergeordnete Studie wurde jeweils die Publikation gewählt, die in diesem Bericht die Hauptdatenquelle für eine bestimmte Kombination aus Probenherkunft und untersuchtem Test darstellt. Entscheidend war dabei, dass diese eine möglichst große (relevante) Population und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit verwertbar untersucht hat und ggf. eine Auswertung in Form einer Stratifizierung der Ergebnisse nach Nodalstatus vorlag. Eingeordnet wurden darunter alle anderen Untersuchungen / Publikationen, die gleiche Tests an zumindest einem Teil der entsprechenden Proben untersucht haben. Bei den eingeschlossenen Prognosestudien handelte es sich um retrospektive Auswertungen prospektiv geplanter Studien (teilweise RCTs) oder populationsbasierter Kohorten oder Datenbanken. Die zugrundeliegenden RCTs hatten hierbei nicht das primäre Ziel, den Nutzen eines biomarkerbasierten Tests nachzuweisen. Vielmehr wurden 2 Therapien miteinander verglichen (Chemotherapie versus endokrine Therapie, endokrine Therapie versus Placebo, oder ein Vergleich von 2 endokrinen Therapien untereinander) ohne Bestimmung der Ausprägung eines Biomarkers zum Zeitpunkt der Durchführung des ursprünglichen RCTs. Die im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Prognosestudien berichteten Daten aus den ausschließlich mit endokriner Therapie behandelten Studienarmen. Dabei wurden zu einem späteren Zeitpunkt unter Verwendung eines biomarkerbasierten Tests Sekundäranalysen von archiviertem Gewebematerial aus Tumorbanken der ursprünglichen RCTs durchgeführt.

Teilweise waren mehrere Publikationen zu einer Studie verfügbar und teilweise wurden in einer Studie mehrere biomarkerbasierte Testverfahren untersucht. Für den Biomarkertest *Oncotype DX* waren verwertbare Ergebnisse aus 6 Studien vorhanden. Der Biomarkertest *Prosigna* wurde in 4 Studien untersucht. Ergebnisse zu den Biomarkertests *EndoPredict* und *EPclin* lagen jeweils aus 3 bzw. 2 Studien vor. Die Biomarkertests *Breast Cancer Index*, *IHC4* und *MammaPrint* wurden jeweils in 1 Studie untersucht. Zum Biomarkertest *uPA/PAI-1* wurden keine Studien identifiziert. Die meisten Studien berichten verwertbare Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und fernrezidivfreies Überleben. In nur 2 Studien, die beide den Test *Oncotype DX* untersuchten<sup>20</sup>, waren Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben und in 1 Studie zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben<sup>21</sup> vorhanden und verwertbar.

Die zur Einschätzung einer Aussagesicherheit notwendige qualitative Ergebnissicherheit wurde anhand des Kriteriums „Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen“ bestimmt. In 7 Prognosestudien wurden weniger als 70 % der Patientinnen in der Analyse berücksichtigt; sie wiesen somit laut IQWiG eine geringe Ergebnissicherheit auf. In 2 Studien wurden zwischen 70 % und 90 % der Patientinnen in der Analyse berücksichtigt (mäßige Ergebnissicherheit), und die 4 Studien mit einem Berücksichtigungsanteil von 90 % bis 100 % haben somit gemäß IQWiG eine hohe Ergebnissicherheit.

Das Ziel der biomarkerbasierten Tests ist einerseits, eine relevante Anzahl von Patientinnen zu identifizieren, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass sie auf eine Chemo-

---

<sup>20</sup> Sparano 2018 und Ueno 2019

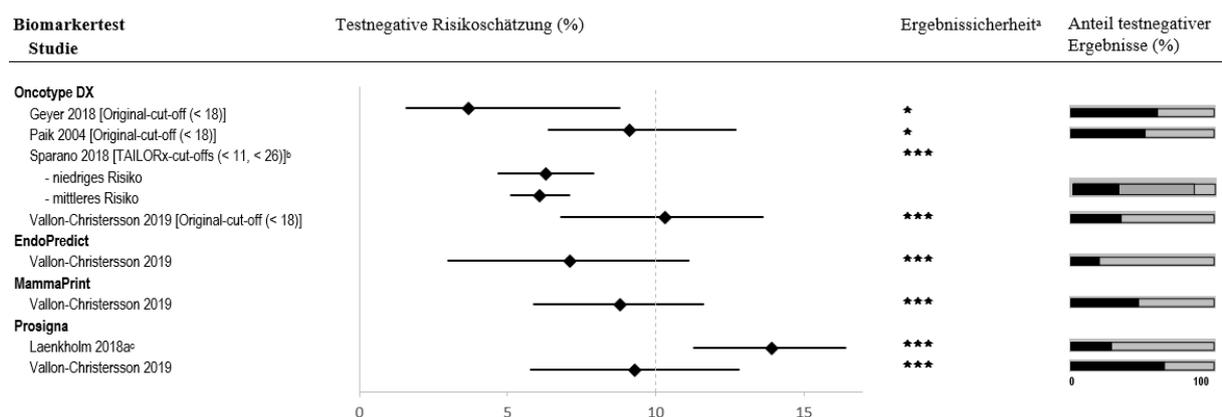
<sup>21</sup> Ohnstad 2017 Die Studie untersuchte den Test *Prosigna*. Zu den anderen Tests liegen zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben keine Daten vor.

therapie verzichten können. In der Methodik des IQWiG-Abschlussberichts D14-01 wurde dieser Anteil auf mindestens 15 % festgelegt. Andererseits sollte das Risiko der Patientinnen in dieser Niedrigrisikogruppe bei Verzicht auf eine Chemotherapie im Verlauf von 5 bis 10 Jahren ein Rezidiv zu erleiden, tatsächlich hinreichend niedrig sein. In der Methodik des Abschlussberichts D14-01 legte das IQWiG hierfür einen Wert unter 5 % fest.

Der Anteil der Patientinnen, die die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, betrug je nach Studie und Biomarkertest zwischen 19 % und 86 % und lag somit für alle Tests über dem geforderten Mindestwert.

Zum krankheitsfreien Überleben lagen nur für den Oncotype DX Daten vor, sodass keine Gegenüberstellung mit einem anderen Test möglich war. Zum brustkrebspezifischen Überleben lagen nur für den Test Prosigna Daten vor, so dass ebenfalls keine Gegenüberstellung mit einem anderen Test möglich war.

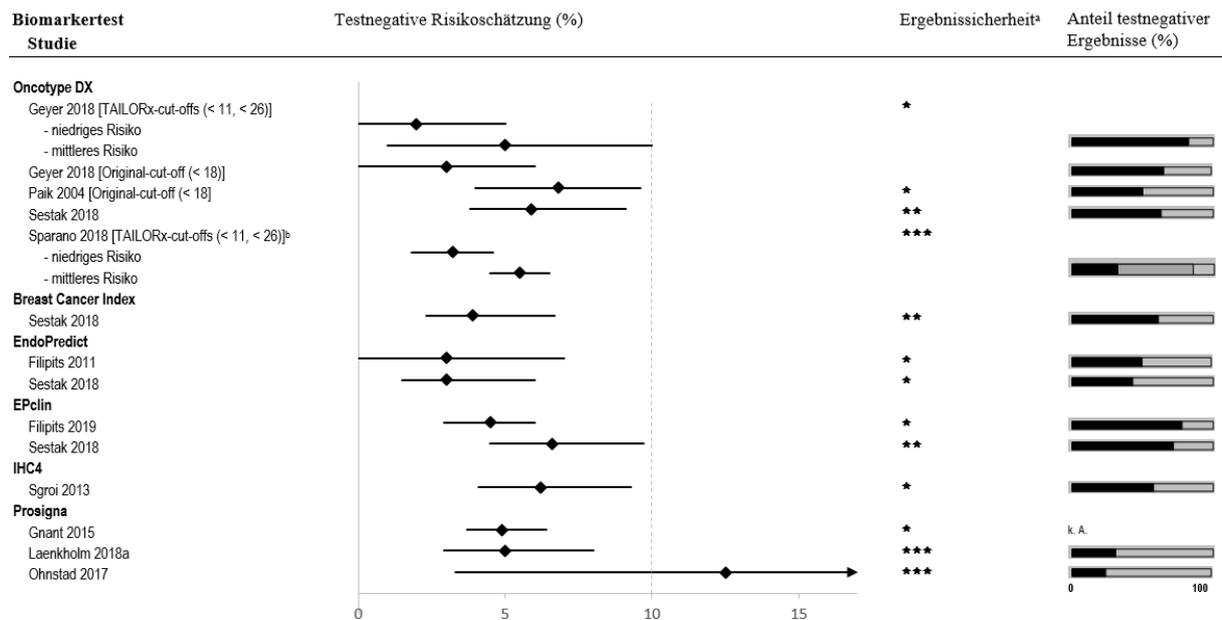
Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle untersuchten Tests (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. So betrug für die Gesamtmortalität bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten bei einer Dauer der Nachbeobachtung zwischen 5 und 10 Jahren die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers in vier Prognosestudien zum Test Oncotype DX 7 %, 9 %, 13 %, und 14 %. Beim Test EndoPredict betrug diese 11 %, bei MammaPrint 12 % und bei Prosigna 13 %, vgl. folgende Abbildung (im Rapid Report Tabelle 27, S. 58 und Abb. 3, S. 59).



- a: ★ gering, entspricht Berücksichtigungsanteil < 70 %
- ★★ mäßig, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 70 % bis < 90 %
- ★★★ hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 90 %
- b: Der schwarze Anteil des Balkens entspricht den Patientinnen mit niedrigem Risiko. Die Summe aus dem schwarzen und dem grauen Anteil entspricht allen Patientinnen, die durch das Testergebnis mittels der TAILORx-Cut-offs als testnegativ betrachtet werden, das bedeutet sowohl Patientinnen mit niedrigem als auch mittlerem Risiko.
- c: Diese Angaben beziehen sich auf Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.

Ebenso lag das Risiko eines Fernrezidivs bei allen Tests überwiegend in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. Bei einer Dauer der Nachbeobachtung zwischen 8 und 10 Jahren lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten in vier Prognosestudien zum Test Oncotype DX bei 6 %, 7 %, 9 % und 10 %. Beim Test Breast Cancer Index betrug diese 7 %, bei EndoPredict 6 % und 7 %, bei EPclin 6 % und 10 %, beim IHC4 Test 9 % und bei Prosigna 6 %, 8 % und 41 %<sup>22</sup>, vgl. folgende Abbildung (im Rapid Report Tabelle 29, S. 61 und Abb. 4, S. 63)

<sup>22</sup>Hierbei handelt es sich um Ergebnisse der Studie Ohnstad 2017, in der Daten von zwischen 1995 und 1998 in die Oslo1 Studie eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet wurden. Damals erfolgte gemäß nationaler Empfehlungen für Tumoren pT1pN0 und pT2pN0 G1 keinerlei adjuvante Therapie, auch nicht bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Die Auswertung bezieht sich auf die Subgruppe von 69 Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden. 16 davon hatten gemäß Testergebnis ein niedriges Risiko.



- a: \* gering, entspricht Berücksichtigungsanteil < 70 %  
 \*\* mäßig, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 70 % – < 90 %  
 \*\*\* hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 90 %  
 b: Der schwarze Anteil des Balkens entspricht den Patientinnen mit niedrigem Risiko. Die Summe aus dem schwarzen und dem grauen Anteil entspricht allen Patientinnen, die durch das Testergebnis mittels der TAILORx-Cut-offs als testnegativ betrachtet werden, das bedeutet sowohl Patientinnen mit niedrigem als auch mittlerem Risiko.

Für den Endpunkt brustkrebspezifisches Überleben lagen nur Daten für den Test Prosigna vor. Nach 15 Jahren betrug die brustkrebspezifische Mortalität 7 %; ein Konfidenzintervall des Kaplan-Meier-Schätzers wurde nicht angegeben.

Bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten waren die entsprechenden Ergebnisse zur Gesamtmortalität (obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers) aus einer Prognosestudie bei Oncotype DX 15 %, EndoPredict 11 %, MammaPrint 12 % und Prosigna 8 %. Die Ergebnisse zu Fernrezidiven aus insgesamt fünf Prognosestudien betragen bei Oncotype DX 30 %, Breast Cancer Index 25 %, EndoPredict 25 % und 32 %, Epclin 8 % und 21 % sowie Prosigna 23 % und 6 %.

### A-3.2.3 Bewertung durch den G-BA

Der G-BA hat Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom festgestellt und zunächst nur eine Spezifizierung der Methode in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt. Die Feststellung des Nutzens der Methode beruhte auf der Auswertung der Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten TAILORx-Studie durch das IQWiG im Rahmen des Addendums D18-01. Die Entscheidung bezog sich zunächst nur auf die in der TAILORx-Studie verwendete Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*®. Unklar war, inwiefern sich die für diese in den geltenden notwendigen Anforderungen festgelegte Spezifikation der Methode getroffene Nutzenfeststellung auf weitere im Antrag des GKV-SV genannte Vorgehensweisen übertragen ließe oder eine Erweiterung der Spezifikation um weitere antragsgegenständliche Vorgehensweisen auch allein auf Prognosestudien gestützt werden könnte, da nunmehr ein randomisiert-kontrollierter Vergleich vorlag, der den patientenrelevanten Nutzen des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts biomarkerbasierter Tests beim primären Mammakarzinom in der Praxis anhand einer konkreten Spezifikation nachgewiesen hat.

Für diese Feststellung sollte entweder für jede Vorgehensweise eine eigene randomisiert-kontrollierte Studie vorliegen, die einen Vorteil des Tests zeigt oder – da nun eine mittels eines randomisiert-kontrollierten Vergleichs geprüfte Vorgehensweise bekannt ist, die grundsätzlich als Referenztest dienen kann, - in Konkordanzstudien gezeigt werden, dass weitere Tests die Einteilung in Risikogruppen genauso

vornehmen wie der Referenztest. Darüber hinaus kann auch mittels Prognosestudien festgestellt werden, ob bei Patientinnen, die von einem Test in die Niedrigrisikogruppe eingestuft werden und keine Chemotherapie erhalten haben, somit deren Nachteile vermeiden konnten, das Risiko für Rezidive und Mortalität angemessen niedrig ist.

Für die Nutzenfeststellung für weitere Vorgehensweisen ist es somit nicht zwingend notwendig, jeweils erneut einen randomisiert-kontrollierten Vergleichs heranzuziehen. Da bereits eine randomisiert-kontrollierte Studie zu einer Spezifizierung der Methode vorliegt, hat der G-BA auch geprüft, ob andere Spezifizierungen geeignet sind, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Da die Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® in einer randomisiert-kontrollierten Studie einen Nutzen gezeigt hat, können die Ergebnisse dieser Vorgehensweise in Prognosestudien als Maßstab dienen für zu erreichende Ergebnisse anderer Tests in solchen Studien. Prognosestudien können daher herangezogen werden, um zu zeigen, dass die verschiedenen biomarkerbasierten Tests hinreichend vergleichbare Ergebnisse liefern und somit über eine mit dem *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® vergleichbare prognostische Aussagekraft verfügen.

Angesichts der in der Bewertung der randomisiert-kontrollierten TAILORx-Studie gewonnenen Erkenntnisse war daher ein Ziel der Fortsetzung der Beratungen durch den G-BA auch die erneute Einschätzung dieser Erkenntnisse in Relation zu den Prognosestudien unter Anwendung des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*®. Unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden aktuellen Evidenz wurden diese gegen die Erkenntnislage zu den anderen biomarkerbasierten Tests abgewogen.

Die Recherche, Darstellung und Bewertung der aktuellen Evidenz durch das IQWiG im Rapid Report ergaben keine neuen Erkenntnisse auf Basis randomisiert-kontrollierter Studien zu den anderen im Antrag des GKV-SV genannten Vorgehensweisen oder anderen Anwendungsgebieten der Methode. Die in der erneuten Recherche vom IQWiG identifizierte weitere Publikation zur TAILORx-Studie lieferte keinen Anhalt, für einen Widerspruch bezüglich der geltenden Feststellung zum Nutzen der Vorgehensweise des Oncotype. Vielmehr konnten damals getroffene Annahmen des IQWiG bestätigt werden.

Die gefundenen Konkordanzstudien waren nicht geeignet, um die Nutzaussage zu übertragen. Hierfür hätte ein Index-Biomarker eine Teilpopulation identifizieren müssen, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker, dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist, identifiziert. Allerdings wurde der Referenztest in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt, was erforderlich gewesen wäre, um zu prüfen, ob die Risikoklassifizierungen der anderen biomarkerbasierten Tests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. Nur dann hätte sich gemäß IQWiG die Nutzaussage des IQWiG zum Oncotype DX auf weitere Tests übertragen lassen. Der G-BA schließt sich dieser Einschätzung an.

Bereits im Abschlussbericht D14-01 hat das IQWiG Prognosestudien für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ziel war es, zu untersuchen, 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. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie deren Nachteile vermieden werden können, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen. Das IQWiG knüpfte diese Feststellung zum einen daran, dass der Test bei einem relevanten Anteil der Patientinnen (mindestens 15 %) ein niedriges Risiko feststelle (testnegative Ergebnisse), zum anderen sollte die Vorhersage des Rezidivrisikos mit großer Wahrscheinlichkeit unter 5 % liegen. Gemäß Methodik des Berichts stellten hierbei nicht nur Fernrezidive, sondern jegliches Rezidiv, das als behandlungsbedürftig eingestuft wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Die fünf im Abschlussbericht D14-01 eingeschlossenen Prognosestudien wurden jedoch aufgrund des hohen Anteils von in den Studien nicht berücksichtigten Patientinnen (jeweils weniger als 70 %) für die Nutzenbewertung des IQWiG nicht herangezogen. Zudem hatte keine der Prognosestudien den eigentlich interessierenden Endpunkt inkl. aller Rezidive, d. h. krank-

heitsfreies Überleben, ausgewertet. Dieser erfasst auch folgende im (fern)rezidivfreien Überleben nicht enthaltenen Ereignisse: Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs.

Im Juni 2019 hat der G-BA auf Basis der Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten TAILORx-Studie und deren Auswertung durch das IQWiG im Rahmen des Addendums D18-01 den Nutzen für die Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom feststellen können. Die Entscheidung bezog sich zunächst nur auf die in der TAILORx-Studie verwendete Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*®, und es war unklar, ob weitere im Antrag des GKV-SV genannte Vorgehensweisen geeignet sind, vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

Die Ergebnisse aus Prognosestudien zur bereits eingeführten Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® zieht der G-BA als Maßstab heran, um zu prüfen, ob diese in einer vergleichbaren Größenordnung liegen wie für weitere Tests. In der aktuellen Recherche konnte das IQWiG Prognosestudien mit mäßiger und hoher Ergebnissicherheit identifizieren. In diesen wurden jeweils > 70 % bzw. > 90 % der Patientinnen aus der zugrundeliegenden Studie, Datenbank oder Kohorte berücksichtigt. Aus diesen Studien liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, brustkrebsspezifischen Überleben sowie fernrezidivfreien Überleben vor. Der Anteil testnegativer Ergebnisse erreicht bei allen Studien einen als relevant zu bewertenden Anteil, d. h. über 15 %, variiert aber stark je nach Studie und Biomarkertest (19 % bis 86 %). Dass der Anteil der Patientinnen, den die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, zwischen den Studien und angewendeten Tests nicht identisch ist, ist jedoch u. a. durch die Zusammensetzung der verschiedenen Studienkollektive sowohl aus kontrollierten klinischen Studien, als auch aus bevölkerungsweiten Krebsregistern und durch die für den Oncotype DX verwendeten unterschiedlichen Grenzwerte erklärbar.

Zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität) lagen Ergebnisse aus drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor. Jedoch bezogen sich die Angaben aus der Studie Laenkholm 2018a auf Patientinnen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten. Ein Vergleich der Ergebnisse des in dieser Studie verwendeten Tests mit denen der bereits eingeführten Spezifizierung der Methode war nicht sinnvoll möglich, da keine separate Auswertung der Ergebnisse für die Patientinnen ohne befallene Lymphknoten erfolgte. Die in diesem Kontext als Prognosestudie betrachtete Untersuchung Sparano 2018 eignete sich nur bedingt für einen Vergleich mit anderen Tests, da in dieser Studie allein der *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® untersucht wurde. Somit war für den Vergleich zum Endpunkt Gesamtmortalität v. a. die 2019 publizierte Studie Vallon-Christersson<sup>23</sup> relevant, da diese eine hohe Ergebnissicherheit aufwies (100 % der eingeschlossenen Patientinnen wurden in der Auswertung berücksichtigt) und – neben der bereits eingeführten – weitere Vorgehensweisen berücksichtigte. Das Ziel dieser Studie war die prognostische Untersuchung unterschiedlicher Biomarkertests (u. a. Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna) in einer populationsbasierten Kohorte. Der Vergleich fand somit innerhalb eines gemeinsamen Studienkollektivs statt, wodurch die Problematik heterogener Populationen mit unterschiedlichen Basalrisiken ausgeschlossen werden konnte.

Im Rahmen der Sweden Cancerome Analysis Network – Breast (SCAN-B) Initiative wurden im Zeitraum von 2010 bis 2015 4221 Patientinnen eingeschlossen. Die anschließende Behandlung umfasste im Wesentlichen eine endokrine und/oder eine Chemotherapie sowie eine zielgerichtete HER2-Therapie. Bei der für den Rapid Report des IQWiG relevanten Teilpopulation handelte es sich um 1536 im Median 65 Jahre alte Patientinnen mit Östrogenrezeptorpositiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs mit (28 %) und ohne (72 %) Lymphknotenbefall, die ausschließlich endokrin behandelt wurden. Der relevante Endpunkt war das Gesamtüberleben nach mindestens 5 Jahren.

---

<sup>23</sup> Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A et al. Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12184.

Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle Tests, auf die sich die Bewertung des G-BA bezieht und die in dieser Studie untersucht wurden (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. So betrug für die Gesamtmortalität bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten bei einer Dauer der Nachbeobachtung zwischen 5 und 10 Jahren die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers in dieser Studie zum Test Oncotype DX 14 %. Beim Test EndoPredict betrug diese 11 %, bei MammaPrint 12 % und bei Prosigna 13 %, vgl. Tabelle 27 im Rapid Report.

Zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben wurden in der aktuellen Recherche nur Ergebnisse zu der bereits eingeführten Vorgehensweise identifiziert (vgl. Tabelle 28 im Rapid Report). Ein Vergleich mit weiteren Vorgehensweisen war auf dieser Grundlage nicht möglich.

Ergänzend wurden Ergebnisse aus Prognosestudien mit mäßiger<sup>24</sup> oder hoher<sup>25</sup> Ergebnissicherheit zum Endpunkt fernrezidivfreies Überleben betrachtet. In den 2017 und 2018 publizierten Studien wurden 70 %, 95 % und 98 % der eingeschlossenen Patientinnen in der Auswertung berücksichtigt und – neben der bereits eingeführten Vorgehensweise – weitere biomarkerbasierte Tests untersucht, zu denen auch Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität vorlagen. Das Risiko eines Fernrezidivs lag bei diesen Tests überwiegend in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. Bei einer Dauer der Nachbeobachtung von 8 bis 10 Jahren lag die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten in zwei Prognosestudien zum Test Oncotype DX bei 7 % und 9 %. Die Studie Sestak 2018 ermöglichte einen direkten Vergleich in einem gemeinsamen Studienkollektiv zum Test EPclin. Dieser basiert auf dem Biomarkertest EndoPredict und bezieht zusätzlich klinisch-pathologische Parameter (Tumorgröße und Lymphknotenstatus) ein. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls betrug in dieser Studie für den Test Oncotype DX 9 % und für den Test EPclin 10 %. In zwei Prognosestudien zum Test Prosigna betrug diese 8 % und 41 % (vgl. Tabelle 29 im Rapid Report). Letzterer Wert stammt aus der 2017 publizierten Studie Ohnstad, in der Daten von zwischen 1995 und 1998 in die Oslo1 Studie eingeschlossenen Patientinnen ausgewertet wurden. Nach den damals gültigen nationalen Empfehlungen erfolgte für Tumoren pT1pN0 und pT2pN0 G1 keinerlei adjuvante Therapie, auch nicht bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Aus der Subgruppe von 69 Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt wurden und zu denen Daten zum fernrezidivfreien Überleben vorlagen, waren lediglich 16 in der Niedrigrisikogruppe. Hierdurch lässt sich die Größe des durch eigene Berechnung des IQWiG ermittelten Konfidenzintervalls des Kaplan-Meier-Schätzers erklären. Die Daten zum brustkrebsspezifischen Überleben stammen aus derselben Studie. Nach 15 Jahren betrug die brustkrebsspezifische Mortalität 7 %; ein Konfidenzintervall des Kaplan-Meier-Schätzers wurde vom IQWiG nicht berechnet. Diese Studie wurde wegen mangelnder Aussagekraft aufgrund der sehr kleinen Population und eingeschränkter Vergleichbarkeit im Therapieregime in der Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

Insgesamt zeigt die Recherche, Darstellung und Bewertung der aktuellen Evidenz durch das IQWiG im Rapid Report D19-01 auf der Grundlage von Prognosestudien eine vergleichbare prognostische Aussagekraft weiterer im Antrag des GKV-SV genannter biomarkerbasierter Tests im Vergleich zu der bereits eingeführten Vorgehensweise. So liegen Ergebnisse aus Studien mit hoher Ergebnissicherheit für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen für die Tests EndoPredict, MammaPrint und Prosigna vor, die in der gleichen Größenordnung liegen wie beim Oncotype DX.

Somit geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen von der Nutzung einer dieser genannten Vorgehensweisen größenordnungsmäßig hinsichtlich des Gesamtüberlebens vergleichbar profitieren wie von der Nutzung der bereits eingeführten Vorgehensweise der Methode bio-

---

24 Sestak 2018

25 Laenkholm 2018a, Ohnstad 2017

markerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom. Alle im Antrag des GKV-SV aufgeführten Tests, auf die sich diese Aussage nicht bezieht, können nicht positiv bewertet werden und fallen daher aus der weiteren Darstellung heraus.

Dies erlaubt den Schluss, dass die Spezifizierungen der Methode EndoPredict, MammaPrint und Prosigna in gleicher Weise wie die bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Spezifizierung geeignet sind, Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodalnegativen Mammakarzinom mit niedriger Gesamt mortalität zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.

Die eingehende Prüfung des aktuellen Stands der Erkenntnisse hat somit ergeben, dass die in Prognosestudien mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit untersuchte Vorhersagemöglichkeit bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben unter der Anwendung der Vorgehensweise des *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® und der Anwendung weiterer im Antrag des GKV-SV genannter Vorgehensweisen hinreichend vergleichbar ist. In Prognosestudien mit hoher Ergebnissicherheit konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben für andere Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie für die bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Spezifizierung. Die Ergebnisse für den ergänzend betrachteten Endpunkt fernrezidivfreies Überleben unterstützen dies. Die Kriterien für einen hinreichenden Beleg des Nutzens, werden als erfüllt betrachtet für die Vorgehensweisen EndoPredict, MammaPrint und Prosigna. Somit liegen die Voraussetzungen vor, um festzustellen, dass auch für diese Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom der Nutzen hinreichend belegt ist. Daher werden die Vorgehensweisen EndoPredict, MammaPrint und Prosigna zusätzlich zur bereits anerkannten Vorgehensweise *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen. In Anlage I der MVV-RL wird die Spezifizierung der Nummer 30 biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom ergänzt um die Vorgehensweisen *EndoPredict*®, *MammaPrint*® und *Prosigna*®.

Eine Ergänzung der anerkannten Indikation erfolgt nicht. Zu Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten liegen keine neuen Erkenntnisse aus RCTs vor, die für eine Anerkennung des Nutzens biomarkerbasierter Tests in diesem Anwendungsgebiet ausreichen.

#### **A-3.2.4 Schlussfolgerungen**

Im Ergebnis der Ergänzung des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ist eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung im Hinblick auf die Spezifizierung der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom erforderlich. In Anlage I („Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“) wird die Spezifizierung der Nummer 30 Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom geändert. Zusätzlich zur Vorgehensweise *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® werden die Vorgehensweisen *EndoPredict*®, *MammaPrint*® und *Prosigna*® ergänzt.

Eine Änderung der anerkannten Indikation erfolgt nicht; umfasst ist weiterhin der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nichtmetastasierten Mammakarzinom.

Wie bereits mit Beschluss zur Aufnahme der Methode in die vertragsärztliche Versorgung festgestellt, setzt die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests weiterhin 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.

#### **A-3.3 Würdigung der Stellungnahmen**

Sieben von zehn Stellungnahmen haben dem Beschlusssentwurf zur Aufnahme weiterer Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom uneingeschränkt zugestimmt.

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass nun auch zum Test Mammaprint positive Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Studie (MINDACT) vorliegen. Diese Daten sind ohne Vorliegen einer Vollpublikation nicht beurteilbar.

Zwei Stellungnahmen kritisierten das Heranziehen von Prognosestudien zur Anerkennung weiterer Tests. Von diesen erfüllte keine den vom IQWiG ermittelten Grenzwert. Zudem wiesen sie auf die fehlende Konkordanz der Tests zur bereits eingeführten Vorgehensweise hin. Eine dieser Stellungnahmen warnte vor einer Abkehr vom bislang praktizierten Verfahrensgrundsatz des G-BA, Entscheidungen auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu treffen.

Allerdings können gemäß der im Abschlussbericht von 2016 dargestellten Methodik des IQWiG auch Prognosestudien für den Nachweis des Nutzens herangezogen werden und entsprechen somit den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger unerwünschte Ereignisse auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen. Das vom IQWiG im Abschlussbericht von 2016 dargestellte Modell zur Ermittlung des Grenzwerts von 5 % für das Rezidivrisiko basierte auf stark vereinfachten Annahmen. Auch von der bereits anerkannten Vorgehensweise wird der Grenzwert sowohl in den ausgewerteten Prognosestudien, als auch im RCT nicht erreicht. Daher ist es vertretbar, hiervon im Rahmen der Bewertung weiterer Tests abzuweichen und die Ergebnisse der bereits eingeführten Vorgehensweise als Maßstab zur Beurteilung weiterer Tests heranzuziehen. Die vorliegenden Konkordanzstudien lassen aufgrund zahlreicher Mängel keinerlei Aussage zur Übertragung der Nutzensaussage zu und sprechen daher weder für noch gegen den Nutzen weiterer Tests.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Würdigung der Stellungnahmen keine Änderung am Beschlussentwurf.

Aufgrund der überwiegend positiven Rückmeldung der Stellungnehmer zu den Änderungsvorschlägen der Patientenvertretung hinsichtlich des Patientinnenmerkblatts werden diese aufgenommen und entsprechend einiger Vorschläge der Stellungnehmer angepasst (siehe Auswertungstabelle in der Zusammenfassenden Dokumentation, Abschnitt D-3.7).

### A-3.4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### A-3.5 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
24.11.2011	G-BA	Einleitung eines Beratungsverfahrens: Antrag zur Bewertung der Methode „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und uPAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Therapieplanung beim primären Mammakarzinom“ gem. § 135 Abs. 1 SGB V
26.04.2012	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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 § 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 Mammakarzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
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 Mammakarzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V
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)
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.04.2014		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom 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 Mammakarzinom (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	Auftragungsgemäße 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 1. 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 Mammakarzinom in einem Addendum
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 der mit einer Spezifikation als notwendige Anforderung spez. Methode)</i>
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragsteller
23.05.2019	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum

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
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
11.07.2019	G-BA	Beauftragung IQWiG: Recherche, Darstellung und Bewertung der Evidenz zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom
26.03.2020	UA MB	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Rapid-Reports D19-01 (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerFO
31.03.2020	AG	Aufnahme der Beratungen
25.06.2020	UA MB	Einleitung 3. Stellungnahmeverfahren
27.08.2020	UA MB	Anhörung 3. Stellungnahmeverfahren
15.10.2020	G-BA	Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
18.12.2020		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.01.2021		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
20.01.2021		Inkrafttreten

### A-3.6 Fazit

Zusammenfassend wird die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung im Hinblick auf die Spezifizierung der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom geändert. Zusätzlich zur Vorgehensweise *Oncotype DX Breast Recurrence Score®* werden die Vorgehensweisen *EndoPredict®*, *MammaPrint®* und *Prosigna®* in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

### A-3.7 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 19. Januar 2021 BAnz AT 19.01.2021 B1

## **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 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz Nr. 48 S. 1523), die durch die Bekanntmachung vom 18. Juni 2020 (BAnz AT 21.07.2020 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage I wird die Nummer 30 „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ wie folgt geändert:

1. In Abschnitt A wird § 2 wie folgt gefasst:

„§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen

(1) 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®, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.

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

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

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

2. Abschnitt B wird wie folgt gefasst:

„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:

- 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), Wachstumskennzahl (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 beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen

Brustkrebs 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.

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.'

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **A-4 Anhang**

### **A-4.1 Antrag auf Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ gemäß § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V**

Der Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **A-4.2 Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 137c und § 135 Absatz 1 SGB V**

Der Antrag auf Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

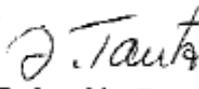
### **A-4.3 Rücknahme der Anträge vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013 durch den Antragsteller**

Die Rücknahme der Anträge auf Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V des GKV-SV ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **A-4.4 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 20.06.2019)**

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**A-4.5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (Beschluss vom 15.10.2020)**

 <b>Bundesministerium für Gesundheit</b>	
Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin	
<b>Gemeinsamer Bundesausschuss Gutenbergstraße 13 10587 Berlin</b>	<b>Dr. Josephine Tautz Ministerialrätin Leiterin des Referates 213 "Gemeinsamer Bundesausschuss, Strukturierte Behandlungsprogramme (DMP), Allgemeine medizinische Fragen in der GKV"</b>
	MAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
	TEL +49 (0)30 18 441-4514 FAX +49 (0)30 18 441-3788 E-MAIL 213@bmg.bund.de INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de
<b>vorab per Fax: 030 - 275838105</b>	<b>Berlin, 18. Dezember 2020</b> AZ 213 - 21432 - 33
<b>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 15. Oktober 2020 hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom</b>	
Sehr geehrte Damen und Herren,	
der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 15. Oktober 2020 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.	
Mit freundlichen Grüßen	
Im Auftrag	
 Dr. Josephine Tautz	
U-Bahn U 6: Oranienburger Tor S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße Straßenbahn M 1	

**A-4.6 Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung**

Die Beschlussunterlagen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

## **B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit**

### **B-1 Einleitung und Aufgabenstellung**

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 beantragte der GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) die Bewertung der biomarkerbasierten uPA und PAI-1 ELISA-Tests (siehe A-3.1) und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (siehe A-3.2) gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V.

Die 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 (zu den Konkretisierungen, siehe B-6.3).

Die Ergebnisse des Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ (zum Auftrag D13-02, siehe B-6.4) wurden aktualisiert in den Bericht zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (zum Auftrag D14-01, siehe B-6.5) 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.

Der G-BA kam im März 2018 zu dem Zwischenergebnis, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können. Aufgrund dieses Ergebnisses plante der G-BA die Beschlussfassung auszusetzen bis die erforderlichen Unterlagen innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist beschafft werden (vgl. 2. Kap. § 14 VerfO). Dazu sollte auch ein Beschluss zu Qualitätssicherungsmaßnahmen getroffen werden, zu denen eine Entscheidungshilfe gehört, deren Erstellung im IQWiG beauftragt wurde. Das Stellungnahmeverfahren wurde am 8. März 2018 zu diesem Beschlussvorhaben eingeleitet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde durch einen Stellungnehmer auf die Publikation einer aussetzungs begründenden Studie aufmerksam gemacht.

Diese Studie wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einem Addendum (zu D18-01, siehe B-6.8) ausgewertet. Der G-BA stimmt überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die Anwendung des biomarkerbasierten Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® zu Lasten der GKV zu empfehlen. Aufgrund dieser wesentlichen Beschlussänderung wurde ein zweites Stellungnahmeverfahren erforderlich.

Im Weiteren werden die sektorenübergreifende einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorenspezifische Bewertung der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dargestellt.

### **B-2 Medizinische Grundlagen**

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 Organ-systemen 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 reduzieren<sup>26</sup>.

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, Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Wachstumskenzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgöße, 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-negativ<sup>27</sup>) 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.

### **B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens**

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA den Nutzen für die „biomarkerbasierten 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 an.

### **B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit für die „biomarkerbasierten 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

---

26 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different poly-chemotherapy 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.

27 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

Breast Recurrence Score® als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen.

### **B-5 Zusammenfassung der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit**

Wie in Abschnitt A der Zusammenfassenden Dokumentation ausführlich dargestellt, sieht der G-BA in der Gesamtabwägung sowohl den Nutzen als auch die medizinische Notwendigkeit für die „biomarkerbasierten 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.

## B-6 Anhang

### B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA Test“ zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 14. Dezember 2012  
BAnz AT 14.12.2012 B3  
Seite 1 von 1

#### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß  
§ 135 Absatz 1 sowie § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Bewertung 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**

Vom 29. November 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 29. November 2012 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung 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“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Die Stellungnahmen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[Antigenexpressionslevel@g-ba.de](mailto:Antigenexpressionslevel@g-ba.de)

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mail-Adresse oder per Post an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung M-VL  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

Berlin, den 29. November 2012

Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende  
Deisler



**B-6.1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**B-6.1.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**

Die Übersicht der eingegangenen Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**B-6.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger zur Bewertung von biomarkierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom**



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Dienstag, 15. April 2014  
BANz AT 15.04.2014 B2  
Seite 1 von 1

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung  
gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung  
für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom**

**Vom 27. März 2014**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 19. Dezember 2013 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[Biomarkertest@g-ba.de](mailto:Biomarkertest@g-ba.de)

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1874/>

Berlin, den 27. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende  
Deisler

### **B-6.2.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-6.2.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**

Die Übersicht der eingegangenen Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-6.3 Beauftragungen des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes**

Die Beschlüsse und Konkretisierungen zur Beauftragung der unter B-6.4, B-6.5, B-6.7 und B-6.8 genannten IQWiG-Berichte sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-6.4 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation (Auftrag D13-02, Version 1.0, Stand: 22.08.2014) ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-6.5 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom (Auftrag D14-01, Version 1.0, Stand: 27.10.2016) ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-6.6 Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichtes des IQWiG**

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 27. Oktober 2016 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO genutzt.

### **B-6.7 Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01**

Die Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs (Addendum zum Auftrag D14-01) ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**B-6.8 Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01**

Das Addendum zum Abschlussbericht D14-01 ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

## **C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung**

### **C-1 Einleitung**

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe b VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 Buchstabe a VerfO wird auf Kapitel *B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit* verwiesen).

### **C-2 Sektorspezifische Bewertung der 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.

### **C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung**

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.

## **D Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-B A**

### **D-1 Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)**

#### **D-1.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

- 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 in seiner Sitzung am 8. März 2018 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-1.4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-1.4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der nach § 136 Abs. 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen (bei QS-Maßnahmen)

#### **D-1.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 8. März 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 9. März 2018 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

#### **D-1.3 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 Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

**D-1.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen****D-1.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Bundesärztekammer	06.04.2018	verzichtet auf mündliches Stellungnahmerecht
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)		
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	06.04.2018	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	20.06.2018	verfristet
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	13.06.2018	verfristet
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)		
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
von AWMF bestimmt		
DGf Radioonkologie (DEGRO) e.V.		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
keine ausgewählt		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
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 Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
<b>Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V</b>		
Sividon Diagnostics GmbH; Namensänderung: Myriad International GmbH	03.04.2018	
Agendia NV	06.04.2018	
Genomic Health Deutschland GmbH	05.04.2018	
NanoString Technologies Germany GmbH	06.04.2018	
<b>Zum Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 Absatz 3 SGB V</b>		
Verband der privaten Krankenversicherungen		

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Deutscher Pflegerat		

**D-1.5 Unterlagen des 1. Stellungnahmeverfahrens**

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**D-1.6 Schriftliche Stellungnahmen**

Die schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**D-1.7 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen**

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

**D-1.8 Mündliche Stellungnahmen**

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 12. Juli 2018 eingeladen.

**D-1.9 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten**

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](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 12. Juli 2018 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
Agendia N.V.	Dr. Sari Neijenhuis	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. med. Rachel Würstlein	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Marcus Schmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. med. Diana Lüftner	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. Ludwig Wilkens	nein	nein	ja	ja	nein	nein

Genomic Health Deutschland GmbH	Prof. Dr. Ulrike Nitz	nein	nein	ja	ja	nein	nein
	Erwin Morawski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
NanoString Technologies Germany GmbH	Dr. Uta Mellert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Arndt Hartmann	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Sividon Diagnostics GmbH	Raymond Francot	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	PD Dr. med. Ralf Kronenwett	ja	nein	nein	nein	ja	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?

### **D-1.10    Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

Das Wortprotokoll der Anhörung am 12. Juli 2018 ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

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

## **D-2 Zweites Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 19. Dezember 2018)**

### **D-2.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

- 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 in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-2.4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-2.4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

### **D-2.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 13. Dezember 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 19. Dezember 2018 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 6 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **D-2.3 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 Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

**D-2.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen****D-2.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Bundesärztekammer	30.01.2019	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Akademie für Ethik in der Medizin e.V. (AEM)		
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	29.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	23.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	30.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	29.01.2019	
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)		
Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)		
Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V.		
Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien (INSTAND) e.V.		
von AWMF bestimmt		
keine ausgewählt		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V.	26.01.2019	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 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)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
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 Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	30.01.2019	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Sividon Diagnostics GmbH; Namensänderung: Myriad International GmbH	29.01.2019	
Agendia NV	29.01.2019	
Genomic Health Deutschland GmbH	30.01.2019	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
NanoString Technologies Germany GmbH	30.01.2019	

### D-2.5 Unterlagen des 2. Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des 2. Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### D-2.6 Schriftliche Stellungnahmen

Die schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

**D-2.7 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-1.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen****D-2.7.1 Änderungen der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)****D-2.7.1.1 Allgemeine Hinweise**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	GfH	<i>Text aus Anschreiben:</i>  Wir haben uns die umfangreichen Unterlagen angesehen und kommen zu der Einschätzung, dass die Änderung der Richtlinie "Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom" angesichts der neuen Datenlage nur zu begrüßen ist.		Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein
2.	AGD	Wir bestätigen, dass es von klinischer Seite als notwendig erachtet wird, dass Prädiktionstests als Kasernenleistung zur Verfügung stehen, weil viele Patientinnen aktuell übertherapiert werden.		Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein
3.	AGD	Momentan ist Oncotype DX zu favorisieren.	a) zurzeit wissenschaftlich mit der größten Datenbasis begründet (TAILORx-Studie) b) greift auf formalinfixiertes paraffin-eingebettetes (FFPE)-Gewebe zurück (logistisch am besten geeignet)	Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein
4.	AGD	Die "Methode" des Oncotype DX-Tests könnte zu einer Monopolstellung der Firma Molecular Health	Die Ergebnisse eines Genexpressions-tests sind nur innerhalb ein- und derselben "Gesamtmethode" vergleichbar. Falls sich die "Gesamtmethode" von	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

		führen, falls keine alternativen Biomarkertests als Kassenleistung zur Verfügung stehen.	<p>Testanbieter zu Testanbieter unterscheidet, dann erhält man testanbieter-spezifische Batch-Effekte. Zur "Gesamtmethode" zählen nicht nur die spezifizierten Gene und Auswertungsformeln. Maßgebliche Parameter sind weiterhin:</p> <p>a) PCR-Primerdesign und PCR-Protokoll b) Tumoranteil in den FFPE-Proben bzw. in den ggf. abgeschabten Tumorgewebebereichen c) die Parameter der Probenasservierung (formalinfixierte Proben zeigen andere Expressionsprofile als frische bzw. schockgefrorene Proben) d) die Parameter der RNA-Isolierung. Diese Parameter sind zumindest teilweise nicht allgemein bekannt. Daher wird es voraussichtlich schwierig sein, die Oncotype DX-Methode auch von alternativen Anbietern zu erhalten.</p>	<p>Aufgrund der Stellungnahme werden Änderungen vorgenommen, die zu einem konsentierten Beschlussentwurf führen:</p> <p>„§ 2 Spezifizierung der Methode: 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.“</p> <p>Mit der konkreten Bezeichnung der Vorgehensweise des biomarkerbasierten Tests wird sichergestellt, dass nur die spezifizierte Methode erbracht werden kann, für die der Nutzen hinreichend belegt ist.</p>	
5.	AGD	Die konkurrierenden FFPE-basierten Tests Endopredict und Prosigna PAM50 sollten ebenfalls als Kassenleistung zur Verfügung stehen.	Die Anwendung wird in der S3-Leitlinie (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms) geregelt.	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA setzt die Beratungen zu den verbleibenden Antragsgegenständen, d. h. zu weiteren biomarkerbasierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten, fort.</p> <p>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® erneut einschätzen und</p>	nein

				<p>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.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen dargelegt umfasst der vorliegende Beschluss zunächst nur die Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten, da nur betreffend dieser Vorgehensweise bisher in einer prospektiven, randomisierten Studie hinreichend langer Beobachtungszeit (TailorX-Studie) positive Ergebnisse erzielt wurden. Wie ebenfalls dargelegt, wird der G-BA vor dem Hintergrund der vorliegenden Erkenntnisse unmittelbar im Anschluss die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abwägen. Dabei werden ggf. auch die in den Stellungnahmen angeführten Studien, Analysen und Daten einbezogen.</p>	
6.	AGD	Mammaprint sollte vorerst nicht als Kassenleistung zur Auswahl stehen.	MammaPrint ist für Frischgewebe entwickelt worden. Frischgewebe ist mit logistischen Nachteilen verbunden (ununterbrochene Kühlkette auf Trockeneis oder flüssigem Stickstoff notwendig). Eine Übertragbarkeit der Genex-	Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			pressionswerte der Mammaprint-Genprofile zwischen Frischgewebe und formalinfixiertem Gewebe müsste erst wissenschaftlich überprüft werden.		
7.	<b>AGD</b>	Es muss sichergestellt werden, dass Oncotype DX dem EU Datenschutz unterliegt.	Die Proben werden in die USA geschickt.	In dem zum Stellungnahmeverfahren vorgelegten Beschlussentwurf wurde in § 3 Abs. 2 bereits formuliert:  „Die vorstehenden Entscheidungen lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt“  Aufgrund der in den Stellungnahmen eingegangenen Hinweise zu möglichen Datenschutzproblemen werden im BE § 3 Abs. 2 (neu) folgende Sätze ergänzt:  „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.“	ja
8.	<b>DGGG</b>	Im Namen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) geben wir zum Beschlussentwurf (Stand 19.12.2018) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung:		Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.	nein

	<p>Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie profitieren [1]. 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 [2, 3]. Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen Multigentests eine zunehmend wichtige Rolle [4]. 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. Das höchste Level</p>			
--	---	--	--	--

		<p>an Evidenz (LoE I) kann bei prognostischen und prädiktiven Biomarkern auf zwei Wegen erreicht werden: zum einen durch eine prospektive Studie, mit dem Biomarker als primäres Zielkriterium (LoE IA), zum anderen durch eine prospektiv-retrospektive Untersuchung des Biomarkers am Archivgewebe und Bestätigung der Ergebnisse prospektiv-retrospektiv bei einer zweiten ähnlichen Studie (LoE IB) [5].</p> <p>Es ist sehr begrüßenswert, dass sich der G-BA nach ausführlicher Beratung durch das Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und Diskussion mit den beteiligten Fachgesellschaften mit dem Thema „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ beschäftigt hat. Zum vorliegenden Beschlussentwurf (Stand 19.12.2018) des Gemeinsamen Bundesausschusses geben wir nach kritischer Auseinandersetzung folgende Stellungnahmen ab:</p>			
9.	<b>DGGG</b>	<p>Grundsätzlich begrüßen wir den Beschlussentwurf des G-BA (§ 1), da er die Notwendigkeit anerkennt, unter bestimmten Voraussetzungen auf biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom zurückzugreifen. Gleichzeitig</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt.</p>	nein

		sehen wir allerdings die Beschränkung auf einen einzigen validierten Multigentest als problematisch (§ 2) und wenig hilfreich. Hier sollten wie international üblich auch andere validierte und standardisierte Multigentests eingesetzt werden können.			
10.	Myriad	Myriad verweist nochmals auf die in den verschiedenen Validierungsstudien dokumentierte Leistungsfähigkeit von EndoPredict sowie auf die wissenschaftlich zumindest stark diskutierte Argumentation des IQWiG zur Nichtberücksichtigung dieser Studien und regt vor diesem Hintergrund eine erneute zeitnahe Bewertung dieser Studien an, um eine konsistente Bewertung der gesamten Studienlage der in diesem Verfahren befindlichen Biomarker zu gewährleisten.	a. Die diagnostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict wurde in vier prospektiv-retrospektiven Studien (ABCSG-6, ABCSG-8, TransATAC, GEICAM/9906) mit insgesamt 3.185 Patientinnen erfolgreich validiert und besitzt dadurch einen Evidenzgrad von 1B nach Simon et al., 2009. Alle Empfehlungen von EndoPredict durch nationale und internationale Leitlinien sowie durch Gesundheitsbehörden (siehe nächsten und übernächsten Punkt der Stellungnahme) basieren ausnahmslos auf diesen Studien. In diesen Studien konnte konsistent gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisikoklassifikation und einer alleinigen endokrinen Therapie ein Risiko für eine Fernmetastase innerhalb von 10 Jahren von 4%-5,8% haben. Dieses Risiko erfüllt den internationalen Standard für den Verzicht auf eine Chemotherapie (ASCO-Leitlinie 2016; S3-Leitlinie 2017). Des Weiteren wurde in zwei unabhängigen Analysen gezeigt, dass EndoPredict nicht nur eine kurzfristige prognostische Aussage in den ersten 5 Jahren	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.  Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5  Der Vorbericht zum IQWiG-Auftrag D14-01 wurde in einem Stellungnahmeverfahren durch das IQWiG selbst veröffentlicht. Die Ergebnisse sind im Abschlussbericht in Abschnitt A 4.4 sowie in der „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ niedergelegt. Alle Dokumente sind hier verfügbar:  <a href="https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnis-se/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mamma-karzinom.6097.html">https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnis-se/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mamma-karzinom.6097.html</a>  Wie in den Tragenden Gründen dargelegt hat sich der G-BA eingehend mit der Bewertung der TailorX-Studie befasst, in der erstmals in Bezug auf die dort verwendete Vorgehensweise in einer prospektiven, randomisierten Studie hinreichend langer Beobachtungszeit positive Ergebnisse erzielt wurden. Auch	nein

			<p>ermöglicht, sondern auch späte Metastasen im Zeitraum 5 bis 10 Jahre vorhersagen kann (Dubsky et al., 2013; Sestak et al., 2018). Die Aussage in den Tragenden Gründen (Version A) KBV/DKG (Abschnitt 5 „Gesamtbeurteilung“, S.11) über fehlende Daten zum Auftreten von Spätmetastasen nach 5 Jahren entspricht daher nicht der aktuellen Datenlage. Diese Daten, die die Unbedenklichkeit der auf den Testverfahren basierenden Therapieentscheidungen im Langzeitverlauf hervorheben, gibt es also nicht nur für Oncotype DX, sondern auch für EndoPredict. Inzwischen wurden für EndoPredict sogar erstmals 15 Jahresdaten auf dem San Antonio-Brustkrebs-Symposium (SABCS 2018) vorgestellt (siehe unten).</p> <p>b. Wir stimmen zu, dass der Nutzen eines diagnostischen Verfahrens in Abhängigkeit der Fragestellung idealerweise durch eine prospektiv-randomisierte Studie gezeigt werden kann. Wie die TAILORx-Studie aber gezeigt hat, verhindert auch eine prospektiv-randomisierte Studie keine Verzerrungen (über 70% der Patientinnen in der TAILORx-Studie hatten klinisch bereits ein niedriges Risiko, fast 20% der Patientinnen im Chemotherapie-Arm bekamen keine Chemotherapie). Außerdem ergibt sich für ein diagnostisches Verfahren, das schon durch prospektiv-retrospektive Studien einen sehr hohen Evidenzgrad besitzt, wie das für</p>	<p>die Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie wurden berücksichtigt. Der G-BA gelangt dabei insgesamt zu der Schlussfolgerung, dass der in der Studie untersuchte biomarkerbasierte Test die klinische Risikoeinstufung nicht in jedem Fall ersetzen sollte, aber eingesetzt werden kann, wenn bekannte Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen."</p> <p>Aufgrund der vorgetragenen Argumente oder Studien ergab sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im vorliegenden BE.</p>	
--	--	--	--	---	--

			<p>EndoPredict der Fall ist, ein ethisches Problem: Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko können nicht in Studienarme „keine Chemotherapie“ bzw. „Chemotherapie“ randomisiert werden (in TAILORx wurden Patientinnen mit <math>RS &gt; 25</math> oder <math>RS &lt; 11</math> auch nicht randomisiert). Darüber hinaus sind die notwendigen Nachbeobachtungszeiten beim ER+, HER2- Mammakarzinom sehr groß, so dass Innovationen erst nach sehr langer Zeit in die Krankenversorgung gehen könnten. Der prospektiv-retrospektive Ansatz von Simon et al., 2009 liefert einen Ausweg aus diesem Dilemma, da hiermit relativ einfach die notwendigen Langzeitdaten mit einem hohen Evidenzgrad erhoben werden können. Daher begrüßen wir es, dass das IQWiG in der Beschreibung seiner Allgemeinen Methoden (Version 5.0; Abschnitt 3.5 „Diagnostische Verfahren“) das prospektiv-retrospektive Design prinzipiell zulässt. Umso mehr ist es für uns nicht nachvollziehbar, dass drei der vier publizierten prospektiv-retrospektiven Studien mit EndoPredict (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) nicht berücksichtigt wurden (siehe hierzu auch unsere Stellungnahme vom 03.04.2018 in der Anlage). Im Gegensatz zum IQWiG wurden diese Studien von allen Leitlinienkommissionen und internationalen Gesundheitsbehörden, die EndoPredict empfehlen, akzeptiert (im Einzelnen dazu Punkt 2 und 3 der Stellungnahme). Auch wurden die diagnosti-</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>schen Leistungsdaten von EndoPredict von diesen als valide eingestuft, um eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf Basis von EPclin zu treffen und bei Niedrigrisikopatientinnen auf die Chemotherapie zu verzichten.</p> <p>c.          Bezüglich unserer Position zur Begründung der Nichtberücksichtigung der drei EndoPredict-Studien (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) durch das IQWiG, weil die Ergebnisse auf weniger als 70% der ursprünglich eingeschlossenen Studienteilnehmer beruhen, verweisen wir nochmals darauf, dass die vom IQWiG geforderte 70%-Grenze sich nicht aus der Literatur ableiten lässt sowie im Einzelnen auf unsere Stellungnahme vom 03.04.2018 (s. Anlage Stellungnahme/Änderungsvorschlag Punkt 1, S.1-3). Die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom (Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langvers. 4.0, Dezember 2017, S.122), sieht die Nichtberücksichtigung der genannten Studien durch das IQWiG ebenfalls kritisch und führt dazu zusätzlich aus, dass es bei Prognosestudien auf die Repräsentativität der untersuchten Patienten sowie eine ausreichende statistische Power ankommt, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können.</p> <p>d.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Im Hinblick darauf, dass das IQWiG den internationalen Standard für einen Niedrigrisikogrenzwert von 10% als einzige HTA-Institution nicht anerkennt und einen Grenzwert von 5% festlegt, verweisen wir ebenfalls auf die aktuelle S3-Leitlinie Mammakarzinom sowie auf unsere Stellungnahme vom 03.04.2018 (s. Anlage Stellungnahme/Änderungsvorschlag Punkt 1, S.1-3). Darüber hinaus möchten wir anmerken, dass die Festlegung des Grenzwertes auf 5% durch das IQWiG nicht konsistent mit der abschließenden positiven Bewertung der TAILORx-Studie und dem Patientinnenleitfaden abgefasst ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In der TAILORx-Studie wurde nun prospektiv gezeigt, dass bei Patientinnen mit RS zwischen 11 und 25 das Risiko, nach 9 Jahren eine Fernmetastase ohne Chemotherapie zu erleiden, bei 5.5% liegt, also bereits nach 9 Jahren höher als der vom IQWiG festgelegte Wert ist (Zum Vergleich: bei EPclin liegt das Fernrezidivrisiko nach 10 Jahren je nach Studie bei 4%, 4% oder 5,8%, also vergleichbar mit dem TAILORx-Ergebnis).</li> <li>- In der Patientinnenbroschüre wird ausgeführt, dass das Rückfallrisiko, das als so niedrig angesehen wird, um auf eine Chemotherapie zu verzichten, individuell ist. Außerdem komme es darauf an, wie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für die Patientin und ihre persönliche Situation</li> </ul>		
--	--	--	--	--	--

			<p>bewertet werde. Auch vor diesem Hintergrund ist eine strikte Festlegung auf 5% nicht sinnvoll und zu eng.</p> <p>e. Das IQWiG verwendet in seinem Addendum zur TAILORx-Studie „Krankheitsfreies Überleben“ als patientenrelevanten Endpunkt. Die publizierten Daten zu EndoPredict verwenden „Fernmetastase-freies Überleben“ als Endpunkt, was auch der akzeptierte Endpunkt der Leitlinienkommissionen und internationaler Gesundheitsbehörden ist.</p> <p>Eine Auswertung der Studien mit dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ können wir für eine Evaluation gerne zur Verfügung stellen.</p>		
11.	<b>Myriad</b>	<p>Myriad verweist zusätzlich, wie schriftlich angekündigt, auf die neuen, auf dem San-Antonio Brustkrebs-Symposium (SABCS 04.-08.12.2018) präsentierten Daten sowie weitere voraussichtlich in den nächsten 12 Monaten zur Verfügung stehende Registerdaten, die die Evidenzlage weiter verbessern, die diagnostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict bestätigen und die damit im laufenden Verfahren auch für EndoPredict eine positive Methodenbewertung, zumindest durch Zuerkennung eines Anhaltspunktes für einen Nutzen, beantworten könnten.</p>	<p>Es handelt sich um folgende drei Studien:</p> <p>1. Ettl et al.: <u>Prospektive</u> Überlebensdaten von Patientinnen, die seit März 2012 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) in der klinischen Versorgung einen EndoPredict-Test erhalten haben. Hierzu wurden erste Dreijahresüberlebensdaten von 373 Patientinnen präsentiert. EPclin konnte signifikant zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatientinnen unterscheiden und die <b>Niedrigrisikopatientinnen hatten ein 3-Jahres-Fernmetastase-freies Überleben von 99,6%(p=0,04)</b>. EPclin Hochrisikopatientinnen, die eine Chemotherapie bekommen haben, hatten ein besseres krankheitsfreies Überleben</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den hier vorgelegten Studien ergaben sich derzeit keine Änderungen im BE.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt.</p>	nein

			<p>als diejenigen ohne Chemotherapie (p=0,06). Somit konnte bereits nach 3 Jahren die prognostische Leistungsfähigkeit aus den prospektiv-retrospektiven Studien in dieser prospektiven Analyse bestätigt werden. Außerdem war der Überlebensvorteil durch Chemotherapie in den EPclin Hochrisikopatientinnen nahezu signifikant. Fünfjahres-Überlebensdaten werden in 12 Monaten erwartet.</p> <p>2. Filipits et al.: Prospektiv-retrospektive Überlebensdaten über einen Zeitraum von <u>15 Jahren</u> bei 1702 Patientinnen aus zwei prospektiv-randomisierten Therapiestudien (ABCSG-6 und ABCSG-8). Hierbei handelt es sich um eine Neuauswertung der beiden ursprünglichen klinischen Validierungsstudien von EndoPredict mit einer im Median 4,2 Jahre längeren Nachbeobachtung. Hierbei wurden frühere Analysen bestätigt und gezeigt, dass Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisikoklassifikation mit alleiniger endokriner Therapie ohne Chemotherapie <b>nach 10 Jahren ein Fernmetastaserisiko von 4% hatten. Bei Patientinnen, die nach 5 Jahren rezidivfrei waren, betrug das Risiko mit einer EPclin Niedrigrisikoklassifikation 15 Jahre nach Diagnose ebenfalls nur 4%.</b> Somit wurde die prognostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict für frühe und späte Metastasen aus früheren Analysen auch erstmals anhand von 15-Jahres-Überlebensdaten bestätigt.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>3. Sestak et al.: Studienübergreifende Analyse mit Daten aus insgesamt fünf verschiedenen prospektiv-retrospektiven Studien mit EndoPredict und 3746 Patientinnen zur Erfassung des Chemotherapiebenefits bei EPclin Hochrisikopatientinnen. Bei dieser Analyse wurden die Daten aus drei EndoPredict-Studien mit Patientinnen ohne Chemotherapie (ABCSG-6, ABCSG-8, TrasnATAC) verglichen mit den Daten aus zwei Studien mit Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt worden waren (GEICAM/9906, GEICAM/2003-02). Bei den Chemotherapien handelte es sich, <b>wie vom IQWiG in seinen „Allgemeinen Methoden“ gefordert</b>, um Chemotherapien nach dem aktuellen Standard. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen mit einem hohen EPclin-Risikoscore, die eine Chemotherapie bekommen hatten, ein signifikant besseres Fernmetastase-freies Überleben hatten, als diejenigen ohne Chemotherapie. Bei Patientinnen mit niedrigem EPclin Score war kein Unterschied zu sehen. Der Interaktionstest war dabei signifikant (<math>p=0,02</math>). <b>Mit dieser Analyse wurde gezeigt, dass EndoPredict nicht nur prognostisch, sondern auch prädiktiv ist und einen Vorteil durch Chemotherapie erkennt.</b></p> <p>Bei dieser Analyse handelt es sich um eine studienübergreifende Transkohortenanalyse (also nicht um eine rando-</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>misierte Studie), die auf fünf verschiedenen Studien basiert. Da prospektiv-randomisierte Studien, in denen Niedrig- und Hochrisiko-Patientinnen für eine Chemotherapie randomisiert werden, aus ethischen Gründen nicht möglich sind (siehe Punkt 1b dieser Stellungnahme) und außerdem keine retrospektiven Kohorten von randomisierten Studien mit ausreichender Zahl an Proben und mit Chemotherapie nach dem aktuellen Standard vorliegen, wurde dieser Ansatz einer kohortenübergreifenden Analyse gewählt. Das britische NICE hat aus ähnlichen Gründen ebenfalls einen solchen Ansatz gewählt, um die Kosteneffizienz und die Prädiktion eines Chemotherapiebenefit von Oncotype DX zu untersuchen (kohortenübergreifende Kombination von Chemotherapie und Nicht-Chemotherapie-Armen aus den Studien NSABP-B14, NSABP-B20 und TransATAC).</p> <p>Die ausgeführten Ergebnisse wurden in San Antonio als Poster präsentiert. Diese finden sich in der Anlage zu dieser Stellungnahme. Ein Manuskript für die erste Studie (Ettl et al.) ist in Vorbereitung, Manuskripte für die zweite (Filipits et al.) und dritte Studie (Sestak et al.) sind für eine „peer-reviewed“-Publikation eingereicht. Die Autoren aller drei Studien sind bereit, dem G-BA die Daten bei Bedarf für eine Bewertung zur Verfügung zu stellen. Entsprechende schriftliche Absichtserklärungen liegen dem G-BA bereits von Dr.</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>Sestak (20.12.2018) sowie von Prof. Kiechle (27.11.2018) vor. Dr. Filipits hat ebenfalls seine Bereitschaft erklärt und wird diese schriftlich dem G-BA mitteilen.</p> <p>Darüber hinaus werden im Rahmen einer <u>prospektiven Registerstudie</u> die Überlebensdaten von Patientinnen erhoben, die seit 2011 am Institut für Pathologie der Charité Universitätsmedizin in Berlin in der klinischen Versorgung einen EndoPredict-Test erhalten haben. Von 2011 bis zum Juli 2018 wurden an der Charité 2.938 Patientinnen im Rahmen der klinischen Versorgung mit EndoPredict getestet. Erste 5-Jahres-Überlebensdaten von 500 Patientinnen werden voraussichtlich Anfang 2020 und von 1.000 Patientinnen Anfang 2021 vorliegen.</p>		
12.	<b>Myriad</b>	<p>Myriad unternimmt auch weiterhin alles, um für EndoPredict in der deutschen Versorgungsrealität fortlaufend weitere Evidenz zu gewinnen und hat daher weitere prospektive Studien aufgesetzt.</p>	<p>Die Registerdatenauswertung zur fortlaufenden Generierung prospektiver Evidenz für EndoPredict im Rahmen eines Einsatzes von EndoPredict in der Regelversorgung kann dem G-BA durch den Studienleiter zur Verfügung gestellt werden. Eine entsprechende schriftliche Absichtserklärung von Prof. Denkert liegt dem G-BA ebenfalls seit dem 27.11.2018 vor.</p> <p>Darüber hinaus verweisen wir auf zwei laufende prospektive Studien mit EndoPredict:</p> <p>1. Prospektive RESCUE-Versorgungsforschungsstudie (NCT03503799): In dieser Studie mit</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA soll gemäß § 7 Abs. 4 Verfahrensordnung überprüfen, welche Auswirkungen seine Entscheidungen haben und begründeten Hinweisen nachgehen, dass sie nicht mit dem allgemein anerkannten Stand der Erkenntnisse übereinstimmen.</p>	nein

			<p>1. 100 Patientinnen soll prospektiv bestätigt werden, dass Patientinnen mit <b>östrogenrezeptorpositivem, HER2-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten</b>, die mit Hilfe des EndoPredict-Tests der Niedrigrisikogruppe zugeordnet wurden, unter alleiniger endokriner Therapie in über 90% der Fälle nach zehn Jahren ohne Fernmetastasen sind. Ziel ist, weitere prospektive Daten zu generieren, um Chemotherapien gezielt einzusetzen und so Über- und Untertherapien zu vermeiden. 5-Jahresergebnisse werden 2025, 10-Jahresergebnisse 2030 erwartet.</p> <p>2. Prospektive randomisierte, interventionelle Phase III Studie UNIRAD (NCT01805271): In der multizentrischen Studie werden 2.000 Patientinnen mit <b>Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten</b> und einem EPclin-Score größer oder gleich 3.32867 (Hochrisiko) randomisiert auf endokrine Standardbehandlung plus Everolimus oder Placebo, ebenso alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit einem EPclin Score kleiner 3.32867 (Niedrigrisiko) werden nicht randomisiert und 10 Jahre nachbeobachtet. Primäres Studienziel: Bewertung des Nutzens für das krankheitsfreie Überleben (DFS) durch Hinzufügung von 2 Jahren Everolimus zur Standard-Hormonbehandlung. Des Weiteren wird das ereignisfreie und das fernmetastasefreie Überleben der</p>		
--	--	--	--	--	--

			Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisiko-Klassifikation bestimmt.		
13.	Myriad	Myriad möchte ausdrücklich auf die Vergleichbarkeit der für EndoPredict und Oncotype DX zur Verfügung stehenden Daten und die damit gegebene Übertragbarkeit der Nutzenbewertung auf EndoPredict bei Patientinnen mit nodal-negativem Brustkrebs hinweisen sowie den diagnostischen Fortschritt durch EndoPredict als Genexpressionstest der 2. Generation betonen.	<p>In den tragenden Gründen zu den Beschlusssentwürfen von GKV-SV und KBV/DKG heißt es, dass sich die Anerkennung des Nutzens nur auf das Testverfahren Oncotype DX beziehe und eine Übertragung bzw. eine ungeprüfte Übertragung auf andere Testverfahren nicht bzw. zurzeit nicht möglich sei.</p> <p>Als einer der Gründe wurden die Ergebnisse der <b>OPTIMA-Prelim-Studie</b> genannt, da dort unterschiedliche Tests zu unterschiedlichen Risikoeinteilungen und damit zu divergenten Therapieempfehlungen führten. Aus unserer Sicht ist diese Studie jedoch nicht als Begründung geeignet, da in der OPTIMA-Prelim-Studie nur Patientinnen mit nodal-positivem Mammakarzinom eingeschlossen wurden, die Überlegungen zum Nutzen von Oncotype DX hingegen ausschließlich Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom betreffen.</p> <p>Größere Diskrepanzen beim nodal-positiven Brustkrebs in der OPTIMA-Prelim-Studie waren zu erwarten, da in einer früheren Studie mit vier verschiedenen Genexpressionstests (EndoPredict, Prosigna, Oncotype DX und Breast Cancer Index) zwar gezeigt wurde, dass die prognostische Leistungsfähigkeit aller vier Testverfahren beim <b>nodal-negativen</b> Mammakarzinom vergleichbar war, aber die neueren Tests der zweiten Generation (zu</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p> <p>Die genannte Passage in den Tragenden Gründen wurde gestrichen.</p>	nein

			<p>denen EndoPredict und Prosigna gehören) beim <b>nodal-positiven Mammakarzinom</b> den älteren Tests der ersten Generation (Oncotype DX) überlegen waren, insbesondere bei der Langzeitprognose über 5 Jahre hinaus (Sestak et al., 2018).</p> <p>In dieser TransATAC-Vergleichsstudie betrug bei EndoPredict-Niedrigrisikopatientinnen mit <b>1 bis 3 positiven Lymphknoten</b> das Fernmetastaserisiko innerhalb von 10 Jahren nur 5,6% (Sestak et al., 2018), ein Wert der in der o.g. in San Antonio präsentierten neuen Analyse in ABCSG6&amp;8 bestätigt wurde (Filipits et al., SABCS2018), während bei Oncotype DX Niedrigrisikopatientinnen (RS&lt;18) nach 10 Jahren 19,4% Fernmetastasen auftraten. Daher war eine diskordante Klassifikation beim Vergleich verschiedener Tests bei nodal-positiven Patientinnen in der OPTIMA-Prelim-Studie zu erwarten. Anders sah die Situation bei <b>nodal-negativen</b> Patientinnen aus. In der TransATAC-Studie zeigten sich wenig Unterschiede zwischen den verschiedenen Testverfahren bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten: Alle vier untersuchten Verfahren (inklusive Oncotype DX und EndoPredict) zeigten ein Risiko einer Fernmetastase nach 10 Jahren zwischen 3,0% und 6,6%.</p> <p><u>Vergleicht man die diagnostischen Leistungsdaten</u> von Oncotype DX in TAILORx und EndoPredict in den drei</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>klinischen Validierungsstudien ABCSG-6 und ABCSG-8 bei <b>nodal-negativen</b> Patientinnen, so ergeben sich, wie schon in der TransATAC-Vergleichsstudie, ebenfalls vergleichbare Ergebnisse:</p> <p>- Anteil der Patientinnen mit Niedrigriskoklassifikation:          Oncotype DX (RS&lt;25) (TAILORx): 86%; EPclin (ABCSG6&amp;8): 78%          (Anm.: da es sich um unterschiedliche Kohorten handelt, kann die Zahl nicht direkt miteinander verglichen werden, da diese vom Basalrisiko der Kohorte abhängt. Eine hohe Zahl an Niedrigrisikopatientinnen in TAILORx war zu erwarten, da mehr als 70 % der Patientinnen in TAILORx bereits klinisch ein niedriges Risiko aufwiesen). Fernmetastase-Risiko nach 10-Jahren der Niedrigrisikogruppen:          Oncotype DX (&lt;11/11-25): <b>3,2%/5,5%</b>;          EPclin: <b>4%</b>.</p> <p><b>Somit ist das Fernmetastaserisiko der nodal-negativen Niedrigrisikopatientinnen nach 10 Jahren in der prospektiven Studie mit Oncotype DX und den prospektiv-retrospektiven Studien mit EndoPredict gleich.</b> Darüber hinaus konnte die TAILORx-Studie die Ergebnisse aus den früheren prospektiv-retrospektiven Oncotype DX Studien NSABP-B14 und NSBP-B20 bestätigen, was eine klare <u>Bestätigung des Konzepts der prospektiv-retrospektiven Validierung von Biomarkern in archiviertem Gewebe</u></p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>von Simon et al., 2009 darstellt. Außerdem zeigte, die TAILORx-Studie, dass Patientinnen mit RS&lt;25 (ein RS von 25 entspricht einem Metastaserisiko nach 9 Jahren von ca. 9%), keinen signifikanten Benefit von einer Chemotherapie haben. Somit war ein signifikanter Chemotherapie-Benefit von EPclin Niedrigrisikopatientinnen, die ein Fernmetastaserisiko von &lt;10% nach 10 Jahren haben, ebenfalls nicht zu erwarten, was in der neuen Analyse von Sestak et al., die in San Antonio vorgestellt wurde, auch bestätigt wurde. Da EndoPredict in drei unabhängigen klinischen prospektiv-retrospektiven Validierungsstudien vergleichbare Ergebnisse zeigte und diese Ergebnisse wiederum vergleichbar mit den Ergebnissen der TAILORx-Studie sind, ist aus unserer Sicht bei <b>nodal-negativen</b> Patientinnen eine Übertragung des Nutzenbelegs auf Basis der vorhandenen prospektiv-retrospektiven Studiendaten für EndoPredict ohne Zweifel möglich.</p> <p><b>Zusammenfassung:</b>          Aus unserer Sicht ist der Nutzen für EndoPredict - auf der Basis der vorhandenen Daten belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bereits die publizierten Daten aus prospektiv-retrospektiven Studien zeigen mit einem <b>LoE von 1B</b> eine ausreichende diagnostische Leistungsfähigkeit für einen Nutzenbeleg, was durch nationale und internationale Leitlinien (AGO, S3, ESMO, ASCO,</li> </ul>		
--	--	--	---	--	--

			<p>NCCN) sowie durch das Britische NICE bestätigt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neue, 2018 in San Antonio präsentierte und zur Publikation eingereichte Daten zeigen die <b>gute diagnostische Leistungsfähigkeit</b> nicht nur über 10, sondern <b>auch über 15 Jahre</b>, sowie die Fähigkeit von EndoPredict, den Chemotherapiebenefit vorherzusagen.</li> <li>- Die diagnostischen Leistungsdaten von <b>EndoPredict</b> in den prospektiv-retrospektiven Studien sind bei nodal-negativen Patientinnen in umfassender Weise mit den <b>Leistungsdaten</b> von Oncotype DX <b>in TAILORx vergleichbar</b> und TAILORx bestätigt wiederum die Leistungsdaten von Oncotype DX aus früheren prospektiv-retrospektiven Studien.</li> </ul>		
14.	<b>Myriad</b>	Die Qualität und der Nutzen von EndoPredict wird inzwischen von zahlreichen europäischen und außereuropäischen Gesundheitsbehörden / HTAs bestätigt.	<p>Allgemeine Kostenerstattung für EndoPredict gibt es bereits in zahlreichen Gesundheitssystemen in Europa und weltweit:</p> <p>a. Großbritannien: In seiner neuesten Empfehlung vom Dezember 2018 hat das NICE (Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer [DG34]) EndoPredict bei Patientinnen und Patienten mit ER+, HER2-, nodal-negativem Brustkrebs mit mittlerem klinischen Risiko empfohlen. Die Empfehlung ist gebunden an eine Aufnahme der Daten aller empfohlenen Genexpressions-tests in das Nationale Krebsregister. Somit wird EndoPredict im Laufe</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.  Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>des Jahres 2019 in Großbritannien allen Patientinnen im öffentlichen Gesundheitssystem (NHS) zur Verfügung stehen.</p> <p>b. Schweiz: In der Schweiz sind Multigenexpressionstests und damit auch EndoPredict seit dem 01.01.2015 im Leistungskatalog der obligatorischen Krankenversicherung enthalten. Die Erstattungspflicht wurde kürzlich zum 01.01.2019 bis zum 31.12.2023 verlängert.</p> <p>c. Frankreich: Alle Patientinnen haben über das RIHN („Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature“) -Innovationsprogramm Zugang zu Genexpressionstests.</p> <p>d. USA: 90% der Patientinnen haben über private Krankenversicherungen oder über Medicare Zugang zu EndoPredict</p> <p>e. Kanada: Kostenerstattung für EndoPredict beim nodal-negativen Mammakarzinom in Ontario.</p>		
15.	Myriad	Nationale und internationale Leitlinien sowie Expertengremien bestätigen den Nutzen von EndoPredict.	<p>Die Anwendung von EndoPredict und anderer Genexpressionstests wird durch folgende nationalen und internationalen Leitlinien und Expertengremien bei Patientinnen empfohlen, bei denen durch <b>konventionelle Prognoseparameter keine eindeutige Entscheidung</b> für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie getroffen werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ESMO 2015,</li> </ul>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p> <p>Maßgeblich für die Beurteilung des Nutzens einer Methode gem. § 135 Abs. 1 SGB V ist das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (z.</p>	nein

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASCO 2016,</li> <li>- S3 2017,</li> <li>- EGMT 2017,</li> <li>- St. Gallen 2017,</li> <li>- DGHO, 2018</li> <li>- AGO 2018,</li> <li>- im Oktober 2018 hat NCCN EndoPredict in seine Empfehlung für das nodal-negative und nodal-positive Mammakarzinom aufgenommen.</li> </ul>	<p>B. Morbidität, Mortalität und Lebensqualität) nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen, das durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen ist. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe 1 (z.B. RCT) sein. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigen Evidenzstufe. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch – zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe abgewichen wird (2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO).</p>	
16.	<b>Myriad</b>	<p>Myriad befürchtet durch den Beschlussentwurf vom 19.12.2018 zusätzliche negative Auswirkungen auf die Leistungserbringung im Rahmen anderer Versorgungsformen und bittet um Klarstellung, d.h. zumindest Bestätigung der aktuellen Rechtsposition.</p>	<p>Der Beschlussentwurf vom Frühjahr 2018 bot als klar formulierte Perspektive eine Aussetzung des Beschlusses bis zum 31.12.2023 und damit auch die Möglichkeit weiterhin Selektivverträge nach § 140a SGB V abzuschließen.</p> <p>Der Beschlussentwurf vom 19.12.2018 ist in Bezug auf EndoPredict weder ein Aussetzungsbeschluss, noch explizit als negativer Beschluss zu erkennen. Eine Beschlussfassung unter Zuhilfenahme von § 7 Abs.4 Verf.O erscheint uns letztlich nicht zielführend, da dadurch die Beantwortung einer Frage verzögert wird, die bei Würdigung auch der neuen Studiendaten zeitnah positiv erfolgen könnte, ohne dass ein neues Verfahren angestrengt werden müsste</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p>	nein

			<p>bzw. der G-BA aus eigenem Recht tätig wird.</p> <p>Wäre es hingegen zumindest möglich die Beobachtungspflicht des G-BA in Form eines positiven Prognoseentscheides (Prof. Hecken 15.11.18) über Befristungen und Evaluationsauflagen zur Sicherstellung fortschreitender Evidenz zu formulieren (wie es in anderen Bereichen durch den G-BA auch ohne explizite gesetzliche Regelung geschieht), so könnte in diesem Rahmen zeitnah eine Lösung erfolgen, die der G-BA jederzeit wieder korrigieren könnte.</p> <p>Ein solches Vorgehen würde einerseits der vorhandenen Evidenz, wie sie etwa in UK, der Schweiz und in Frankreich anerkannt wird, Rechnung tragen und andererseits auch die z.Z. davon differierende Bewertung der Evidenz durch das IQWiG berücksichtigen.</p> <p>a. Mit einer solchen aktiven Form der Beobachtungspflicht würde der G-BA sicherlich helfen die Patientenversorgung sicherzustellen.</p>		
17.	<b>Myriad</b>	<p>Vor dem Hintergrund der neuen Studienlage sowie der aus unserer Sicht schwierigen Rechtsfragen bzw. der Fragen zur tatsächlichen Verfügbarkeit, bittet Myriad den aktuellen Beschlussentwurf der neuen Studienlage anzupassen und dahingehend abzuändern, dass EndoPredict zumindest unter Befristungen und Beauftragungen ebenfalls ein Nutzen zuerkannt wird.</p>	<p>Im Einzelnen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zwar kann Oncotype Dx auf Basis des IQWiG-Addendum positiv bewertet werden; dies gilt jedoch nur für den Test in der aktuellen Form, wie er auch in TAILORx verwendet wurde. Da dieser jedoch zentral als laborärztliche Leistung in den USA erbracht wird, begegnet eine Erstattung in Deutschland schweren</li> </ol>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p> <p>In dem zum Stellungnahmeverfahren vorgelegten Beschlussentwurf wurde in § 3 Abs. 2 bereits formuliert:</p>	ja

			<p>rechtlichen Bedenken des Bundesversicherungsamtes (BVA). In jüngster Zeit hat der Hersteller seine frühere Ankündigung, ein neues Labor innerhalb der EU zu eröffnen, nicht mehr wiederholt. Stattdessen wird ein künftiges Angebot eines Oncotype DX – Testkits vage für 2020 angekündigt. Nach der Beschlussvorlage des G-BA würde die vorhandene Evidenzlage für den heutigen Test (Zentrallabor) einfach auf ein noch gar nicht vorhandenes und in keiner Studie validiertes Oncotype DX-Testkit übertragen. Dieses Vorgehen erstaunt angesichts der üblichen Evidenzkriterien des G-BA, der damit eine Evidenzvermutung ausspricht. Zumindest müsste ein solcher Beschluss befristet und mit der Auflage einer Studie zur Vergleichbarkeit des Test-Kits mit der Zentrallaborlösung versehen werden.</p> <p>2. Für EndoPredict könnte der G-BA einen vorläufigen Nutzen auf Basis der aktuell verfügbaren Evidenz anerkennen und diese Entscheidung ebenfalls befristen und mit Auflagen, möglicherweise auch zur Erbringung weiterer Evidenz, versehen.</p> <p>Dies könnte geschehen durch:</p> <p>a) Einen Auftrag des G-BA an das IQWiG zur Neubewertung der aktuellen Studienlage und anschließendem Monitoring der innerhalb eines</p>	<p>„Die vorstehenden Entscheidungen lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt“</p> <p>Diese Formulierung bleibt in nur leicht veränderter Form in § 3 Abs. 3 (neu) erhalten:</p> <p>„Die Regelungen dieser Nummer XX lassen die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Übrigen unberührt.“</p>	
--	--	--	---	--	--

			<p>Befristungszeitraumes neu eingehenden Studienergebnisse.</p> <p>b) Das Einbringen von Daten aus der Versorgungspraxis in ein zu schaffendes Genexpressionsregister für alle Tests, wodurch auch weitere Vergleiche der Leistungsfähigkeit der einzelnen Tests untereinander möglich wären. Das Register wäre vergleichbar dem Register in Großbritannien, an das die NICE-Empfehlung geknüpft ist oder dem SIMOSEIN-Register in Frankreich. Dort sind inzwischen über 1.500 Patientinnen eingetragen, die im Rahmen des RHN-Programmes mit EndoPredict getestet wurden.</p> <p>c) Zur Sicherstellung der Versorgungsqualität könnte die Anwendung von Biomarkern auf zertifizierte Brustzentren begrenzt werden und Auflagen für die qualifizierte Information von Patientinnen sowie die Dokumentation der Entscheidungsfindung im Rahmen der Tumorboards gemacht werden.</p> <p>Mit einer solchen Entscheidung würde aus unserer Sicht die Rechts- und Versorgungssicherheit innerhalb des Methodenbewertungsverfahrens vollumfänglich erreicht werden und zugleich eine Monopolbildung bei den hier in Rede stehenden Genexpressionstests verhindert werden.</p>		
18.	DGP/B DP	1. Als Gründe für die Ablehnung sind aus wissenschaftlicher Sicht zu nennen:	Das Ergebnis des IQTIG [sic!]-Abschlussberichtes (Stand 27.10.2016), in dem für keinen der Tests eine Empfehlung ausgesprochen werden	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

			<p>konnte, basierte im Wesentlichen auf den Auswertungskriterien des IQWiG. Diese sind für die Arzneimittelbewertung passend und nicht ohne Weiteres auf die Methodenbewertung übertragbar, weshalb sie in anderen international anerkannten evidenzbasierten Leitlinien (ASCO, NICE, S3-Leitlinien) nicht angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es wurden nur Studien in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn Tumorproben von mindestens 70 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen verfügbar waren. Diese Forderung lässt sich nicht aus der Literatur ableiten und trug wesentlich dazu bei, dass nur 2 von 19 Studien, die in den ASCO Biomarker Guidelines berücksichtigt wurden, in der IQWiG-Entscheidung einbezogen wurden.</li> <li>- Testkombinationen, die sowohl molekulare als auch klinische Faktoren zu einem gemeinsamen Score kombinieren, wurden nicht betrachtet, z. B. EPclin, ROR-T, ROR-PT. Dies ist nicht nachvollziehbar, da diese Kombinationen den rein molekularen Tests vor allem bei nodalpositive Patientinnen und späten Metastasen überlegen sind (Überblick siehe [1]).</li> <li>- Als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko wurden für das Auftreten von Metastasen nach 10 Jahren nicht, wie international üblich, 10 %, sondern 5 % festgelegt.</li> </ul>	<p>Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter Nr. 10 in diesem Abschnitt</p>	
--	--	--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Gegensatz zum IQWiG wird in verschiedenen international anerkannten, aktuellen evidenzbasierten Leitlinien nicht nur der Oncotype DX empfohlen, sondern auch weitere Tests:</li> <li>- S3-Leitlinie [1]: Methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest (ohne Nennung eines bestimmten Produktnamens)</li> <li>- ASCO [2]: Oncotype, Endopredict, Prosigna, Mammaprint (bei klinischem hohem Risiko gemäß MINDACT-Studie)</li> <li>- NICE [3]: Oncotype, Endopredict, Prosigna</li> <li>- Die TAILORx-Studie, die in dem IQWiG-Addendum (Stand: 05.09.2018) dahingehend bewertet wurde, dass sie einen Nutzen des Oncotype DX belegt, weist erhebliche Mängel auf, die begünstigen haben könnten, dass eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie gezeigt wurde. Damit besteht die Gefahr, dass das Rezidivrisiko zumindest eines Teils der Patientinnen, die auf dem Boden der Ergebnisse der TAILORx-Studie keine Chemotherapie erhalten werden, erhöht wird. Folgende Mängel sind hier zu nennen und werden in den Versionen von KBV und GKV teilweise auch erwähnt:</li> <li>- Bei 93 % der Pat., die eine adjuvante Chemotherapie in dem Arm C erhielten, handelte es sich nicht</li> </ul>		
--	--	--	--	--	--

			<p>um eine CTx nach aktuellem Standard.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Einschlusskriterien der Studie sahen keine Selektion durch konventionelle klinisch-pathologische Risikoparameter vor bzw. forderten nicht, dass nur Patientinnen eingeschlossen wurden, bei denen aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Therapie nicht eindeutig getroffen werden konnte. Dementsprechend wurden vermutlich überproportional viele Patientinnen eingeschlossen, die aus heutiger Sicht (z. B. unter Einbeziehung von Ki67, wie in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen) ein geringes klinisches Rezidivrisiko aufwiesen.</li> <li>- In der Gruppe mit „intermediärem Risiko“ wurden durch die Grenzwertverschiebungen für die Einteilung der Risikogruppen vom ursprünglichen Recurrence Score (RS) 18-31 auf RS 11-25 vermutlich Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko angereichert. Als Hinweis hierfür kann angeführt werden, dass 73 % der Patientinnen in diesem Arm gemessen an Tumorgroße und Grading ein niedriges klinisches Risiko aufwiesen. Dies bietet auch eine Erklärung für die Beobachtung, dass 18,4 % der Pat., die in den ARM C (mit CTx) randomisiert wurden, keine CTx erhalten haben.</li> </ul>		
--	--	--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Auch unter Zuhilfenahme der OPTIMA Prelim Studie (die in den Anlagen 2 und 3 erwähnt wird), die unterschiedliche Risikobewertungen bei einem Teil der Patientinnen durch die verschiedenen Tests zeigt, lässt sich nicht ableiten, dass die anderen Tests dem Oncotype DX in ihrer prognostischen Wertigkeit bei nodal-negativen Mammakarzinomen unterlegen sind. Die Übertragung der OPTIMA prelim-Ergebnisse auf das Kollektiv der TAILORx-Studie ist nicht zulässig. Als Argument ist anzuführen, dass die Einschlusskriterien in der OPTIMA Prelim Studie anders als in der TAILORx-Studie, mindestens 1-9 befallene Lymphknoten oder eine Tumorgöße über 3 cm eingeschlossen.</li> </ul> <p>Die Ergebnisse der TAILORx Studie lassen nicht den Schluss zu, dass andere standardisierte und validierte Tests nicht gleichwertig zu Oncotype DX sind.</p>		
19.	DGP/B DP	2. Die Versorgung der Patientinnen würde durch den vorliegenden Beschluss nicht verbessert:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Derzeit ist eine Leistungserbringung des Oncotype DX in Deutschland nicht möglich, da der Test weltweit nur in einem firmeneigenen Labor in den USA (Redwood City, CA) durchgeführt wird.</li> <li>- Der Test hat keine CE-Kennzeichnung.</li> <li>- Die bestehende Versorgungssicherheit wird gefährdet, da O-DX nur den kleineren Teil der in</li> </ul>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.  Siehe zu den rechtlichen Voraussetzungen unter Nr. 17 in diesem Abschnitt	nein

			<p>Deutschland eingesetzten Tests abdeckt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der G-BA Beschluss stellt den Fortbestand der Regelungen in der ASV und in den IV- Verträgen infrage. Es entsteht Rechtsunsicherheit, wenn der G-BA eines der Verfahren hervorhebt. Die intermediäre Risikogruppe, für die der Genexpressionstest als Entscheidungshilfe notwendig ist, setzt sich aus Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten zusammen. Die Beschränkung der Zulassung auf nodal negative Patientinnen entspricht nicht den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen (MammaPrint [4], Prosigna [5], EndoPredict [6]) und der medizinischen Praxis. Die bestehende Versorgungssituation könnte sich verschlechtern.</li> </ul>		
20.	DGP/B DP	3. Bei der Zulassung eines Produkts oder der Zulassung unter Verwendung der Beschreibung seiner wesentlichen Charakteristika, bleibt es faktisch bei der Auswahl eines Produkts, was zu unerwünschten Auswirkungen führt:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monopolisierung</li> </ul> <p>Monopole sind ineffizient und teuer. Das geht nicht nur zulasten des Gesundheitssystems, es mindert auch den Zwang, sich um Effizienz und gute Qualität der Produkte zu bemühen. Dadurch wird auch Eigenherstellung verhindert, die oft zu Preisreduktion und zur Anpassung an aktuelle wissenschaftliche Forschung führt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beschränkung der freien Wahl der Methode</li> </ul> <p>Die freie Wahl der Methode ist eine der zentralen Verantwortungen ärztlichen Handelns. Die Methodenfreiheit des</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Nach gesetzlichem Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses durch § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V und entsprechend dem vorliegenden Antrag prüft der Gemeinsame Bundesausschuss die Anwendung von Biomarkern im Vorfeld einer Chemotherapie bei Brustkrebs als Methode und damit nicht die einzelnen Produkte, welche im Rahmen dieser Methode zur Anwendung kommen können.</p> <p>Die Anerkennung einer Methode setzt die hinreichenden Nutzenbelege voraus.</p>	nein

			<p>Arztes ist zudem eine Voraussetzung für medizinischen Fortschritt und berücksichtigt das Selbstbestimmungsrecht der PatientInnen. In freier Tumorboardentscheidung sollte jeder der nahe beieinanderliegenden Genexpressionstests eingesetzt werden können. Voraussetzung ist die Testdurchführung durch ÄrztInnen in methodischer Eigenverantwortung und Haftung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serie von Produktbewertungen wird ausgelöst</li> </ul> <p>Die Zulassung nur eines Algorithmus erfordert für jede neue Kombination, und vor allem für jede neue Entität, weitere Zulassungen. Es sind viele weitere Genexpressionstests in Vorbereitung.</p> <p>Abschließende Bewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Varianten der Beschlussvorlage sind nicht akzeptabel. Eine Aussetzung der Entscheidung, mit Begründung zu erwartender Studienergebnisse, sollte NICHT angestrebt werden. Vielmehr muss der Unterausschuss erneut beauftragt werden, aufgrund der eingegangenen Stellungnahmen eine neue Beschlussvorlage ggf. unter erneuter Beauftragung des IQWiG vorzubereiten.</li> </ul>	<p>Ist zu besorgen, dass ohne eine spezifische Beschreibung der Methode und den qualitativen Anforderungen an ihre Erbringung der Nutzen sich nicht in gleicher Weise einstellt, wie in den der Anerkennung zugrunde gelegten Studien belegt, hat er nach eigenem Ermessen die Methode und ihre Qualitätssicherung spezifisch zu regeln (vg.: BSG, Urteil vom 30.01.2002, Az.: B 6 KA 73/00 R, Rn. 24). Deshalb verlangt § 135 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V insbesondere Regelungen für „die apparativen Anforderungen [...]“, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern“. Es obliegt deshalb dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach eigenem Ermessen die Methode Biomarker so zu spezifizieren, dass das in Studien belegte Vorgehen sich auch in der Anwendung der GKV-Versorgung widerspiegelt und mögliche Abweichungen (z. B. durch die Verwendung von anderen Produkten) den Nutzen der Methode nicht als solchen in Frage stellen. Dabei hat er auch zu berücksichtigen, dass bei den zur Anwendung kommenden Produkten Weiterentwicklungen möglich und gewünscht sind.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5</p>	
21.	<b>Agenda</b>	Wir sind nicht einverstanden, dass der G-BA sich dafür entscheidet, nur RCTs als ausreichenden Beweis zu prüfen.	Randomisierte kontrollierte Studien können als ultimativer Beweis angesehen werden, aber wir halten es für angemessen, dass G-BA nicht nur RCTs,	Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.	nein

			<p>sondern auch die zusätzlichen Beweise für seine endgültige Entscheidung berücksichtigt. Für Biomarker können die IB-Erkenntnisse durch Veröffentlichung von retrospektiven Analysen archivierter Proben aus randomisierten Studien erreicht werden; die IB-Erkenntnisse können auch mit positiven Ergebnissen aus zwei retrospektiven prospektiven Studien erreicht werden, die ursprünglich nicht zur Bewertung des Nutzens des Biomarkers konzipiert wurden (Simon <i>et al.</i>, JNCI 2009).</p> <p>IQWIG ignorierte alle relevanten Studien, die beispielsweise bewiesen, dass der Einsatz von Biomarker-Assays zu einer einheitlicheren Behandlung der Patienten führt und das Vertrauen in Behandlungsentscheidungen sowohl der Patienten als auch ihrer Ärzte erhöht.</p> <p>So erhöhte MammaPrint beispielsweise die interinstitutionelle Vereinbarung in der Behandlungsberatung (Chemotherapie oder keine Chemotherapie) von 51% auf 75% (Cusumano <i>et al.</i>, 2014). In Deutschland registrierte die WSG PRIME-Studie (<i>PRospective study to measure the Impact of MammaPrint on adjuvant treatment in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer patients</i>) zwischen April 2014 und März 2015 in 27 Zentren 452 Patienten und zeigte, dass MammaPrint die von den Ärzten beabsichtigten Behandlungsentscheidungen bei 28% der Patienten verän-</p>	<p>Siehe zur Bewertung von Unterlagen durch den G-BA unter Nr. 15 in diesem Abschnitt Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p>	
--	--	--	--	--	--

			<p>derter). Das erhöhte Vertrauen des Arztes in die Behandlungsempfehlung vor und nach dem Test war in beiden Risikogruppen besonders ausgeprägt (<math>p \leq .001</math>). Der Prozentsatz der Ärzte, die volles oder hohes Vertrauen in ihre Behandlungsempfehlungen haben, stieg insgesamt von 69% Prä-Test auf 85% nach Erhalt der MammaPrint-Testergebnisse (Würstlein <i>et al.</i>, Cancer Research 2017).</p>		
22.	<b>Agenda</b>	<p>Abschließend möchten wir aus Sicht des Patienten auf die Einschlusskriterien für Studien aus der Bewertung durch den G-BA kommentieren.</p>	<p>Abschließend möchten wir aus der Sicht des Patienten kommentieren. Die Forderung des G-BA, dass das IQWiG nur prospektiv randomisierte Kontrollstudien mit einer 10-jährigen Nachbeobachtung auswertet, schränkt den Fundus an Evidenz für genomische Tests stark ein. Es ist für Patienten nicht von Vorteil, 15 Jahre von der Entwicklung eines Tests bis zur endgültigen Zulassung zu warten, wenn die Technologie bereits in gut durchdachten Nicht-RCT-Studien Vorteile gezeigt hat. Die Notwendigkeit einer langfristigen Nachbeobachtung und eines eingeschränkten Studiendesigns behindert die weitere Entwicklung der Diagnostik. Mit der rasanten Entwicklung der Genomik und Diagnostik ist es nicht nachhaltig, Beweise aus retrospektiven Studien oder prospektiven neo-adjuvanten Studien mit Ersatzendpunkten wie der pCR auszuschließen.</p>	<p>Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter Nr. 10 in diesem Abschnitt.</p>	<p>nein</p>

			<p>Die Diagnostik kann nicht mehr mit traditionellen Standards wie bei Arzneimitteln bewertet werden, da der Wert, den die Diagnostik bietet, anders ist. Die Patienten verdienen Zugang zu den besten Behandlungsmöglichkeiten und die am besten geeigneten diagnostischen Informationen, um fundierte Entscheidungen über ihre Behandlung zu treffen.</p> <p>Empfehlung von MammaPrint in internationalen Richtlinien und hohe Adhärenz der behandelnden Ärzte zu den MammaPrint-Ergebnissen in Entscheidungsfindungs-Studien sagen eine Deeskalation der Chemotherapie-Verschreibung und eine veränderte Behandlung mit endokriner Therapie voraus. Basierend auf den vorgestellten Studien (und weiteren unterstützenden Daten), liefert MammaPrint zusätzliche Informationen über Tumorbilologie und -verhalten, die die Behandlungsentscheidungen der Ärzte beeinflussen können. Eine reduzierte Verabreichung von Chemotherapie (unterstützt durch MINDACT-Daten und andere Studien) führt zu einer besseren Lebensqualität, einer geringeren Prävalenz von Nebenwirkungen, und einer Senkung der Gesundheitskosten.</p>		
23.	BÄK	<p><i>Text aus Anschreiben:</i></p> <p>Die BÄK nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:</p> <p>Die Bundesärztekammer hatte die damalige Einschätzung des G-BA</p>		Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.	nein

	<p>(und auch des IQTIG), dass die Evidenzlage für den Einsatz von biomarkerbasierten Tests als Entscheidungshilfen für die Durchführung oder den Verzicht auf Chemotherapie verbesserungsbedürftig ist, geteilt und darauf hingewiesen, dass in Expertenkreisen gleichfalls Konsens über den dringenden Forschungsbedarf für die weitere Untersuchung und klinische Validierung bestünde. Die Bundesärztekammer hatte ferner zum Ausdruck gebracht, die damals beabsichtigte Aussetzung der Entscheidung des G-BA bis Ende 2023 nicht als unverrückbare Frist aufzufassen, sondern im Interesse der Handlungssicherheit für die betroffenen Patientinnen und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zügig auf Anzeichen einer veränderten Studienlage zu reagieren. Daher begrüßt die Bundesärztekammer die rasche Einbeziehung der aktuellen Studienergebnisse und die daraus abgeleitete zeitnahe Erstellung der Beschlussentwürfe durch den G-BA. Die molekulare Diagnostik, insbesondere mittels Genexpressionsanalysen, kann über konventionelle klinisch-pathologische Parameter hinaus zusätzliche wichtige Informationen liefern und hat großes Potential, dazu beizutragen, eine Übertherapie bzw. die Wahl einer Chemotherapie mit ihrer nicht unbeträchtlichen Rate an unerwünschten Nebenwirkungen vermeiden zu helfen.</p>			
--	---	--	--	--

<p>24.</p>	<p>DGHO</p>	<p><i>Text aus Anschreiben:</i></p> <p><b>1. Zusammenfassung</b> Wir begrüßen die Änderung der Richtlinie zu Methoden der vertragsärztlichen Versorgung. Hiermit werden biomarkerbasierte Tests beim primären, Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.</p> <p>Die wissenschaftliche und die gesundheitspolitische Diskussion sind damit nicht abgeschlossen. Besonders relevant sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regeln beim Transfer von Tumormaterial an kommerzielle Laboratorien im Ausland, einschl. Datensicherheit und Datenschutz</li> <li>- Weiterer Forschungsbedarf bei prädiktiven Biomarkern             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ausweitung der Entscheidungshilfe auf weitere Patientengruppen</li> </ul> </li> </ul> <p>Identifikation der optimalen Biomarker-Panels</p>		<p>Die Stellungnahme bestärkt das vorliegende Beschlussvorhaben.</p> <p>Siehe zum Datenschutz unter Nr. 7 in diesem Abschnitt</p>	<p>ja</p>
<p>25.</p>	<p>DGHO</p>	<p><b>2. Beschlussentwurf und Tragende Gründe</b> Genexpressionstests werden seit mehr als 15 Jahren beim frühen Mammakarzinom evaluiert. Basis des Einsatzes in der Praxis ist eine Reihe von klinischen Studien, in denen übereinstimmend gezeigt wurde, dass Patientinnen mit einem</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p>	<p>nein</p>

	<p>HR-positiven Mammakarzinom und hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Risiko nicht oder altersabhängig nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren. Die Mehrzahl der Studien wurde retrospektiv oder prospektiv-retrospektiv durchgeführt, MINDACT und PlanB waren die ersten großen, prospektiven Studien [1].</p> <p>Der G-BA hatte das IQWiG bereits im April 2014 mit einer Bewertung der biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie beauftragt. Im Abschlussbericht des IQWiG vom Oktober 2016 wurde zusammenfassend festgestellt, dass kein Anhaltspunkt für den Nutzen bzw. Schaden einer solchen Strategie besteht [2]. In Deutschland gehört die Kostenübernahme bisher nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wird im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden. Mit der Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie liegen seit Juni 2018 Daten einer großen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom vor [1, 3]. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Patientinnen mit erhöhtem klinischen Rezidivrisiko, aber niedrigem oder intermediärem genomischen Risiko</p>			
--	---	--	--	--

		eine endokrine Therapie der Kombination von endokriner und Chemotherapie nicht unterlegen ist. Der G-BA beauftragte das IQWiG daraufhin mit einem Addendum zum vorherigen Abschlussbericht. Darin wurde im September 2018 der Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie erkannt, bezogen auf den Test Oncotype DX [4].			
26.	DGHO	<p><b>3. Integration der molekularen Diagnostik in den Gesamtprozess der Tumordiagnostik</b></p> <p>Die Bestimmung des Rezidivrisikos mittels Oncotype DX setzt die Einsendung von Tumorgewebe an ein zentrales Labor von Genomic Health® voraus. Die Prozedur ist etabliert, markiert aber auch den Weg in eine neue Form der molekularen Diagnostik durch Überlassung von Tumormaterial und Delegation der Analyse an einen externen, kommerziellen Anbieter.</p> <p>In einem aktuellen Positionspapier haben wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften aus der Onkologie Eckpunkte für die Integration der molekularen Diagnostik in den gesamten Prozess der Diagnostik publiziert [5]. Die Fachgesellschaften fordern in ihrem Positionspapier vom 16. Januar 2019, dass die Durchführung molekularer Diagnostik in den standardisierten, Leitlinien-konformen Ablauf der onkologischen Diagnostik integriert sein muss. Dieser beginnt mit der</p>		Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.	nein

		<p>gezielten Indikationsstellung, reicht über die sichere mikroskopische Identifikation von Tumorgewebe, und die zielgerichtete Auswahl des korrekten Untersuchungsverfahrens, über die qualifizierte Analyse einschl. der Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen bis zur umfassenden Diskussion der Ergebnisse im Tumorboard.</p> <p>Eine umfassende Auseinandersetzung mit der zentralisierten molekularen Tumordiagnostik durch kommerzielle Anbieter findet sich im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom August 2018 [6].</p>			
27.	DGHO	<p><b>4. Weiterentwicklung von Biomarkern</b></p> <p>Zur Abschätzung des Rezidivrisikos beim frühen Mammakarzinom stehen in Deutschland mehrere Tests zur Verfügung (in alphabetischer Reihenfolge): Breast Cancer Index®, Endopredict®, MammaPrint®, Oncotype DX® und Prosigna® (PAM50). Die Tests verwenden nicht dieselben Gene und Algorithmen. Die methodische Aufarbeitung und die prognostische Aussagekraft sind unterschiedlich [7], auch die Qualität der klinischen Studien. Die Kosten für diese Tests werden zum Teil übernommen.</p> <p>Offene Fragen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Können prädiktive Biomarker auch bei jüngeren Patientinnen zur Entscheidung</li> </ul>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt</p>	nein

		<p>für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt werden?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kann auch bei anderen Patientinnen mit hohem klinischem Rezidivrisiko, aber niedrigem genomischem Risiko, auf die Chemotherapie verzichtet werden?</li> <li>- Welches ist der beste, prädiktive Test für die jeweilige Fragestellung? Hier sind auch indirekte Vergleiche auf der Basis prospektiv erhobener Daten denkbar.</li> </ul> <p>Wie können kombinierte Risiko-Scores entwickelt und validiert werden.</p>			
28.	<b>Nano-String</b>	<p>Die Empfehlungen des G-BA unterscheiden sich sehr stark von den internationalen Behandlungsrichtlinien (ASCO, ESMO, St. Gallen Consensus Panel) und der kürzlich abgeschlossenen Überprüfung dieser Produktklasse durch das National Institute of Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien.<sup>1</sup></p>	<p>Da in dem Entwurf des Beschlusses des G-BA unter anderem die Unterschiede zwischen dem IQWiG-Bericht und den ASCO-Behandlungsrichtlinien erörtert werden, werden wir uns auf die Unterschiede zwischen dem IQWiG-Bericht und dem kürzlich veröffentlichten NICE-Leitfaden konzentrieren.</p> <p>Erstens wurden in der NICE-Prüfung 153 Veröffentlichungen als relevant erachtet im Gegensatz zu nur drei vom IQWiG.<sup>1</sup></p> <p>Das NICE identifizierte vier verschiedene Studientypen, die als relevant eingestuft wurden für die Beantwortung der klinischen Frage. Wir ermutigen das IQWiG, bei der Durchführung von Evidenzprüfungen für nicht-pharmazeutische Produkte, bei denen Endpunkte und Evidenzstandards nach wie vor ein Diskussionspunkt zwischen</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Bewertung von Unterlagen durch den G-BA unter Nr. 15 in diesem Abschnitt</p>	nein

			<p>Ärzten und Richtlinienausschüssen sind, einen flexibleren Ansatz zur Bewertung der vorliegenden Studien in Betracht zu ziehen.</p> <p>Im Einzelnen hat NICE acht Datensätze identifiziert, die die Prognoseleistung des Prosigna-Tests belegen. Fünf der Datensätze umfassten Patientinnen mit endokriner Therapie allein und lieferten Informationen von über 5.500 Patientinnen. Das Prosigna Testergebnis fügte hierbei den klinisch-pathologischen Faktoren in multivariaten Analysen in allen Studien bei nodal-negativen Patientinnen signifikante unabhängige Prognoseinformationen hinzu.</p> <p>Die NICE-Analyse berücksichtigte sorgfältig die zugrundeliegenden klinisch-pathologischen Faktoren der Patientinnen, während das IQWiG diese Faktoren nicht berücksichtigte. Die klinischen Einschätzungen und die Kosten-Nutzen-Schätzungen variierten erheblich in Patientensubgruppen, die durch klinisch-pathologische Faktoren und algorithmische Bewertungen definiert wurden. Weitere Informationen zum Vergleich des Risikos eines Fernrezidivs nach Risikogruppe für jeden Test, getrennt nach Kategorien der klinisch-pathologischen Faktoren (ermittelt durch den Nottingham Prognostic Index, NPI), finden Sie in Tabelle 124 des NICE Diagnostic Assessment Report. <sup>2</sup> Daher entschied sich NICE, die Erstattung nur für EndoPredict, OncoTypeDX, and Prosigna bei nodal-negativen Patienten zu empfehlen, bei denen ein mittleres Rezidivrisiko besteht,</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>dass durch einen validierten Algorithmus definiert wird, <b>der auf klinisch-pathologischen Faktoren</b>, wie beispielsweise dem Nottingham Prognostic Index oder PREDICT, basiert. In den NICE-Leitlinien wurde festgestellt, dass die Beweise für einen unterschiedlichen relativen Behandlungseffekt nach Risikogruppen aufgrund des Risikos einer möglichen Verzerrung schwach sind. <sup>1</sup> Siehe auch Abschnitt 5.5 der NICE-Anleitung 34, die ebenfalls in Anhang B zu finden ist. Der prognostische Effekt jedes Tests bestimmte dann den berechneten klinischen Nutzen. Für die angegebene Population führte die Verwendung von Prosigna zu einem QALY-Gewinn gegenüber der Praxis in England ohne einen Test von 0,06, <b>der größte Gewinn aller Tests</b>. Die Verwendung von OncotypeDX reduzierte die QALY-Werte im Vergleich zur Standardpraxis in England ohne Verwendung eines Tests (-0,01).</p> <p>Da NICE die Testung nur bei nodal-negativen Patientinnen mit mittlerem Risiko eines Fernrezidivs empfiehlt, stellte es fest, dass die TAILORx-Studie<sup>3</sup> hierfür nur begrenzt aussagekräftig ist, da nur 24% der in die Studie aufgenommenen Patientinnen mit der vorgesehenen Patientenpopulation übereinstimmten. Weitere Informationen zur Diskussion des Ausschusses bezüglich der TAILORx-Studie finden Sie in Abschnitt 5.6 der NICE Diagnostic Guidance 34, die ebenfalls in Anhang B zu finden ist. <sup>1</sup></p>		
--	--	--	--	--	--

			Insgesamt stellt der NICE-Leitfaden einen sehr anspruchsvollen Ansatz für die Analyse dieser Prognosetests dar, indem die in Frage kommenden Patientinnen in Untergruppen eingeteilt werden. Bei jeder Untergruppe wurde die hierfür gängige aktuelle Praxis berücksichtigt, und zusätzlich zur klinischen Nutzenanalyse wurde jeweils eine Kosten-Nutzen-Analyse hinzugefügt.		
29.	<b>Nano-String</b>	Die Verwendung der OPTIMA-Vorstudie zur Ermittlung der verschiedenen Risikogruppenzuweisungen durch die verschiedenen Tests ist unangemessen und potentiell irreführend.	Über 75% der Patientinnen, die in die OPTIMA Prelim-Kohorte eingeschlossen waren, hatten einen oder mehrere positive Lymphknoten (63,6% 1-3 positive Lymphknoten, 13,9% 4-9 positive Lymphknoten und weitere 3,6% der Patienten mit positiver Sentinel-Knoten-Biopsie) und spiegelten somit nicht die in den G-BA-Empfehlungen genannten Patientinnen wider (nur nodal-negative Patientinnen). In Anhang D finden Sie die Tabelle der Einschlusskriterien der Patientinnen für die OPTIMA-Vorstudie. Der NICE-Leitfaden identifizierte Unterschiede in der Prognoseleistung der verschiedenen Tests und in den Wahrscheinlichkeiten der Risikogruppierungen in Subgruppen der Patientinnen, die durch klinisch-pathologische Risikofaktoren definiert wurden. <sup>1,2</sup> Das IQWiG ließ außerdem außer Acht, dass die verschiedenen Tests unter Verwendung verschiedener Gewebeabschnitte eines einzelnen Tumors durchgeführt wurden, was aufgrund der Tumorheterogenität zu verschiede-	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter 10 in diesem Abschnitt Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>nen Ergebnissen führen kann. Außerdem gelten für Tests ohne CE-Kennzeichnung oder FDA-Clearance, wie dem Oncotype DX, keine verbindlichen Vorgaben zur Charakterisierung der Scorevarianz in Verbindung mit der Verwendung bestimmte Gewebeabschnitte. Das Fehlen von Daten zur Gewebevarianz wirft somit Probleme bei der Interpretation der OPTIMA-Vorstudie auf.</p> <p>Die analytischen Validierungsstudien zur CE-Kennzeichnung und der FDA-Clearance von Prosigna wurden in einem von Experten begutachteten Journal veröffentlicht<sup>5</sup>, in dem 43 Brusttumorblöcke verwendet wurden, um die mit verschiedenen Gewebeabschnitten verbundene Varianz festzustellen. Im Vergleich dazu ist die einzige für OncotypeDX publizierte Evidenz in dem Manuskript der NSABP B14 Validierungsstudie enthalten, in der Geweblocks von zwei Patientinnen genutzt wurden, um die Varianz der verschiedenen Gewebe zu belegen.<sup>6</sup></p>		
30.	<b>Nano-String</b>	Wir fordern dazu auf, die Ergebnisse TransATAC <sup>7</sup> Studie zu berücksichtigen.	Wir nehmen zur Kenntnis, dass das IQWiG den Schwellenwert von 70% der Patienten aus der ursprünglichen Studie für Biomarker Studien fordert. Der kürzlich durchgeführte Vergleich von verschiedenen Tests (OncotypeDX, Prosigna, EndoPredict) in der TransATAC-Kohorte umfasste die Ergebnisse der drei Tests an denselben 591 nodal-negativen Patientinnen und wurde trotzdem nicht berücksichtigt.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter 10 in diesem Abschnitt Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p><b>Es ist nicht verständlich, warum Vergleichsstudien, die mit denselben Patientinnen für alle Testungen durchgeführt wurden, trotzdem an der 70% -Schwelle scheitern sollten.</b> Außerdem umfasste die TransATAC-Studie 591 nodal-negative Patientinnen, während die OPTIMA-Vorstudie insgesamt 302 Patientinnen umfasst (nur 57 Patientinnen davon waren nodal-negativ).</p>		
31.	<b>Nano-String</b>	Die IQWiG-Analyse und die darauf folgenden Empfehlungen des G-BA sollten eine Empfehlung zur Verwendung des Prosigna -Tests enthalten.	<p>Der Prosigna-Test identifizierte in einer Vergleichsstudie mit OncotypeDX und EndoPredict, die 591 nodal-negative Patientinnen umfasste, eine Niedrigrisiko-Gruppe, die <b>das geringste Risiko für Fernmetastasen</b> aufwies, verglichen mit den anderen Tests.<sup>7</sup> Die Niedrigrisiko-Gruppe des Prosigna-Tests wies eine Rezidivrate von 3,0% auf, während die Niedrigrisiko-Gruppe von OncotypeDX ein Rezidivrisiko von 5,9% aufwies (Anhang E).<sup>8</sup> Die verbesserte prognostische Aussagekraft kann auf die unterschiedlichen Gensets zurückgeführt werden (46 Gene für Prosigna versus 16 für OncotypeDX) und auf die Inklusion der klinisch-pathologischen Faktoren im Prosigna Algorithmus (Tumorgröße und Nodalstatus).</p> <p>Der Prosigna-Test bestimmt auch den <b>intrinsischen molekularen Subtyp</b> eines Brusttumors (Luminal A, Luminal B, HER2-Enriched und BasalLike) anhand der von Dr. Chuck Perou und Kollegen, der akademischen Gruppe,</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in diesem Abschnitt	nein

			<p>die im Jahr 2000 die molekularen Subtypen entdeckte, etablierten Methodik.  <sup>9</sup> Die Kombination dieser Informationen liefert den Ärzten die wichtigen und notwendigen zusätzlichen prognostischsten Informationen<sup>7</sup> für das Behandlungsmanagement ihrer Patientinnen. Außerdem kann die Bestimmung des Subtyps die notwendige Klassifikation erbringen und unklare IHC/FISH Ergebnisse identifizieren, um diese ggf. zu wiederholen.                  Der Prosigna-Test wird vor Ort beim lokalen Pathologen durchgeführt, sodass eine kurze Test-Durchführungszeit möglich ist. Der Test verfügt über eine behördliche Genehmigung (CE und FDA) für den dezentralen Einsatz im lokalen Labor.</p>		
--	--	--	--	--	--

**D-2.7.1.2 Methodenbeschreibung in §§ 1 und 2**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	DGGG	<p>Ad § 1                      Aus den oben angegebenen Gründen ist es für die Patientinnen von großer Bedeutung, dass die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Chemotherapie auf einer möglichst akkuraten Abschätzung des Rückfallrisikos beruht.                      Kein Änderungsvorschlag</p>	<p>Diese Risikoabschätzung lässt sich durch Genexpressionsanalysen verbessern, speziell wenn die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie durch klinisch-pathologische Kriterien alleine nicht eindeutig getroffen werden kann [6, 7].</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p>	nein

<p>2.</p>	<p><b>DGGG</b></p>	<p>Ad § 2 Wir sehen es als problematisch, dass der Beschlussentwurf, basierend auf dem vom IQWiG erstellten Addendum D18-01 [8], lediglich einen validierten Test (Oncotype DX®) gelten lässt. Änderungsvorschlag: Wir schlagen daher vor, dass analog zur aktuellen S3-Leitlinie methodisch standardisierte und klinisch validierte Multigentests zur Entscheidungsfindung herangezogen werden können, wenn bei ER/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen die konventionellen Prognosefaktoren keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben.</p>	<p>Mittlerweile liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [9, 10]. Bei der Literatursuche wurden systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und randomisierte Studien herangezogen. Zusätzlich zu ER, PR und HER2 wurde eine ausreichende Evidenz für eine Clinical Utility der validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® bei nodal-negativen Patientinnen bestätigt.</p> <p>Konträr war der Abschlussbericht des IQWiG, der den Beschlussentwürfen des G-BA zugrunde liegt [11]. In diesem Bericht wurden 3 randomisierte und 5 Prognosestudien betrachtet. Von diesen 8 Studien wurde allerdings für den Abschlussbericht keine der Prognosestudien berücksichtigt. Von den drei randomisierten Studien wurden lediglich zwei berücksichtigt [12, 13]. Im Abschlussbericht wurde das Arbeitsergebnis folgendermaßen</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5. Siehe zum IQWiG-Abschlussbericht unter 10. Siehe zur Bewertung von Unterlagen durch den G-BA unter Nr. 15.</p>	<p>nein</p>
-----------	--------------------	---	---	---	-------------

			<p>eingeorndet: „Im vorliegenden Bericht konnten lediglich Ergebnisse von 2 der 8 eingeschlossenen Studien für den vorliegenden Bericht herangezogen werden. Die Ergebnisse der verbleibenden 6 Studien wurden aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Daten nicht für die Bewertung verwendet. Für die Beantwortung der Fragestellung war die Datenlage auf Basis der 8 eingeschlossenen Studien insgesamt nicht ausreichend.“</p> <p>Im Gegensatz dazu wurden im Rahmen der aktuellen Empfehlungen der AGO zu Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome die validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® positiv bewertet, wenn andere Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen (AGO Empfehlungsgrad +) [7].</p> <p>Auch in der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [6] interpretieren wir die vorliegende Evidenz zu validierten Multigentests anders als das IQWiG: „Nur, wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>negativen, nodal-negativen Mammakarzinomen die konventionellen Prognosefaktoren einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.“</p> <p>In der aktuellen Diagnostics guidance [DG34] des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) wurden die validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict® und Prosigna® unter bestimmten Voraussetzungen ebenfalls positiv bewertet [14].</p> <p>Das IQWiG hat aktuell ([D18-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Addendum zum Auftrag D14-01) Oncotype DX® anhand der TAILORx Studie bewertet und kommt zu dem Schluss, dass daraus ein „Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemischen Chemotherapie abgeleitet werden kann“ [8].</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>Auch wenn in der TAILORx Studie der Proliferationsmarker Ki-67, anders als in Deutschland üblich und explizit in der S3 Leitlinie empfohlen, nicht berücksichtigt wurde, und viele Patientinnen in der Studie randomisiert wurden, die ein niedriges klinisch-pathologisches Risikoprofil hatten, wird diese Schlussfolgerung des IQWiGs von uns geteilt.</p> <p>Letztlich bestätigt die prospektive TAILORx Studie [15] das, was anhand der prospektiv-retrospektiven Ergebnisse aus der NSABP B20 Studie zu Oncotype DX® [16] schon seit mehr als einer Dekade bekannt war und auch dezidiert von den Autoren in der aktuellen TAILORx Publikation so formuliert wurde („The 9-year rate of distant recurrence in women with a recurrence score of 11 to 25 in our trial was approximately 5%, irrespective of chemotherapy use, a finding consistent with that predicted from the original report showing a significant treatment interaction between chemotherapy benefit and a recurrence score of 26 or higher.“). Patientinnen mit einem intermediären Recurrence Score haben keinen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie.</p>		
--	--	--	---	--	--

			Dennoch sehen wir den Beschlussentwurf des G-BA als problematisch, da hier dezidiert ausschließlich ein validierter Multigentest (Oncotype DX®) aufgeführt wird. Diese Verengung auf einen einzigen Test widerspricht, wie oben erwähnt, nationalen und internationalen Empfehlungen bzw. Leitlinien.		
3.	DGP/BDP	<p><i>Text aus Anschreiben:</i></p> <p>Genereller Kommentar:          „[...] Der G-BA stimmt nunmehr überein, dass die Auswertung der vorgelegten Studie geeignet ist, die Anwendung des Biomarkertests zu Lasten der GKV zu empfehlen, [...].“          Der Beschlussentwurf sieht vor, Biomarker-basierte Tests bei primären HR-positiven, HER2-negativem, nodal negativem Mammakarzinom zuzulassen. Dies kann im Einklang mit der aktuellen S3-Leitlinie grundsätzlich befürwortet werden.          Im § 2 des Beschlussentwurfes werden die Methode zur Biomarkeranalyse und die Indikationen spezifiziert. KBV/DKG (1) nennen „Indikation und Produktname“ und GKV-SV/ Patvertr. (2) „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“. Die Version der GKV-SV (Anlage 3) ist zwar präziser und differenzierter; aber dennoch sind u. E. nach alle Varianten nicht akzeptabel. Es wird aktionistisch eine Lösung suggeriert, die nicht nur keine ist, sondern die bestehende Versorgungssituation verschlechtern könnte.          Gründe dafür sind sowohl aus          1.wissenschaftlicher Sicht,</p>		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.  Siehe zur Spezifizierung der Methode unter Abschnitt 1a Nr. 20.	nein

		2.aus Versorgungssicht, und 3.aufgrund der faktischen Zulassung eines Produkts (Onkotype-DX) zu nennen.			
4.	<b>Myriad</b>	Myriad weist darauf hin, dass der in allen drei Vorschlägen zur Fassung des § 2 Anlage I Nr. XX der Methoden-RL namentlich genannte Test Oncotype DX Breast Recurrence Score aus unserer Sicht aktuell nicht die Leistungsvoraussetzungen des SGB V erfüllt und dass damit die tatsächliche Verfügbarkeit dieses Tests nicht gewährleistet wäre.	b. Die Untersuchung der Expression der Gene im Tumorgewebe stellt den wichtigsten Bestandteil eines Genexpressionstests dar, bildet den Schlüssel zur weiteren Therapie der Patientin und stellt somit die zentrale Leistungserbringung dar. Es muss sichergestellt sein, dass die Leistung in allen Punkten den inländischen Qualitäts- und Erstattungsanforderungen genügt. Dieses ist bei Oncotype DX unserer Auffassung nach aktuell nicht der Fall. Indem die laborärztliche Leistungserbringung von Oncotype DX nach unserer Kenntnislage in den USA durchgeführt wird und damit der wichtigste Bestandteil des Testverfahrens außerhalb der deutschen und europäischen Grenzen erfolgt, stellen wir nicht nur die Erstattungsfähigkeit von Oncotype DX in Frage, sondern auch die Konformität des Analyselabors mit nationalen bzw. europäischen qualitätsrelevanten Sicherheitsanforderungen. Aus diesen Gründen halten wir es für unzulässig, dass dieser Test	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.  Siehe zu den rechtlichen Voraussetzungen unter Abschnitt 1a Nr. 17	

			<p>namentlich in der Methoden-RL genannt und damit der Anschein der uneingeschränkten Erstattungsfähigkeit erweckt wird.</p> <p>c. Labormedizinische Untersuchungen unterliegen in Deutschland einheitlichen Qualitätskriterien. Laborergebnisse sind erst dann aussagekräftig und vergleichbar, wenn sie unter den gleichen Bedingungen und einheitlichen Kriterien erfolgen.</p> <p>Deswegen verpflichten die Richtlinien der Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung die Erbringer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen ausnahmslos, die entsprechenden Sicherheits- und Qualitätsanforderungen zu berücksichtigen. Die Richtlinien führen detailliert auf, wie ein medizinisches Labor organisatorisch und hierarchisch aufgebaut sein muss und welche Qualitätssicherungssysteme es vorzuhalten hat. Die Erbringung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen in den USA erfolgt nicht auf Grundlage der zuvor genannten Standards und ent-</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>zieht sich auch einer externen Qualitätskontrolle durch Referenzinstitute wie sie die Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung vorsieht. Auch der G-BA macht in zahlreichen Qualitätsrichtlinien deutlich, dass einheitliche Qualitätsmaßstäbe in der vertragsärztlichen Versorgung, in Krankenhäusern oder bei bestimmten Behandlungsmethoden essentiell sind. Es verwundert daher, dass dieser Aspekt bei der in den USA durchgeführten Laboranalyse für Oncotype DX in dem hier in Rede stehenden Beschlussentwurf keine Beachtung gefunden hat.</p> <p>Dass die Frage des „out of europe“, d.h. die Lokalisierung des Analyselabors außerhalb der EU auch seitens des Herstellers von Oncotype DX ernst genommen wird, zeigen z.B. jüngste Äußerungen des Unternehmens auf der JP Morgan Healthcare Conference (Popovits CEO Genomic Health, 07.01.2019). Der CEO sprach von der nicht existenten Kit-Version als einem kritischen Punkt bei der internationalen Expansion und betonte, dass weiterhin Anstrengungen unternommen werden, diese im Jahr 2020 in</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Deutschland zu ermöglichen. In der Folge bedeutet dieses jedoch, dass zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund der Lokalisierung des Labors und damit der wesentlichen Leistungen außerhalb der EU die vorgenannten Qualitätsanforderungen nicht ohne weiteres als erfüllt angesehen werden können.</p> <p>d. Die fehlende CE-Kennzeichnung des <u>Tests</u> Oncotype DX (nicht des Transportbehälters, dieser verfügt über eine CE-Kennzeichnung) deutet darauf hin, dass die Konformität des Produkts nach Medizinproduktegesetz (MPG) sowie den europarechtlichen Anforderungen aus den Verordnungen (EU) 2017/745 und 2017/746 in Zweifel zu ziehen ist. Ein Grund für die für die fehlende CE-Kennzeichnung könnte aus unserer Sicht die nicht gegebene bzw. ungenügende Kontrollmöglichkeit bzw. Nachprüfbarkeit der Qualitäts- und Sicherheitsstandards des Labors in den USA sein. Wenn diese fehlt, bedeutet das, dass die Leistungsfähigkeit sowie die Messsicherheit</p>		
--	--	--	--	--	--

			<p>des Tests nicht den europäischen Vorgaben entsprechend überprüft wurden. Ein Konformitätsbewertungsverfahren sowie eine CE-Kennzeichnung sind aus unserer Sicht zumindest für die Erstattungsfähigkeit unabdingbar.</p> <p>e. Die laboratoriumsmedizinische Untersuchung ohne CE-Kennzeichnung entzieht sich im Falle einer Erbringung im Nicht-EU-Ausland nicht nur der Qualitätskontrolle nach europäischen bzw. deutschen Standards, sondern auch dem Schutzschirm der Datenschutzgrundverordnung. Eine Nutzungskontrolle bzw. restriktive sensible Verwendung von Patientendaten kann so nicht gewährleistet werden. Die Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) ist in den USA nicht anwendbar, sensible Gesundheitsdaten und Untersuchungsergebnisse der Patientinnen sind damit schutzlos und schrankenlos nutzbar. Insofern bezweifeln wir, dass deutsche Datenschutzstandards durch ein amerikanisches Labor sichergestellt werden können.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>f. Vor diesem Hintergrund ist es sehr fraglich, ob Onco-type DX die Anforderungen erfüllt, die an neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gestellt werden, die dem deutschen GKV-System unterfallen. Gemäß § 135 Absatz 1 SGB V können neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dann zu Lasten der GKV angewendet werden, wenn der G-BA Empfehlungen abgegeben hat über:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie medizinische deren Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachte Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapieeinrichtung,</li> <li>2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern, und</li> </ol>		
--	--	--	---	--	--

			<p>3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung. Zusammengefasst bezweifeln wir, dass diese Aspekte durch Oncotype DX gewährleistet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nichtüberprüfbarkeit von Maßnahmen zur Qualitätssicherung,</li> <li>- Leistungserbringung (des wesentlichen Teils) außerhalb der EU und europäischer Standards,</li> </ul> <p>so, dass dem Grundsatz des § 18 SGB V folgend, die Leistung nicht erstattungsfähig sein kann und die gesetzlichen Krankenkassen zur Überprüfung des Leistungsanspruchs der Versicherten verpflichtet sind. Dieses wäre ebenfalls der Fall, wenn der Versicherte sich innerhalb der EU, jedoch außerhalb Deutschlands einer Behandlung unterzieht. Nichts Anderes kann daher bei einer Laboranalyse gelten, die den Hauptbestandteil eines Testverfahrens darstellt. Eine automatische Erstattungsfähigkeit des Testverfahrens (hier Oncotype DX) kann aus unserer Sicht im Falle der Leistungserbringung im Ausland auch nicht durch eine positive Methodenbewertung des G-BA ohne Weiteres angenommen werden.</p>		
--	--	--	---	--	--

			<p>Deshalb sieht Myriad die im Beschlussentwurf beschriebene Vorgehensweise, das laufende Methodenbewertungsverfahren einseitig für Oncotype DX positiv abzuschließen, hinsichtlich der tatsächlichen Verfügbarkeit von Oncotype DX und angesichts der neuen Datenlage für EndoPredict als nicht zielführend an und plädiert aus Gründen der Sicherstellung der Patientenversorgung für eine Überarbeitung des Beschlussentwurfes, die auch EndoPredict einen Nutzen zuerkennt.</p>		
5.	<b>VDGH</b>	<p>Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“ oder Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene“</p>	<p>Der VDGH begrüßt die Aufnahme einer biomarkerbasierter Methode zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom in die Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung, damit diese Leistung zeitnah allen Frauen in der gesetzlichen Krankenversicherung zugänglich ist.</p> <p>Aus Sicht des VDGH muss klargelegt werden, dass die beschriebenen Testmerkmale zu erfüllen sind. Es darf keine Marktmonopolisierung zugunsten eines Produktes erfolgen. Die Formulierungsvorschläge des GKV-SpiV und der Patientenverbände formulieren dies</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p>	Ja

			<p>klarer als der Textvorschlag von KBV/DKG. Auch in allen anderen Richtlinien des G-BA sowie in den Leistungsbeschreibungen der Gebührenpositionen im EBM und des DRG-Katalogs werden keine Produkte namentlich benannt, sondern Methoden und Leistungen inhaltlich beschrieben. Diese Systematik ist beizubehalten. Um künftige Methoden nicht von vornherein auszuschließen, sollte ferner ein Passus ergänzt werden, dass Methoden, die auf qualitativ gleichwertigen Testmerkmalen basieren, ebenfalls zulässig sind.</p>		
6.	<b>BÄK</b>	<p>Von den unterschiedlichen Varianten des Beschlussentwurfs zur Spezifizierung der Methode (Anlage I, Nr. XX, § 2) unterstützt die BÄK den Formulierungsvorschlag von KBV und DKG.</p> <p>Der G-BA sollte es dabei vermeiden, Kraft seiner Richtlinienkompetenz einzelnen Medizinprodukten Marktvorteile zu verschaffen und sich zudem in Abhängigkeiten von deren Herstellern zu begeben, vor allem, wenn die Hersteller nicht oder nur bedingt deutschem bzw. europäischem Recht unterliegen. Die fortgesetzte Prüfung der Gleichwertigkeit anderer Testverfahren zum Oncotype-DX®-Test sollte daher nicht von vornherein ausgeschlossen, sondern forciert werden.</p> <p>Es sollte weiterhin nicht aus dem Blick geraten, dass die neuen Möglichkeiten der genetischen Untersuchungen zweifellos im Sinne wissenschaftlichen Fortschritts zu begrüßen</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p> <p>Siehe zur Spezifizierung der Methode unter Abschnitt 1a Nr. 20.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Abschnitt 1a Nr. 5.</p>	nein

		sind, die Entscheidung über den Behandlungsverlauf und -umfang aber insgesamt viele weitere Faktoren zu berücksichtigen hat und am Ende zwischen Arzt und Patientin gemeinsam abzustimmen ist.			
7.	Genomic Health	<p><b>Zu: Beschlussentwurf Anlage 1, Seite 1:</b>  <b>§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung</b>          (1) Die Methode umfasst die molekularbiologische Analyse <u>von reseziertem Tumorgewebe</u> [...]  <b>Vorschlag zur klärenden Formulierung:</b>          „von ausreichenden Mengen an gewonnenem Tumorgewebe“</p>	Im Beschlusstext sollte deutlich werden, dass die Gewinnung von Tumorgewebe in ausreichender Menge für die Durchführbarkeit des Tests vorauszusetzen ist.	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aufgrund der Stellungnahme werden Änderungen vorgenommen, die zu einem konsentierten Beschlussentwurf führen:</p> <p>„§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung          (1) Die Methode umfasst den Einsatz biomarkerbasierter Tests, also die molekularbiologische Analyse von Tumorgewebe [...]“</p> <p>Eine nähere Definition der Tumormenge erachtet der G-BA für nicht notwendig. Es muss weder beschrieben werden, dass das Tumorgewebe „reseziert“ ist oder in ausreichenden Mengen vorliegen muss.</p>	Ja
8.	Genomic Health	<p><b>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2</b>  <b>§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen</b>  <b>KBV/DKG Variante „Indikation und Produktname“:</b>          1) Vom Beschluss umfasst ist die in § 1 genannte biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit einem primären HR-positivem, HER-2neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4</p>	ja

		<p>Anwendung der Vorgehensweise des <u>Onco-type Dx Breast Recurrence Score</u>.  <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>                  "... unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests."</p>	<p>ermächtigen. Vor diesem Hintergrund raten wir von Formulierungen ab, die eine geschützte Methode skizzieren.</p>		
9.	Genomic Health	<p><b>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2</b>  <b>§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen</b>  <b>GKV-SV Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“:</b>                  (2) <u>Es wird eine Expressionsanalyse von 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Genen durchgeführt: Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, Invasionsgene (MMP11, CTSL2), HER2 (GRB7, HER2), Östrogen (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), GSTM1, CD68, BAG1 und 5 Referenzgenen (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC). Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert. Dieser Wert ist auf folgende Weise zu ermitteln: [...]</u>   <u>[...] Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype DX Breast Recurrence Score erfüllt.</u>   <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>                  (2) Es wird eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt.</p>	<p>Die analytische und klinische Validierung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests sowie alle diesbezüglichen maßgeblichen Studien (wie z.B. die TAILORx-Studie) erfolgten ausschließlich auf der Basis von Testergebnissen aus dem Labor von Genomic Health, Inc.                  Der Formulierungsvorschlag ließe theoretisch zu, dass ein Dritter 21 einzelne rtPCR Tests mit marktgängigen Methoden zu Lasten der deutschen Kostenträger durchführt und durch anschließende Kalkulation ein surrogates Testergebnis ableitet, ohne den vollen Prozess zur Ermittlung des qualitätsgesicherten und mit Daten belegten 21-Gen-Recurrence Score®-Testergebnisses sicherstellen zu können.                  Genomic Health, Inc. verfügt über geschützte Verfahren und die Erfahrung aus über 900.000 Testdurchführungen seit 2004. Daher kann die Zuverlässigkeit der Testergebnisse, die ein Dritter unter Anwendung der hier skizzierten Methode ermittelt, ohne Beibringung eines angemessenen Nachweises</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.                   Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p>	nein

			<p>der Übereinstimmung mit den von Genomic Health, Inc. ermittelten Testergebnissen, nicht garantiert werden.</p> <p>Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund empfehlen wir wie nebenstehend.</p>		
10.	Genomic Health	<p><b>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2</b>  <b>§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen</b>  <b>PatV Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene“:</b>  <u>(2) Es wird eine Expressionsanalyse von 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Genen durchgeführt: Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2), Invasionsgene (MMP11, CTSL2), HER2 (GRB7, HER2), Östrogen (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), GSTM1, CD68, BAG1 und 5 Referenzgenen (ACTB, GAPDH, RPLPO, US, TFRC). Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert. Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype DX Breast Recurrence Score erfüllt.</u>  <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b></p>	<p>Die analytische und klinische Validierung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests sowie alle diesbezüglichen maßgeblichen Studien (wie z.B. die TAILORx-Studie) erfolgten ausschließlich auf der Basis von Testergebnissen aus dem Labor von Genomic Health, Inc.</p> <p>Der Formulierungsvorschlag ließe theoretisch zu, dass ein Dritter 21 einzelne rtPCR Tests mit marktgängigen Methoden zu Lasten der deutschen Kostenträger durchführt und durch anschließende Kalkulation ein surrogates Testergebnis ableitet, ohne den vollen Prozess zur Ermittlung des qualitätsgesicherten und mit Daten belegten 21-Gen-Recurrence</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Methodenbeschreibung im BE § 2 in Abschnitt 1a Nr. 4.</p>	nein

		<p>(2) Es wird eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt.</p>	<p>Score®-Testergebnisses sicherstellen zu können.          Genomic Health, Inc. verfügt über geschützte Verfahren und die Erfahrung aus über 900.000 Testdurchführungen seit 2004. Daher kann die Zuverlässigkeit der Testergebnisse, die ein Dritter unter Anwendung der hier skizzierten Methode ermittelt, ohne Beibringung eines angemessenen Nachweises der Übereinstimmung mit den von Genomic Health, Inc. ermittelten Testergebnissen, nicht garantiert werden.          Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.          Vor diesem Hintergrund empfehlen wir wie nebenstehend.</p>		
--	--	--	---	--	--

**D-2.7.1.3 Qualitätssicherung in §3 inkl. Patientinnenmerkblatt**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	DGGG	<p>Ad § 3 Wir halten es für wichtig, Eckpunkte zur Qualitätssicherung bei der Anwendung biomarkerbasiertes Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom festzulegen. Diesbezüglich schließen wir uns dem Standpunkt der GKV-SV / PatV an. Änderungsvorschlag: Bestätigung Standpunkt der GKV-SV / PatV</p>	<p>Die mehrdimensionale und komplexe Beratung über die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Chemotherapie sollte ÄrztInnen vorbehalten bleiben, die auf diesem Gebiet eine nachgewiesene und durch Weiterbildung dokumentierte Expertise haben. Des Weiteren sollte diese Aufklärung unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblatts zu biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs durchgeführt werden.</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aufgrund der Stellungnahme werden Änderungen vorgenommen, die zu einem konsentierten Beschlussentwurf führen:</p> <p>„§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung</p> <p>(1) Die Aufklärung muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B.) durch</p> <p>a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder</p> <p>b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p>c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“ oder</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
				<p>d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe</p> <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>	
2.	GfH	<p>Eine Aufklärung unter Einbeziehung des durch den Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Patientenmerkblattes wird - wie von GKV-SV/PatV vorgeschlagen - empfohlen.</p>	<p>Auch wenn die Genexpressionsanalyse mittels Oncotype nicht in den Anwendungsbereich den GenDG fällt, weil sie nicht zum Zwecke der Untersuchung erblicher genetischer Eigenschaften erfolgt, so ist ein sensibler Umgang mit diesen Daten trotzdem geboten. Denn während für die Gene Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, MMP11, CTSL2, GRB7, ER, PGR, BCL2, SCUBE2, CD68 und BAG derzeit keine Keimbahnvarianten bekannt sind, die eine relevante risikomodifizierende Wirkung hätten, sind für die Gene HER21 und GSTM112 seltene risikomodifizierende Varianten beschrieben worden. Auch wenn die Ergebnisse von Oncotype üblicherweise nur im Hinblick auf den errechneten Risikoscore mitgeteilt werden,</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Stellungnahme mit diesem Argument werden übernommen und führen zu einer konsentierten Formulierung im Beschlussentwurf Teil B (neu).</p> <p>Das Patientinnenmerkblatt wird zudem sprachlich überarbeitet.</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
			<p>ist nicht auszuschließen, dass mit zunehmendem Wissen über Keimbahnvarianten im Einzelfall pathologische Befunde weiter abgeklärt werden könnten. Deshalb sollten Patientinnen vor Anwendung von Oncotype grundsätzlich aufgeklärt werden. Denn eine ärztliche Aufklärung über den Zweck des Biomarkertests dient nicht nur der Qualitätssicherung, sondern auch der Wahrnehmung der informationellen Selbstbestimmung der Patientinnen und der Vermeidung unnötiger Kosten für das Gesundheitssystem.</p>		
3.	GfH	Sprachliche Überarbeitung der Patientinnen-Information	<p>Auch wenn die Genexpressionsanalyse mittels Oncotype nicht in den Anwendungsbereich den GenDG fällt, weil sie nicht zum Zwecke der Untersuchung erblicher genetischer Eigenschaften erfolgt, so ist doch eine Aufklärung unter Einbeziehung des durch den Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Patientenmerkblattes - wie von GKV-SV/PatV vorgeschlagen – zu empfehlen.</p> <p>Damit die Patientinnen-Information für möglichst viele Frauen verständlich ist, sollten nicht zu viele Sachverhalte in einem Satz verarbeitet werden. Beispiel: „In anderen Fällen ist das Ergebnis nicht eindeutig und auch Ihre Ärztin oder Ihr Arzt sind oder Sie selbst sind unsicher, ob Sie eine Chemotherapie machen sollten oder machen wollen.“ Die Kommasetzung sollte korrigiert und zur</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Stellungnahme mit diesem Argument werden übernommen und führen zu einer konsentierten Formulierung im BE Teil B.</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
			Vereinfachung die Nennung beider Geschlechter durch einen entsprechenden Disclaimer ersetzt werden.		
4.	GfH	Die Annahme von KBV und DKG, eine Genexpressionsanalyse an Tumormaterial sei eine anerkannte Methode, ist aus Sicht von Patientinnen eher nicht realistisch.		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen und berücksichtigt. Im Ergebnis schließen sich DKG/KBV der Erstellung eines Patientenmerkblatts an.	ja
5.	AGD	Patientenmerkblatt: Hinweis, dass das bereits entnommene Gewebe für die Testung ausreicht.	Keine zusätzlichen Schmerzen / Entzündungsgefahren.	Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen und berücksichtigt. Das Patientinnenmerkblatt wird zudem sprachlich überarbeitet.	ja
6.	AGD	Patientenmerkblatt: Es fehlen die konkreten statistischen Zahlenangaben zu Rückfällen unter adjuvanter Chemotherapie versus ohne adjuvante Chemotherapie. Diese Zahlen sollten laienverständlich eingearbeitet werden.	Notwendig für die Aufklärung bei Einbindung des Patienten in Krebs Therapieentscheidungen bzw. hier zur Teilnahme am Test zur Chemotherapieentscheidung	Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.  Im Sinne einer einfachen Formulierung wird auf Zahlenangaben verzichtet.	nein
7.	AGD	Patientenmerkblatt: Klarstellung, dass die Patientin trotzdem Anspruch auf eine Chemotherapie als Kassenleistung hat, wenn der Oncotype DX Recurrence Score niedrig ist aber der/die Arzt/Ärztin dennoch eine Chemotherapie empfiehlt.		Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.  Das Patientinnenmerkblatt im Beschlussentwurf Abschnitt B (neu) wird sprachlich überarbeitet.	ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
8.	DGP/BDP	<p>Anlage 4: zur Position GKV-SV und PatV; Patientinnenmerkblatt Seite 2: Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> „[...] Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor (Her2/neu-Ausprägung), [...]“</p>	<p>Sollte ersetzt werden durch: Wachstums-kennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung)</p> <p>- Ki-67-Wert gibt den Proliferationsindex an, das heißt den Anteil an Zellen, die sich im Proliferationszyklus befinden. Das ist ein indirekter Marker für die Wachstumsgeschwindigkeit, aber nicht gleichbedeutend.</p> <p>- HER2 ist kein Wachstumsfaktor sondern ein Wachstumsfaktorrezeptor</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Änderung des Patientinnenmerkblattes Nr. 6 in diesem Abschnitt</p>	Ja
9.	DGP/BDP	<p>Anlage 4: zur Position GKV-SV und PatV; Patientinnenmerkblatt Seite 2: Wann ist die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests sinnvoll?</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> Es muss an irgendeiner Stelle erwähnt werden, dass es um Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen primären Mammakarzinom geht</p>	<p>Im ganzen Merkblatt, aber ganz besonders auch in diesem Abschnitt fehlt die Beschreibung des Patientenkollektivs, für den die Tests überhaupt infrage kommen, nämlich Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen primären Mammakarzinom.</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Änderung des Patientinnenmerkblattes Nr. 6 in diesem Abschnitt</p>	Ja
10.	BÄK	<p><b>Zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung</b></p> <p>Mit der Einführung des Tests in die Regelversorgung wären flankierende Maßnahmen der Qualitätssicherung, wie sie das 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO des G-BA vorsieht („Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Konsentierung des Beschlussentwurfes in § 3 Abs. 1 unter Nr. 1 in diesem Abschnitt</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p>1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden“), nicht mehr obligatorisch. Insofern wäre die Koppelung der ärztlichen Aufklärung an bestimmte fachärztliche Qualifikationen nicht mehr zwingend. In der Begründung zum Beschlussentwurf vom Frühjahr 2018 herrschte jedoch Konsens, dass eine Präzisierung der fachärztlichen Qualifikationsanforderungen erforderlich sei, da für die Aufklärung der Patientin über die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests im Rahmen der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie spezifisches Fachwissen erforderlich ist.</p> <p>Die Bundesärztekammer hatte sich in diesem Zusammenhang damals mit Verweis auf die existierenden Vorgaben des G-BA an anderer Stelle, nämlich in der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V im Abschnitt für gynäkologische Tumoren, für die Konstellation</p> <p>a) Fachärztin oder Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt Gynäkologischer Onkologie oder</p> <p>b) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p>c) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatz-Weiterbildung Medikamentöse Tumorthherapie ausgesprochen. Die Bundesärztekammer hält diese Zuordnung nach wie vor zumindest für empfehlenswert.</p> <p>Es sollte jedoch abweichend vom Vorschlag von GKV-SV/PatV für Anlage I, Nr. XX, § 3 eine Formulierung gefunden werden, wonach das Merkblatt der Patientin vor der Entscheidung über die Durchführung oder Nichtdurchführung des Tests zwar obligat auszuhändigen ist. Der eigentliche Vorgang der ärztlichen Aufklärung sollte aber nicht mit der Verwendung des Merkblatts vermischt werden, da die Regelungen des BGB (vgl. § 630e BGB) die Bezugnahme auf ergänzende Unterlagen ausdrücklich als kann-Regelung vorsehen.</p>		<p>Die Regelung zur Aushändigung des Merkblattes wird vom G-BA als QS-Maßnahme für notwendig erachtet. Bestimmungen des BGB und andere für Ärzte einschlägige Rechtsnormen bleiben hiervon unberührt.</p>	
11.	BÄK	<p>Zum Merkblatt für Patientinnen</p> <p>Das Merkblatt sollte das Ziel haben, die Patientin bei ihrer Entscheidungsfindung zu unterstützen, indem komplexe medizinische Sachverhalte in möglichst allgemein verständlicher Sprache dargelegt werden. Dies ist bei dem vorliegenden Entwurf nicht</p>		<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen. Siehe zur Änderung des Patientinnenmerkblattes Nr. 6 in diesem Abschnitt.</p>	Ja

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p>durchgängig gelungen. Manche Formulierungen sind schwer verständlich, teilweise mit Blick auf den Satzbau, teilweise inhaltlich. Beispielhaft hervorgehoben seien folgende Passagen:</p> <p><i>„Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto geringer ist die Chance, dass die Vorteile einer Chemotherapie überwiegen.“</i></p> <p>Hier wird ein sicherer Umgang mit Wahrscheinlichkeiten in einer komplexen wenn-dann-Situation vorausgesetzt, der ohne eine gewisse Einübung in eine solche Denkweise nicht vorausgesetzt werden kann.</p> <p><i>„Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?“</i></p> <p><i>Routinemäßig werden anhand von klinischen Faktoren und Tumorgewebeproben bestimmt: Hormonempfindlichkeit für Hormone wie Östrogen und Progesteron (hormonrezeptor-positive bzw. hormonrezeptor-negative Ausprägung), Differenzierungsgrad (Stärke der Tumorzellveränderung), Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor (Her2/neu-Ausprägung), Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Alter im Zusammenhang mit letzter Regelblutung.“</i></p> <p>Die Bedeutung des Adjektivs „routinemäßig“ erschließt sich hier nicht. Es entsteht der Eindruck, routinemäßig sei mit unzureichend gleichzusetzen, da die aufgezählten Maßnahmen kein klares Bild lieferten und nun der (nicht routinemäßige?) biomarkerbasierte Test zum Einsatz kommen müsse. Wenn der biomarkerbasierte Test zum Leistungskatalog der GKV gehört (was die Folge des Beschlusses wäre), dürfte er im Verständnis der Patientin wohl gleichfalls „routinemäßig“ einzusetzen sein. Davon abgesehen stellt sich die Frage, welchen Erkenntnisgewinn die Aufzählung der diversen Faktoren für die Patientin haben soll. Für die Einschätzung der Analyseverfahren und ihrer Interpretation sind umfassende medizinische Spezialkenntnisse notwendig, die bei der Patientin kaum vorausgesetzt werden dürfen.</p> <p><i>„In anderen Fällen ist das Ergebnis nicht eindeutig und auch Ihre Ärztin oder Ihr Arzt sind oder Sie selbst sind unsicher, ob Sie eine Chemotherapie machen sollten oder machen wollen.“</i></p>			

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p>Im ersten Satz würde zumindest eine Streichung des ersten „sind“ für bessere Lesbarkeit sorgen. Trotzdem bleibt die Aussage schwer verständlich, da versucht wird, sowohl die Perspektive der Ärzte als auch der Patientin in einem Satz unterzubringen.</p> <p><i>„Dann kann eine Bestimmung des Rückfallrisikos mit einem Biomarker-basierten Test vielleicht zu einer klaren Empfehlung führen.“</i></p> <p>Die Aussage, dass ein Test vielleicht zu einer klaren Empfehlung führen kann, ist wenig hilfreich, da die vermeintliche Klarheit durch das „vielleicht“ unmittelbar wieder relativiert wird und damit sinnentleert ist.</p> <p><i>„Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich und ihre persönliche Situation bewerten.“</i></p> <p>Diese Aussage ist insoweit nicht falsch, als dass sie noch einmal die Entscheidungssituation vor Augen führt. Sie bringt aber insofern auch keine neue Erkenntnis und damit auch keine wirkliche Hilfestellung. Zudem wird hier die ärztliche Perspektive komplett ausgeblendet, so dass der Patientin möglicherweise suggeriert wird, für die Entscheidung allein verantwortlich zu sein und damit auch für die Folgen. Dies wirkt umso schwieriger, als die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für eine Patientin, anders als für einen Onkologen, kaum abschließend zu überschauen sein dürften.</p> <p><i>„Welches Rückfallrisiko Ihnen so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichten ist individuell.“</i></p> <p>Auch hier wird das Denken (und Handeln) auf der Basis von Wahrscheinlichkeiten vorausgesetzt. Die Entscheidung auf einen Verzicht ist nicht nur „individuell“, sie ist schlichtweg nicht eindeutig zu beantworten. Auch hier wird der Patientin das Gefühl vermittelt, es sei vor allem ihre Sache, eine Risikoeinstufung vorzunehmen und sich auf diese Weise für den weiteren Weg festzulegen. Eine solche Selbsteinstufung, die nicht nur medizinische Fachkenntnisse, sondern auch einen nüchternen Blick erfordert, dürfte aber in der Situation, akut einer gefährlichen Erkrankung ausgesetzt zu sein, eine Überforderung bedeuten.</p> <p><i>„Die Anwendung des biomarkerbasierten Testverfahrens ist dann sinnvoll, wenn eine Empfehlung zur Chemotherapie in Bezug auf andere Faktoren nicht eindeutig ist und</i></p>			

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
		<p><i>Ihre Ärztin oder Ihr Arzt unsicher sind, ob eine Chemotherapie für Sie empfehlenswert ist und auch Sie selbst noch unentschieden sind.</i></p>	<p>Dass Ärzte bei der Wahl einer geeigneten Behandlung „unsicher“ sein können, wirkt in dem dargestellten Kontext wie eine persönliche Unpässlichkeit, die mit Hilfe eines Labortests zu beheben ist. Dabei wird ausgeblendet, dass Entscheidungen unter Unsicherheit zum Prinzip ärztlicher Behandlungen gehören. Sie sind also kein Makel, sondern intrinsisch. Der Verweis auf ein Testverfahren als vermeintliche Lösung fördert hingegen unkritisch den naiven Glauben an einfache und dabei richtige Entscheidungsfindungen durch den möglichst reichlichen Einsatz von Technik.</p> <p>„Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test wird in der vertragsärztlichen Versorgung von Ihrer gesetzlichen Krankenkasse übernommen“ (Vorschlag der Patientenvertretung).</p> <p>Eine klarstellende Aussage zur Kostenübernahme des Tests ist im Sinne der Transparenz zu begrüßen. Allerdings stellt sich die Frage, inwiefern diese Aussage am Ende eines G-BA-Merkblatts für eine vertragsärztliche Leistung, in dem der Einsatz des Tests beschrieben und auch nahegelegt wird, überhaupt notwendig ist, und ob diese Aussage am Schluss nicht eher Fragen aufwirft als klärt. Die Patientin sollte angesichts eines G-BA-Merkblatts für ein Verfahren davon ausgehen können, dass es sich dabei um nichts anderes als eine GKV-Leistung handelt.</p> <p>Abweichend von den Beschlussentwürfen, die durch die Einfügung von „etwa“ oder anderen Zufügungen den konkret bezeichneten Test relativieren (vgl. die Vorschläge für Anlage I, Nr. XX, § 2: „...<u>unter Anwendung der Vorgehensweise</u> des Oncotype Dx Breast Recurrence Score“ oder „Diese Voraussetzungen werden <u>etwa</u> vom Oncotype Dx Breast Recurrence Score erfüllt“), wird hier eindeutig Bezug auf einen ganz bestimmten Test genommen. Die Aussage im Merkblatt lässt für die Patientin somit offen, ob die Durchführung eines Testverfahrens in Ihrem Fall von Ihrer gesetzlichen Krankenkasse übernommen wird, solange sie sich nicht versichert hat, welcher konkrete Test bei ihr zum Einsatz kommen soll. Es kann aber von den Patientinnen nicht verlangt werden, sich auch noch über den Hersteller und den Handelsnamen des Tests kundig zu machen, um sicher zu gehen, am Ende nicht doch selbst zahlen zu müssen. Hier sollte eine Klarstellung erfolgen.</p>		

## D-2.7.1.4 Tragende Gründe

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung
1.	DGP/B DP	<p><i>Text aus Stellungnahmedokument:</i></p> <p>Im Einzelnen ist zu den vorgelegten Dokumenten folgendes anzumerken: Dokument: Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe</p> <p>Änderungsvorschlag: Seite 3: 2.1. Medizinischer Hintergrund: ...ist eine Entscheidung allein auf der Basis dieser etablierten Faktoren 28nur eingeschränkt möglich und es fehlt in einer intermediären Risikogruppe an einer sicheren Begründung für die Durchführung</p>	<p>Begründung: Aus heutiger Sicht lässt sich in der Gruppe der Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinome mit 0-3 befallenen Lymphknoten anhand der etablierten Faktoren zumindest in einem Teil der PatientInnen die Durchführung oder der Verzicht einer adjuvanten Therapie begründen. Hierbei wird die Tumorgroße, das Grading, das Ausmaß der Hormonrezeptorexpression und der Ki67-Proliferationsindex berücksichtigt [1],[7]</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt und zur Kenntnis genommen. Die verschiedenen Varianten der Tragenden Gründen wurden zusammengeführt und überarbeitet.</p> <p>Der Beschluss berücksichtigt, wie auch in den Tragenden Gründen dargestellt, dass für einen Teil der Patientinnen eine Empfehlung zur Chemotherapie oder zum Verzicht auf Chemotherapie auch ohne ein biomarkerbasiertes Testverfahren möglich sein wird.</p>
2.	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 3: 2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung:</p> <p>Änderungsvorschlag: „Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes, [...]“</p>	<p>Der Begriff „reseziertes“ Tumorgewebe bedeutet, dass es sich um operativ entferntes Tumorgewebe handelt. Genexpressionsanalysen können aber auch an stanzbiologisch gewonnenem Tumorgewebe durchgeführt werden. Sich nur auf reseziertes Gewebe zu begrenzen, würde die Nutzbarkeit einschränken [8].</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe auch unter Abschnitt 1 b) Nr. 8</p>

---

28 Gelbfärbung im Original der Stellungnahme

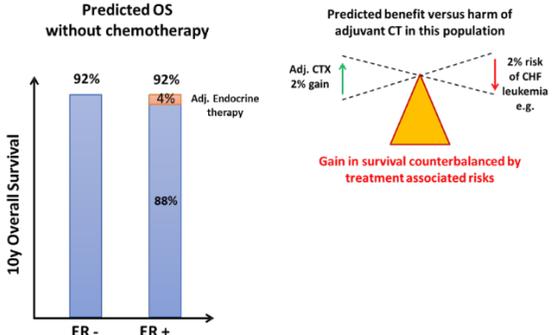
	<b>DGP/B DP</b>	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 3 ff. 3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts (Stand: 27.10.2016)</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> Das Bewertung der verschiedenen Multigentests im IQWiG-Abschlussbericht (Stand: 27.10.2016) weicht von den Bewertungen in den aktuellen ASCO-Guidelines [9], [2] der aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom [1] sowie der kürzlich publizierten NICE Diagnostic Guidance [3] teilweise erheblich ab.</p>	<p>Die Gründe, warum die Bewertung der verschiedenen Multigentests im IQWiG-Abschlussbericht vom 27.10.2016 von der Bewertung in den zitierten evidenzbasierten Leitlinien abweicht, lässt sich im Wesentlichen auf die methodischen Vorgehensweisen des IQWiG zurückführen (siehe auch oben „Genereller Kommentar“)</p> <p>Die erstellte Auswertung garantiert nicht die Auswahl des „besten“ Tests, sondern nur des Tests, der die IQWiG-Axiome am besten erfüllt. Die erfolgte Auswahl entspricht der Suggestion von Qualität für die Versicherten, nicht dem Beweis.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
3.	<b>DGP/B DP</b>	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 9: 4. Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> 2. Absatz: ...“ Bei einem Teil der Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ist die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie allein auf Basis dieser Kriterien unsicher.,,</p>	<p>Die gelb unterlegte Einschränkung ist zu ergänzen. Begründung: Die Therapieentscheidung ist nach aktuellem Kenntnisstand gemäß den evidenzbasierten Empfehlungen der S3-Leitlinie [1] und von NICE [3] nicht in allen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten unsicher. Vielmehr lässt sich die Therapieentscheidung in der Mehrzahl der Patientinnen auf dem Boden etablierter klinisch-pathologischer Parameter unter Einbeziehung von Ki67 sowie der Ausprägung der Hormonrezeptor-Expression treffen. Die beiden zuletzt genannten Kriterien wurden aber in der TAILORx Studie nicht berücksichtigt.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
4.	<b>DGP/B DP</b>	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 10: 4.2</p>	<p>Hier wird die Studie von Blohmer et al. 2013 zitiert, wonach die Verwendung des Oncotype DX</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>

		<p>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> „Blohmer et al. schlussfolgerten [...], dass eine biomarker basierte Strategie [...] unter Verwendung des 21-Genexpressionstests im Vergleich zum Standardvorgehen [...] sowohl das Überleben verbessern, als auch Kosten einsparen kann.“</p>	<p>Kosten einsparen kann. Hierzu ist anzumerken, dass in dem Review von Wang et al [10] darauf hingewiesen wurde, dass alle Studien, die bislang gezeigt haben, dass der Oncotype DX kosteneffektiv sind, von der Industrie gesponsert wurden (Genomic Health) und damit einem Bias unterliegen.</p> <p>Das Thema der Kosteneffektivität wird auch in der aktuellen Version der NICE Guidance ausführlich diskutiert [3]. Selbst unter Berücksichtigung des rabattierten Preises der Oncotype DX für das NHS der UK, ist dessen Kosteneffektivität noch nicht ausreichend belegt.</p> <p>Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass es das deutsche Gesundheitssystem aktuell etwa 100 Mio. € jährlich kosten würde (32.592 Tests für jeweils ca. 3000€), wenn zukünftig alle Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-negativem Mammakarzinom mit dem Oncotype DX getestet würden. Dabei würden diese Ausgaben aus dem Gesundheitssystem abfließen, da der Test aktuell nur in den USA durchgeführt wird.</p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
5.	DGP/B DP	<p>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 11: 5. Gesamtbewertung 2. Absatz</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> „Der Nutzen von anderen biomarkerbasierten Testverfahren, die beim primären Mammakarzinom zum Einsatz kommen, kann derzeit noch nicht als hinreichend belegt angesehen werden. Auch wenn zu diesen teilweise vielversprechende Ergebnisse vorliegen, fehlen aufgrund der in relevanter Anzahl auftretenden Spätrezidive u. a. Daten über fünf Jahre hinaus [...]“</p>	<p>Diese Aussage trifft nicht zu. NICE attestiert Prosigna und Endopredict eine statistisch signifikante prognostische Zuverlässigkeit für das 10-Jahre-Fernrezidiv-/Metastasen-freie Überleben bei nodal-negativen Patientinnen [3].</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

	<p><b>DGP/B DP</b></p>	<p>Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 15: 6. Fazit</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b> „[...] die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sind in diesem Rahmen gegeben.“</p>	<p>Die Aussage betr. der Wirtschaftlichkeit des Onco-type DX trifft nicht zu (siehe oben) und steht im Widerspruch zu der Aussage unter 2.4.2 (Seite 11): „... kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit nicht vorgenommen werden.“</p>	<p>.</p>
<p>6.</p>	<p><b>Agenda</b></p>	<p>Der Analyse der MINDACT-Studie im IQWiG-Bericht stimmen wir nicht zu, da sie auf dem falschen Endpunkt basiert ist. Wir sind deshalb auch nicht damit einverstanden, dass G-BA sich nun dafür entscheidet, den falschen Endpunkt der MINDACT-Studie in ihrem Abschlussbericht zu nennen (und anschließend zu analysieren).</p> <p>Wir sind auch nicht damit einverstanden, dass G-BA infolgedessen das Hauptziel von MINDACT nicht erwähnt und das positive Ergebnis von <b>MINDACT in Anlage 2 und 3, p5</b> nicht zitiert.</p>	<p><b>MINDACT sollte auf Grundlage des primären Endpunkts der Studie bewertet werden.</b> Wir möchten auf die Analyse, die Interpretation, und die Schlussfolgerungen eingehen, die das IQWiG auf der Grundlage der MINDACT-Studie gezogen hat. Das IQWiG hat das Hauptziel der Studie nicht beachtet und konzentrierte sich auf den vermeintlichen Chemotherapie-Nutzen in den verschiedenen Risikogruppen, obwohl diese Analysen nicht der vordefinierte primäre Endpunkt waren und das MINDACT-Manuskript eine klare Beschreibung und Erklärung liefert, warum der absolute Chemotherapie Nutzen in den verschiedenen Risikogruppen nicht aus der Studie abgeleitet werden sollte. Die primäre Überlegung von MINDACT für den G-BA sollte sein, dass durch die <i>Hinzufügung</i> von MammaPrint zu den klinischen Bewertungskriterien <i>mehr Patientinnen von einer Überbehandlung mit Chemotherapie verschont werden und dabei in ihrem Ergebnis (DMFS) nicht gefährdet werden.</i> MINDACT wurde als einarmige Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert, <b>um zu beurteilen, ob Patientinnen mit klinisch-pathologischen Hochrisikofaktoren und einem Genexpressionsprofil mit niedrigem Risiko sicher auf Chemotherapie verzichten können.</b> Dies war der primäre Endpunkt von MINDACT und nur das sekundäre Ziel der Studie war es, den Unterschied im klinischen Ergebnis für die randomisierten Behandlungsarme zu beurteilen. MINDACT galt als positive Studie, wenn in der</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		<p>Primärpopulation, die keine Chemotherapie erhielt, die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für die Rate der 5-jährigen DMFS <math>\geq 92\%</math> (d.h. die Nichtunterlegenheitsschwelle) war.</p> <p>Diese Nichtunterlegenheitsschwelle wurde wie folgt festgelegt: Die meisten Fachärzte sind sich einig, dass ein absoluter Zusatznutzen von 3% Überleben notwendig ist, um die Empfehlung einer Chemotherapie zu begründen (Lippman <i>et al.</i> 2001, de Boer <i>et al.</i>, 2017). Präferenzen von Brustkrebspatientinnen, die tatsächlich die akuten Nebenwirkungen der Chemotherapie erlebt haben, liefern ebenfalls wertvolle Informationen als Entscheidungshilfe. Eine Studie von Simes and Coates zeigte, dass für 70% der Frauen ein Gewinn im 5-Jahres-Überleben von mindestens 5% oder ein Gewinn im Überleben von einem zusätzlichen Jahr zusätzlich zu 5 Jahren ausreichen würde, um die Behandlung zu rechtfertigen, und 15% benötigten mehr als eine 15% Verbesserung im 5-Jahres-Überleben, um die Therapie zu rechtfertigen. Für Frauen mit geringerem, aber auch höherem Risiko kann der Behandlungserfolg noch fragwürdiger sein, und individuelle Präferenzen werden an Bedeutung gewinnen (Simes &amp; Coates, 2001).</p> <p><b>Die Chemotherapie muss das Überleben um 3% erhöhen, um die negativen Auswirkungen der Chemotherapie auszugleichen und dem Patienten Nutzen zu bringen.</b></p> <p>Obwohl die Meinungen der einzelnen Patientinnen unterschiedlich sein können, würden die meisten Richtlinienausschüsse das Risiko toxischer Nebenwirkungen für Überlebensgewinne von weniger als 2-3% nicht akzeptieren. Es wird erwartet, dass der Einsatz einer adjuvanten Che-</p>	
--	--	--	--

			<p>motherapie das relative Todesrisiko um ~25% reduziert (Lippman <i>et al.</i>, 2001, Rossi <i>et al.</i>, 2015). Ein Gesamtüberleben von 92% geht von einem geringen Rezidivrisiko aus - ein Restrisiko von 8% ohne den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie. Dieses Restrisiko von 8% entspricht einem absoluten Nutzen von 2% (25% Chemotherapie von 8 = 2%).</p> <p>Auf der Grundlage der oben genannten Berechnungen einigten sich die großen europäischen Patientenvertreter (Europa Donna) und das TRANSBIG-Konsortium darauf, dass ein Chemotherapie-Vorteil über die Grenze von 92% des Gesamtüberlebens hinaus nicht gerechtfertigt ist und den potenziellen Schaden durch negative Nebenwirkungen nicht überwiegen würde. Daher entschied der Konsens innerhalb des Konsortiums im MINDACT-Protokoll (Abschnitt 1.2.4 und 4.2, verfügbar in Cardoso <i>et al.</i>, 2016 Ergänzungsmaterial), dass die Gruppe mit niedrigem klinischen Risiko aus Patienten mit einer 10-jährigen Überlebenswahrscheinlichkeit von mindestens 88% (mit Adjuvant! Online) für ER-positive und von mindestens 92% für ER-negative Patienten besteht. Diese beiden Grenzwerte wurden ausgewählt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass Patienten mit hormonrezeptorpositiven Tumoren heutzutage eine adjuvante endokrine Therapie erhalten (mit einem geschätzten absoluten Gesamtnutzen von etwa 4%).</p>	
--	--	--	---	--

			 <p>Predicted OS without chemotherapy</p> <p>10y Overall Survival</p> <p>92% ER -</p> <p>92% ER +</p> <p>4% Adj. Endocrine therapy</p> <p>88%</p> <p>Predicted benefit versus harm of adjuvant CT in this population</p> <p>Adj. CTX 2% gain</p> <p>2% risk of CHF leukemia e.g.</p> <p>Gain in survival counterbalanced by treatment associated risks</p> <p>Consensus reached within the TRANSBIG consortium, including EuropaDonna patient advocates</p> <p>Das Ergebnis des primären Endpunkts von MIN-DACT identifizierte klinische Hochrisikopatientinnen, die von MammaPrint als risikoarm eingestuft wurden und ein ausgezeichnetes DMFS von 94,7% (CI 92,5-96,2%) nach 5 Jahren hatten. Bei der Beurteilung des sekundären Endpunkts zeigte das ausgezeichnete Überlebensergebnis dieser Patientinnen, in der Regel Kandidatinnen für eine adjuvante Chemotherapie, keinen statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Nutzen einer Chemotherapie, mit einem 5-Jahres-DMFS von 95,9% mit Chemotherapie und 94,4% ohne Chemotherapie. Zusammen genommen bestätigen diese Daten die prognostische Fähigkeit von MammaPrint um eine große Gruppe von Frauen zu identifizieren, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten können.</p> <p>Die Auswirkungen der Nebenwirkungen der Chemotherapie auf die Patientinnen sind umfassend dokumentiert (Rivera <i>et al.</i> 2018, Rosenberg &amp; Partridge 2013, Goedendorp <i>et al.</i> 2012, Jim <i>et al.</i> 2012, Harrington <i>et al.</i> 2010, Saquib <i>et al.</i> 2007). Die Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass durch die Verwendung des MammaPrint Tests die</p>	
--	--	--	---	--

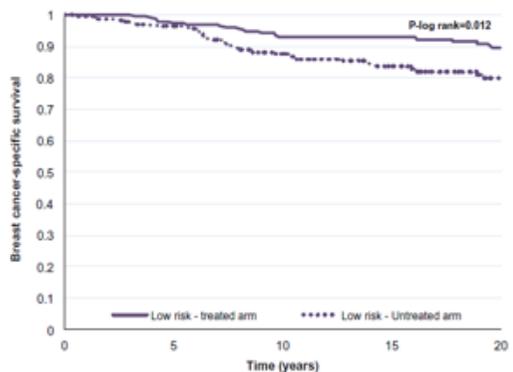
			<p>Verwendung von Chemotherapie in dieser Patientengruppe um 46% reduziert werden kann. Dadurch wird die Anzahl der Frauen, die eine unnötige Chemotherapie mit den damit verbundenen Nebenwirkungen und Toxizität aber ohne vorteilhafte Wirkungen, ertragen müssen, wesentlich reduziert.</p> <p><b>Insgesamt basiert die Bewertung dieses Berichts ausschließlich auf dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer RCT, der MINDACT-Studie. Neben der Tatsache, dass wir der Meinung sind, dass es zusätzliche Beweise gibt um den klinischen Nutzen von MammaPrint zu belegen und zu unterstützen, möchten wir betonen, dass die gesamte MINDACT-Studie in der IQWiG-Evaluierung, wie oben erläutert, nicht angemessen bewertet wurde.</b></p>					
<p>7.</p>	<p><b>Agenda</b></p>	<p>Wir sind nicht einverstanden mit der Beschreibung der MINDACT-Studie in Anlage 3, S. 18 Anhang I.</p>	<p>In Anlage 3 Anhang I wird der Überblick über die laufenden Studien für den Abschlussbericht D14-01 dargestellt. MINDACT ist auf Seite 18 enthalten und wir sind mit der Beschreibung dieser Studie nicht einverstanden.</p> <p><small>Abschlussbericht D14-01: Übersicht zu laufenden Studien Biomarker bei Mammakarzinom 30.03.2017</small></p> <table border="1" data-bbox="891 946 1444 1217"> <tr> <td><b>Studie</b></td> <td>MINDACT</td> </tr> <tr> <td><b>Methodik</b></td> <td>RCT. In der MINDACT-Studie [2] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen. Es wurden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Gabe oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert. Prognosestudie: Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT bezog ausschließlich Patientinnen ein, die ein initial hohes, klinisch-pathologisch bestimmtes Risiko und ein niedriges, genomisch bestimmtes Risiko aufwiesen (C-high/G-low) und in die Gruppe ohne Chemotherapie randomisiert wurden. Diese Untersuchung nur eines einzigen Studienarms ohne Intervention stellt keine RCT dar, sondern entspricht einer Prognosestudie. Ergebnisse RCT: Im August 2016 wurden Zwischenergebnisse (5-Jahres-Daten) zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht [11], die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse aus RCTs für den 10-Jahres-Zeitraum zu erlauben (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.3.3.1 des Abschlussberichts D14-01). Prognosestudie: Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Zwischenergebnisse wurden gemäß Methodik nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. [...] Die Autoren formulieren für diese Analyse eine „Nichtunterlegenheitsgrenze“ von 92 % für das 95 %-KI klinisch/lymphknotenfreies Überleben im oberen genannten Studienarm von 94,4 % (95 %-KI: [92,3; 95,9]) kann die Studie diese „Nichtunterlegenheit“ zeigen. [...] Die Ergebnisse der Studie überschreiten damit auch die in der Erörterung von Stellungschmelzen für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens, d. h. der entsprechenden unteren Grenze des Konfidenzintervalls von 92,3 % nach 5 Jahren, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90 % bleibe.</td> </tr> </table> <p>Das IQWiG folgerte: <b>"Prognostische Studie: Der primäre Endpunkt von MINDACT umfasste nur Patienten mit klinisch hohem Risiko und genomischem niedrigem Risiko (c-high,g-low). Diese Patienten wurden in Chemo-/keine-Chemogruppen</b></p>	<b>Studie</b>	MINDACT	<b>Methodik</b>	RCT. In der MINDACT-Studie [2] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen. Es wurden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Gabe oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert. Prognosestudie: Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT bezog ausschließlich Patientinnen ein, die ein initial hohes, klinisch-pathologisch bestimmtes Risiko und ein niedriges, genomisch bestimmtes Risiko aufwiesen (C-high/G-low) und in die Gruppe ohne Chemotherapie randomisiert wurden. Diese Untersuchung nur eines einzigen Studienarms ohne Intervention stellt keine RCT dar, sondern entspricht einer Prognosestudie. Ergebnisse RCT: Im August 2016 wurden Zwischenergebnisse (5-Jahres-Daten) zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht [11], die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse aus RCTs für den 10-Jahres-Zeitraum zu erlauben (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.3.3.1 des Abschlussberichts D14-01). Prognosestudie: Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Zwischenergebnisse wurden gemäß Methodik nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. [...] Die Autoren formulieren für diese Analyse eine „Nichtunterlegenheitsgrenze“ von 92 % für das 95 %-KI klinisch/lymphknotenfreies Überleben im oberen genannten Studienarm von 94,4 % (95 %-KI: [92,3; 95,9]) kann die Studie diese „Nichtunterlegenheit“ zeigen. [...] Die Ergebnisse der Studie überschreiten damit auch die in der Erörterung von Stellungschmelzen für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens, d. h. der entsprechenden unteren Grenze des Konfidenzintervalls von 92,3 % nach 5 Jahren, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90 % bleibe.	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
<b>Studie</b>	MINDACT							
<b>Methodik</b>	RCT. In der MINDACT-Studie [2] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen. Es wurden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Gabe oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert. Prognosestudie: Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT bezog ausschließlich Patientinnen ein, die ein initial hohes, klinisch-pathologisch bestimmtes Risiko und ein niedriges, genomisch bestimmtes Risiko aufwiesen (C-high/G-low) und in die Gruppe ohne Chemotherapie randomisiert wurden. Diese Untersuchung nur eines einzigen Studienarms ohne Intervention stellt keine RCT dar, sondern entspricht einer Prognosestudie. Ergebnisse RCT: Im August 2016 wurden Zwischenergebnisse (5-Jahres-Daten) zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht [11], die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse aus RCTs für den 10-Jahres-Zeitraum zu erlauben (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.3.3.1 des Abschlussberichts D14-01). Prognosestudie: Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Zwischenergebnisse wurden gemäß Methodik nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. [...] Die Autoren formulieren für diese Analyse eine „Nichtunterlegenheitsgrenze“ von 92 % für das 95 %-KI klinisch/lymphknotenfreies Überleben im oberen genannten Studienarm von 94,4 % (95 %-KI: [92,3; 95,9]) kann die Studie diese „Nichtunterlegenheit“ zeigen. [...] Die Ergebnisse der Studie überschreiten damit auch die in der Erörterung von Stellungschmelzen für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des rezidivfreien Überlebens, d. h. der entsprechenden unteren Grenze des Konfidenzintervalls von 92,3 % nach 5 Jahren, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90 % bleibe.							

			<p><b>randomisiert. Die Untersuchung eines einzelnen Studienarms ohne Intervention ist kein RCT, sondern gilt als prognostische Studie.</b>"</p> <p>Um diesen Punkt anzugehen, randomisierte MINDACT Patientinnen mit diskordanter klinischer und genomischer Bewertung. Dazu gehörten ein randomisierter Arm mit klinischem Hochrisiko, aber niedrigem genomischem Risiko, und ein randomisierter Arm für Patientinnen mit klinischem Niedrigrisiko aber hohem genomischem Risiko.</p> <p><b>Wir möchten auch betonen, dass das aktuelle Design von MINDACT aus genau diesen Gründen von deutschen Behörden und IRBs als RCT genehmigt wurde.</b></p>	
8.	Agenda	<p>Wir sind nicht einverstanden mit der Beschreibung der MINDACT-Studie in Anlage 3, S. 18 Anhang I.</p> <p>Wir möchten darauf eingehen, dass im Ergebnisteil der Beschreibung der MINDACT-Studie steht: "<i>Selbst wenn man das entfernte rezidierte freie Überleben, d.h. den entsprechenden niedrigeren Wert des Konfidenzintervalls von 92,3% nach 5 Jahren betrachtet, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90% bleibt</i>".</p>	<p>In Anlage 3 Anhang I wird der Überblick über die laufenden Studien für den IQWiG-Schlussbericht D14-01 dargestellt. MINDACT ist auf Seite 18 von Anlage 3 enthalten und wir sind mit der Beschreibung dieser Studie nicht einverstanden. Im Ergebnisteil dieser Beschreibung wird folgendes angegeben:</p> <p><i>"Die derzeit verfügbaren vorläufigen Fünfjahresergebnisse wurden nicht in die vorliegende klinische Nutzenbewertung einbezogen [...]. Für diese Analyse formulierten die Autoren eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 92% für das 95% Konfidenzintervall von entfernten Wiederholungen. Mit einer rückfallfreien Überlebensrate von 94,4% in dem oben genannten Studienarm (95% CI 92,3-95,5%) konnte die Studie Nicht-Unterlegenheit nachweisen. Damit überschreiten die Ergebnisse der Studie auch die in der Diskussion der Befragten über Wiederholungen angegebene Grenze von 10%. <b>Selbst wenn man das fernrezidivfreie Überleben, d.h. den entsprechenden niedrigeren Wert des Konfidenzintervalls von 92,3% nach 5 Jahren betrachtet, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90% bleibt.</b>"</i></p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

			<p><b>Die Mehrheit der MammaPrint-Patientinnen hat nach 10 Jahren ein Ergebnis (BCSS, DRFI, DFS oder OS) über 90%.</b>          Um die von IQWiG geäußerte Besorgnis darüber anzusprechen, dass es sehr unwahrscheinlich wäre, dass MammaPrint Low Risk-Patienten nach 10 Jahren über 90% DMFS bleiben, möchten wir die folgenden Daten zur Verfügung stellen. Diese Daten zeigen, dass dort höchstwahrscheinlich kein Grund zur Besorgnis besteht, da aus allen bisher durchgeführten Studien mit MammaPrint die Mehrheit der MammaPrint-Patientinnen ein Ergebnis von über 90% aufweist- unabhängig davon, ob es sich um ein brustkrebs-spezifisches Überleben (BCSS), ein Distant Recurrence Free Interval (DRFI), DFS oder OS) handelt.</p> <p><b>Retrospektive Studien zeigen, dass MammaPrint Patienten mit geringem Risiko (Low risk) ein ausgezeichnetes fernmetastatenfreies Überleben nach 10 Jahren haben.</b>          Unabhängige Validierungen bestätigen, dass mehrere Untergruppen von MammaPrint Low-Risk-Patienten ein ausgezeichnetes fernmetastatenfreies Überleben nach 10 Jahren haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vollständig unbehandelte Patientinnen zeigten nach 10 Jahren ein DMFS von 90% für MammaPrint Low Risk Patienten (Buyse, J Natl Cancer Inst 2006).</li> <li>○ Die Untergruppe der MammaPrint Patientinnen mit geringem Risiko, die keine Chemotherapie erhielten, hatte ein 10-jähriges DMFS von 98% (Yao <i>et al.</i>, Breast Cancer Res Treat 2015).</li> <li>○ Nicht homogen behandelte, postmenopausale, MammaPrint Low-Risk-Patientinnen hatten nach 10 Jahren keine (0/27) Metastasen (Wittner <i>et al.</i>, Clin Cancer Res 2008).</li> </ul>	
--	--	--	--	--

- Die nicht homogen behandelte Population von lymphknotenpositiven MammaPrint Low-Risk-Patienten zeigte 91% DMFS nach 10 Jahren (Mook *et al.*, Lancet Oncol 2009).
- Die STO-3-Studie zeigt, dass MammaPrint Patienten mit Niedrigisiko-Ergebnis ein ausreichend geringes Risiko haben, um nach 10 Jahren auf eine Chemotherapie mit einem 93%igen (95% CI 88-96%) DMFS zu verzichten, wenn sie nur mit Tamoxifen behandelt werden (65% dieser Patienten erhielten Tamoxifen nur für 2 Jahre). Tatsächlich ergab das 20-jährige Follow-up von nur mit Tamoxifen behandelte MammaPrint Low-Risk-Patienten einen ausgezeichneten BCSS von 90% (95% CI 84-94%) (van 't Veer, **Breast Cancer Res Treat 2017**).

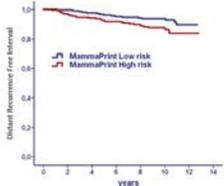
### MammaPrint Low Risk



	20y BCSS MP Low Risk	20y BCSS MP High Risk
Untreated	80%	65%
Treated*	90%	83%

\*65% received only 2 years of tamoxifen treatment

			<p><i>Abbildung 1. Retrospektive Analysen der prospektiven STO3-Studie zeigen ein BCSS bei 20-jährigem Follow-up von 90% bei MammaPrint Low Risk Patienten, die nur mit Tamoxifen behandelt wurden. Im Gegensatz dazu zeigen MammaPrint High-Risk-Patienten aus der gleichen Kohorte, die sich einer ähnlichen Behandlung unterzogen, mit 20 Jahren nur einen BCSS von 83%.</i></p> <p><b>Prospektive Studien:</b>          Zusätzliche 10-Jahres-Follow-up-Daten für prospektiv untersuchte Patientinnen mit MammaPrint können aus der RASTER-Studie bezogen werden. Diese Studie zeigte zuvor, dass MammaPrint in der Lage war, mehr Patientinnen mit geringem Risiko zu identifizieren als eine Risikostratifizierung, die allein auf klinisch-pathologischen Faktoren basiert und die Chemotherapie möglicherweise um 20% reduziert, ohne das Überleben zu beeinträchtigen (Drukker <i>et al.</i> ,2013). Da nun eine 10-jährige Nachbeobachtung verfügbar ist, zeigte die RASTER-Studie, dass MammaPrint Low-Risk-Patienten nach 10 Jahren ein exzellentes Überleben (DRFI) von 93,7% hatten, wobei nur 15% der Patienten eine Chemotherapie erhielten (Posterpräsentation von S.Vliek auf der ESMO 2017). In einer Teilanalyse, die sich nur mit unbehandelten MammaPrint Low-Risk-Patienten (n=177) beschäftigt, lag das 10-Jahres DRFI bei 94,6%. Dies deutet darauf hin, dass es nicht die Chemotherapie ist, die das Überleben über 90% bewirkte, sondern es tatsächlich der MammaPrint Test ist, der diese Patientinnen mit einer geringen Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fernrezidivs identifizieren kann.</p>	
--	--	--	---	--

			<p style="text-align: center;">Prospective RASTER trial: 10 Year follow-up data</p>  <table border="1" data-bbox="1137 351 1456 430"> <thead> <tr> <th>Risk group</th> <th>Patients</th> <th>Received chemotherapy (%)</th> <th>5 year DRFI (95% CI)</th> <th>10 year DRFI (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MammaPrint Low</td> <td>219</td> <td>34 (15.5)</td> <td>95.3</td> <td>93.7</td> </tr> <tr> <td>MammaPrint High</td> <td>208</td> <td>168 (80.8)</td> <td>92.2</td> <td>86.8</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbildung 2. Analysen der prospektiven RASTER-Studie zeigen eine DRFI bei 10 Jahren Follow-up von 93,7% bei MammaPrint Low-Risk-Patienten. Der Vergleich von MINDACT und TAILORx ER+/HER2neg/LN0 Gruppen zeigt sehr ähnliche Ergebnisse.</i></p> <p>Abbildung 3 vergleicht MINDACT mit TAILORx-Ergebnissen. Da beide Studien nicht die gleichen Endpunkte verwendet haben, werden aus Gründen der Benutzerfreundlichkeit alle in beiden Studien verwendeten Endpunkte am Ende der Tabelle erläutert. Aus der ersten Spalte beider Studien geht hervor, dass Patienten mit niedrigem Risiko (identifiziert entweder durch eine RS 0-10 oder durch eine klinische Low-Risk &amp; MammaPrint Low-Risk-Klassifikation) nach 5 Jahren ein sehr ähnliches Ergebnis beim Vergleich von MINDACT und TAILORx aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass beide Tests Patientinnen mit einem so geringen Risiko identifizieren können, dass nur eine Behandlung mit endokriner Therapie erforderlich ist. Obwohl das DMFS von Patientinnen mit klinisch-pathologisch geringem Risiko/MammaPrint mit niedrigem Risiko etwas niedriger ist als DRFI bei RS0-10-Patienten, ist dies höchstwahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass DRFI in TAILORx keine Todesfälle (alle Ursachen) beinhaltet, während DMFS in MINDACT dies tut.</p>	Risk group	Patients	Received chemotherapy (%)	5 year DRFI (95% CI)	10 year DRFI (95% CI)	MammaPrint Low	219	34 (15.5)	95.3	93.7	MammaPrint High	208	168 (80.8)	92.2	86.8	
Risk group	Patients	Received chemotherapy (%)	5 year DRFI (95% CI)	10 year DRFI (95% CI)															
MammaPrint Low	219	34 (15.5)	95.3	93.7															
MammaPrint High	208	168 (80.8)	92.2	86.8															

			<p><b>Abbildung 3. Vergleich der Überlebensergebnisse in MINDACT und TAILORx. Die Teilanalyse von ER+/HER2- LN- Patientinnen mit MammaPrint Low Risk Score in MINDACT im Vergleich zu RS11-25 in TAILORx (rote Kästen) zeigt sehr ähnliche Überlebensergebnisse.</b></p> <p>Wichtig ist, dass eine MINDACT-Subanalyse, die bei ER+, HER2-negativen, lymphknoten-negativen MammaPrint Low-Risk-Patientinnen durchgeführt wurde, bei der 5-jährigen Nachbeobachtung ein sehr ähnliches Ergebnis ergab wie bei RS11-25-Patientinnen in TAILORx (auch nur ER+, HER2-negativ und Lymphknoten-negativ) (rote Kästen in Abbildung 3). Diese Patientengruppen hatten auch einen sehr ähnlichen klinischen Risikohintergrund bei der Anwendung des Adjuvant! Online (A!O) Tool (Sparano <i>et al.</i>, 2018). Diese beiden Patientengruppen MINDACT und TAILORx bestanden zu 70% aus Patientinnen mit einem von A!O bestimmten klinisch niedrigen Risiko, was sie ideal zum Vergleich macht (rote Kästen in Abbildung 3). Die 9-jährige Nachbeobachtung dieser Patientinnen bei TAILORx führte zu einem Ergebnis von über 90% für alle gewählten Endpunkte. Da die vergleichbare Patientengruppe in MINDACT nach 5 Jahren ein sehr ähnliches Ergebnis aufweist wie das 5-Jahres-TAILORx-Ergebnis, wäre es sehr überraschend, wenn Patientinnen in</p>	
--	--	--	--	--

			<p>MINDACT bei 9 Jahren Follow-up sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigen würden. Zusammen mit den oben genannten retrospektiven Daten zeigen diese Daten, dass MammaPrint Patientinnen mit geringem Risiko ein ausgezeichnetes klinisches Ergebnis erzielen.</p> <p>Obwohl wir derzeit nur ein 5-Jahres-Follow-up von MINDACT präsentieren können, ist es durch den Vergleich der TAILORx 5-Jahres- und 9-Jahres-Ergebnisse mit MINDACT äußerst unwahrscheinlich, dass MINDACT-Patienten bei einem 9-Jahres-Follow-up plötzlich von dem in allen anderen Analysen beobachteten Verhalten abweichen würden und wie aus TAILORx ersichtlich (Abbildung 3).</p> <p><b>Wir möchten den G-BA darüber informieren, dass vom EORTC für 2019 eine 8-8,5-jährige Follow-up-Zwischenanalyse von MINDACT geplant ist, die den bisherigen Kriterien des IQWiG für eine 10-jährige Follow-up-Zeit sehr nahekommt.</b> Angesichts der oben genannten Argumente argumentieren wir jedoch, dass für MammaPrint als einzigen Test neben ODx mit Level 1A Evidenz ausreichende Beweise vorliegen und ihm daher eine "bedingte Erstattung" gewährt werden sollte, bis das IQWiG die Möglichkeit hatte, die 8,5-jährigen Follow-up-Daten von MINDACT zu bewerten.</p> <p>Gleichzeitig möchten wir nachdrücklich darauf drängen, dass eine endgültige Entscheidung über die Erstattung von ODx auch nur unter der Bedingung getroffen wird, dass die zusätzliche Analyse der Ergebnisse bei den 531 Patientinnen bei TAILORx mit klinischer Hochrisikoklassifizierung und Zwischenergebnissen bei RS, die einer Chemotherapie randomisiert wurden, obligatorisch ist. Die G-BA weist zu Recht darauf hin, dass <i>"die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der betreuten Patienten möglicherweise zunehmen</i></p>	
--	--	--	--	--

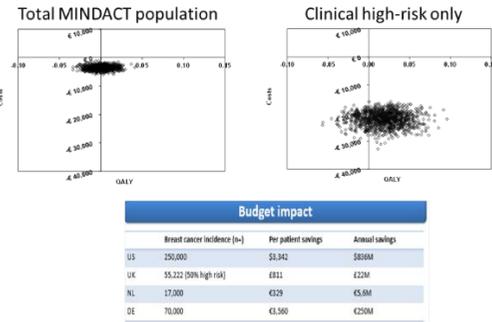
			<p>könnte, wenn der Biomarkertest [ODx] unkritisch eingesetzt würde". Um dies zu vermeiden, sollte die endgültige Entscheidung des G-BA erst nach Durchführung der notwendigen Analysen getroffen werden. Dies wäre im Interesse der deutschen Patientinnen und Fachärzte.</p>	
9.	Agenda	<p>Wir stimmen nicht mit der Aussage des G-BA überein, dass MINDACT eine Studie darstellt, die in Zukunft nur noch zur Nutzenbewertung beitragen wird (sobald ein 10-jähriges Follow-up erreicht ist). Wir glauben, dass die Evidenz von MINDACT auf der Grundlage der aktuellen 5-Jahres-Follow-up-Ergebnisse eine aktuelle Einbeziehung von MammaPrint zur Nutzenbewertung durch den G-BA ermöglicht.</p>	<p><b>Internationale und Deutsche Richtlinien unterstützen die Verwendung genomischer Tests mit 5-Jahres-Follow-up Level 1A Evidenz.</b> Für MammaPrint wurde mit der Veröffentlichung der 5-Jahres-Ergebnisdaten der MINDACT-Studie die höchste Evidenzstufe (LoE) - Ebene IA - erreicht (Cardoso <i>et al</i>, NEJM 2016). Diese Klassifikation der Evidenzstufe wurde ursprünglich von Mitgliedern des American Society of Clinical Oncology Tumormarker Guidelines Committee vorgeschlagen und ist heute weit verbreitet und wird zur Bestimmung des klinischen Nutzens von Brustkrebsprofilen verwendet (Hayes 1996, JNCI). Mit dem inzwischen erreichten Evidenzniveau haben viele Komitees für Brustkrebs-Richtlinien auf der ganzen Welt MammaPrint in ihre Richtlinien aufgenommen: - Die <b>deutschen AGO-Leitlinien</b> empfehlen MammaPrint und Oncotype DX, die mit LoE 1A prospektiv für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert wurden. EndoPredict und Prosigna wurden nur retrospektiv validiert und erhielten LoE IB oder prospektiv mit LoE IA (für den Einsatz in der klinischen Praxis). Die AGO-Richtlinien unterstreichen, wie die MINDACT-Studie ausgezeichnete Ergebnisse bei pN0-1-Patienten mit niedrigem Risiko bestätigt hat (Liedtke <i>et al.</i>, Breast Care 2017).  - Die <b>S3-Leitlinien</b> 2018 vergaben auch die Empfehlungsstufe 0 unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden. Wenn die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 eine</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.  Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

			<p>klare Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit einem ER- / PgR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Brustkrebs nicht zulassen, kann in der Entscheidung ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multi-Test (z.B. MammaPrint) verwendet werden.</p> <p>- Die <b>ASCO-Leitlinien</b> besagen, dass "ein biomarkerbasierter Test als klinisch nützlich eingestuft wird, wenn die Verwendung des Tests mit einem günstigen Verhältnis von Nutzen und Schaden im Vergleich zur Behandlung des Patienten in Abwesenheit des Biomarker-Testergebnisses verbunden ist" (Harris et al, JCO, 2016). Nach der Veröffentlichung der MINDACT-Ergebnisse wurden die ASCO-Richtlinien um MammaPrint ergänzt, das auch für HR+/Her2-Patienten mit hohem klinischen Risiko und ohne Einschränkungen der Tumorgroße verwendet werden soll (Krop et al., JCO, 2017). Die ASCO-Leitlinien empfehlen einzig MammaPrint für den Einsatz bei LN+ Brustkrebs.</p> <p>- Die <b>Leitlinien des NCCN</b> empfehlen MammaPrint in der Aktualisierung 2018 mit der höchsten Evidenzstufe, Stufe 1, für den prognostischen Einsatz bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium mit ER+, LN- und LN+ (1-3 positive Knoten) Brustkrebs. MammaPrint ist der einzige Assay mit Level 1 NCCN Status von Evidenz und Konsens für LN- und LN+ Brustkrebs und damit der einzige Level 1 Evidenz-Test für LN+ nach NCCN.</p> <p>Die <b>St. Galler Internationale Experten-Konferenz</b> kam überein, dass "Genexpressionssignaturen der Standardpathologie vorzuziehen sind, um Patientinnen zu identifizieren, bei</p>	
--	--	--	--	--

			<p>denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann". Und dass "es keine Rolle für diese Signaturen bei Patientinnen mit klinisch-pathologisch geringem Risiko und ähnlichen Situationen gibt, in denen eine Chemotherapie unter keinen Umständen angezeigt wäre" (Curigliano <i>et al.</i>, Ann Oncol 2017).</p> <p>- Die <b>ESMO-Leitlinien</b> ("ESMO Guidelines", die vor den MINDACT-Ergebnissen veröffentlicht wurden) erkannten an, dass MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna und EndoPredict über einen Level-IB-Nachweis verfügen, während sie auf den Level-IA-Nachweis für die Profile mit großen prospektiven randomisierten Studien warteten (Senkus <i>et al.</i>, Ann Oncol 2015).</p> <p>Die Verwendung des MammaPrint Tests, wie von den internationalen Richtlinien vorgeschlagen, würde zu einer Anwendung bei etwa der Hälfte der hormonrezeptor-positiven (HR+) Patienten führen, so dass etwa 25% der HR+ Patienten auf eine Chemotherapie verzichten können.</p> <p>Eine Verschiebung des Einsatzes von MammaPrint würde dazu führen, dass Tausende von Patientinnen in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie durch den Einsatz von ODX unter Verwendung der TAILORx-Ergebnisse erhalten. Diese Überbehandlung würde all die negativen Assoziationen, Patientenmorbidityen und Kosten mit sich bringen.</p>	
10.	<b>Agenda</b>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss stellt in Anlage 2 und 3 Ziffer 4.2 fest, dass keine gesundheitsökonomische Bewertung durchgeführt wurde, da "keine länderspezifischen Daten über das Wiederholungsrisiko und die Lebensqualität vorliegen".</p>	<p><b>Die QALY-Bewertung, ein patientenzentriertes Ergebnis, das besonders geeignet ist, um Quantität und Lebensqualität in Einklang zu bringen, zeigt den Nutzen von MammaPrint</b></p> <p>Wie der G-BA feststellt, hängt die endgültige Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie immer von der Wahl des Patienten ab, nachdem er über die erwartete Wirksamkeit und die damit verbundenen Nebenwirkungen klar informiert und</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

	<p>Allerdings stellt G-BA später fest: "<i>Basierend auf den verfügbaren Daten können biomarker-basierte Tests wirtschaftlich sein, da die höheren Kosten, die mit der Verwendung der Tests verbunden sind, durch Einsparungen ausgeglichen werden können</i>".</p> <p>Wir glauben, dass diese Aussage für MammaPrint gilt und möchten zusätzliche neue Erkenntnisse liefern, die die Auswirkungen von MammaPrint auf die Lebensqualität und die Kosteneffizienz unterstützen.</p>	<p>diskutiert wurde. Die Chemotherapie ist aus Sicht des Patienten möglicherweise nicht unbedingt die beste Option, wenn ein relativ kleiner Überlebensgewinn eine signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) aufgrund von Nebenwirkungen mit sich bringt. Aus patientenzentrierter Sicht sollten die Behandlungen verglichen werden, indem ihre Folgen sowohl im Hinblick auf das Überleben als auch auf die HRQoL gewichtet werden.</p> <p>Aufgrund des TAILORx-Designs müssten alle Lymphknoten-negativen Patientinnen mit HR+HER2- Brustkrebs ODX-Tests durchführen, um festzustellen, ob sie von einer Chemotherapie profitieren würden oder nicht. Im Gegensatz dazu ist aus MINDACT klar, dass nur klinische Hochrisikopatientinnen, die wissen wollen, ob auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann, einen Test mit MammaPrint benötigen würden.</p> <p>Eine aktuelle Studie von Caruana untersuchte die Auswirkungen des Chemotherapie-Einsatzes bei MINDACT im Hinblick auf Quality-Adjusted Life-Years (QALYs), ein patientenzentriertes Ergebnis, das besonders geeignet ist, Quantität und Lebensqualität auszugleichen (Caruana <i>et al.</i>, 2019). Ursprünglich für die Gesundheitsökonomie entwickelt, bieten QALYs auch vielversprechende Perspektiven für eine patientenorientierte Entscheidungsfindung und sind daher auch für die Evaluation des G-BA nützlich.</p> <p>Die Ergebnisse von MINDACT deuten auf die Vermeidung einer Chemotherapie in der Gruppe mit hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Risiko hin, d.h. die durch die adjuvante Chemotherapie induzierten Nebenwirkungen auf HRQoL sind schädlicher und würden den geringen Überlebensgewinn ausgleichen. Caruana <i>et al.</i> validierten diese Hypothese formal mit QALYs als Hauptergebnis bei der Entscheidung über die</p>	
--	--	--	--

			<p>beste therapeutische Strategie in dieser Population. Untersucht man den DFS-Endpunkt von MINDACT, so stellen die Autoren fest, dass die Verwendung von MammaPrint in der klinischen Hochrisiko-Population die QALYs um 62 Tage erhöht (95% CI 55-70 Tage, QALYs von 4,13 Jahren bei Frauen ohne Chemotherapie bis 3,96 Jahre bei Frauen mit CT), da negative Effekte der Chemo vermieden werden (Caruana <i>et al.</i>, 2019). Darüber hinaus wurden in früheren gesundheitsökonomischen Bewertungen von MammaPrint ähnliche Effekte auf erhöhte QALYs beobachtet (Yang <i>et al.</i>, 2012, Retel <i>et al.</i>, 2013, Segui <i>et al.</i>, 2014, Exner <i>et al.</i>, 2014, Retel <i>et al.</i>, 2017, 2017 Poster präsentiert bei SABCS 2017, Retel 2018, Präsentation bei EBCC Barcelona).</p> <p><b>MammaPrint ist ein kostengünstiger Test für deutsche Patientinnen</b></p> <p>Wie in Abbildung 4 dargestellt, kommt eine Kosten-Nutzen-Analyse für Deutschland von Retel <i>et al.</i> zu dem Schluss, dass der Einsatz von MammaPrint die QALYs erhöht und die Kosten senkt (d.h. über die aktuelle Praxis dominiert), sowohl für die Gesamtbevölkerung als auch für die klinische Hochrisikopatientenuntergruppe (Retel <i>et al.</i>, Plakat 2017, das auf der SABCS 2017 vorgestellt wurde): Unter Verwendung der Überlebensergebnisse von MINDACT und der jetzt von Lux <i>et al.</i> veröffentlichten deutschen Kostendaten (Lux <i>et al.</i>, 2018) betrug die Einsparung pro Patient für Deutschland €3.560/Patient. Die anschließende Analyse der Auswirkungen auf den Haushalt ergab jährliche nationale Einsparungen von €250 Mio.</p>	
--	--	--	---	--

			 <table border="1" data-bbox="1019 406 1321 526"> <thead> <tr> <th></th> <th>Breast cancer incidence (n)</th> <th>Per patient savings</th> <th>Annual savings</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>US</td> <td>250,000</td> <td>\$1,342</td> <td>\$684M</td> </tr> <tr> <td>UK</td> <td>55,222 (50% high risk)</td> <td>€811</td> <td>€22M</td> </tr> <tr> <td>NL</td> <td>17,000</td> <td>€129</td> <td>€5,0M</td> </tr> <tr> <td>DE</td> <td>70,000</td> <td>€3,560</td> <td>€250M</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="878 558 1473 893"><i>Abbildung 4. Kosteneffizienz-Ebenen für die gesamte MINDACT-Studienpopulation (links) und die klinische Hochrisikogruppe (rechts) zeigen nur, dass MammaPrint die derzeitige Praxis dominiert (erhöht die Lebensqualität und senkt gleichzeitig die Kosten). Die Analyse der Budget-Auswirkungen führte, bei der von einer jährlichen Inzidenz von 70.000 Patienten und einer Ersparung von €3.560/Patient ausgegangen wird, zu einem Ergebnis von jährlichen Einsparungen von €250 Mio. für Deutschland.</i></p> <p data-bbox="878 901 1473 986">Bei der Prüfung einer endgültigen Entscheidung über die Erstattung von MammaPrint sollten auch diese QALY-Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> <p data-bbox="878 994 1473 1050"><b>Nachweis von Verzerrungen bei Kosten-Nutzen-Analysen des Oncotype Dx</b></p> <p data-bbox="878 1058 1473 1355">Während der G-BA keine formale gesundheitsökonomische Bewertung der Tests durchgeführt hat, sind wirtschaftliche Überlegungen wichtig, um die Zulassung auf die effektivsten Technologien zu beschränken, um unnötigen Haushaltsdruck zu vermeiden. Hervorzuheben ist daher eine kürzlich erfolgte systematische Überprüfung durch Wang et al., die die bisherigen Kosteneffizienzstudien zu ODX untersucht (Wang et al., 2018). Bei dieser Überprüfung wurden 27 Analy-</p>		Breast cancer incidence (n)	Per patient savings	Annual savings	US	250,000	\$1,342	\$684M	UK	55,222 (50% high risk)	€811	€22M	NL	17,000	€129	€5,0M	DE	70,000	€3,560	€250M	
	Breast cancer incidence (n)	Per patient savings	Annual savings																					
US	250,000	\$1,342	\$684M																					
UK	55,222 (50% high risk)	€811	€22M																					
NL	17,000	€129	€5,0M																					
DE	70,000	€3,560	€250M																					

			<p>sen ermittelt, von denen 15 von der Industrie finanziert wurden. In 18 Studien wurden die klinischen Merkmale (z.B. Tumorgröße, Grad, etc.), die häufig für Chemotherapie-Entscheidungen verwendet werden, nicht in die Kosten-Nutzen-Modellierung einbezogen. Daher würden diese Studien ODX als kostengünstig erachten und die klinische Praxis möglicherweise nicht widerspiegeln.</p> <p>Die meisten der identifizierten veröffentlichten Studien ignorierten den heterogenen Effekt von ODX auf den Chemotherapie-Einsatz; nur fünf Studien gingen davon aus, dass ODX den CT-Einsatz für klinische Patienten mit geringem Risiko erhöhen, aber den Chemotherapie-Einsatz für klinische Hochrisikopatienten verringern würde. Keine von Wang et al. identifizierte Studie, die populationsbasierte gemeinsame Verteilungen von ODX Rezidiv-Wert und Tumoreigenschaften verwendete, und 12 Studien gingen unangemessen davon aus, dass die Chemotherapie das Auftreten von Fernrezidiven für die Gruppe mit niedrigem Rezidiv erhöhen würde; beide Ansätze überschätzten dabei die Vorteile von ODX. Von der Industrie finanzierte Studien begünstigten ODX; alle fünf Studien, die ODX als Kosteneinsparung berichteten, wurden von der Industrie finanziert. Im Gegensatz dazu wurden zwei Studien, die ein inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis &gt; \$50.000 pro QALY berichteten, nicht von der Industrie finanziert. Obwohl der G-BA feststellt, dass die veröffentlichte Literatur ODX als kosteneffektiv erachtet, schlagen die Autoren dieses systematischen Reviews vor, dass die Mehrheit der veröffentlichten Analysen, die behaupteten, dass ODX kosteneffektiv sei, integrierte Studiendesigns verwenden, die das Risiko einer Verzerrung stark erhöhen könnten (Wang et al., 2018).</p>	
--	--	--	--	--

11.	<b>Agenda</b>	<p>Wir stimmen der Zusammenfassung der MINDACT-Studie durch den G-BA nicht zu (Anlage 2 und 3 S. 5). G-BA zitiert den IQWiG-Bericht und gibt an: "<i>Es wurden numerisch ungünstige Ergebnisse bei allen Zielparametern für Patienten gefunden, die sich aufgrund des Biomarker-Ergebnisses keiner Chemotherapie unterzogen haben (siehe Seiten 80, 82, 84[IQWiG-Bericht])</i>".</p>	<p><b>Die Hauptanalyse von MINDACT-Analyse (ITT-Population) sollte die Grundlage für die IQWiG-Bewertung bilden</b></p> <p>In der klinischen Bewertung von MINDACT hat das IQWiG anstelle der Analysen für das primäre Studienziel die MINDACT-Sensitivitätsanalysen verwendet, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Diese Sensitivitätsanalyse war nicht dazu bestimmt, zur Beantwortung der Frage des klinischen Nutzens verwendet zu werden. Diese spezielle Analyse wurde nur durchgeführt, um zu bestätigen, dass es keine Verzerrung aus einer Phase der Studie gab, in der es aufgrund eines Lieferantenproblems mit einem Puffer für die Probenvorbereitung eine leichte Kalibrierungsabweichung des Testergebnisses gab. Diese Abweichung betraf nicht mehr als 165 Patienten, und die Proben wurden nach ihrer Entdeckung erneut durchgeführt. Die Ergebnisse für die 165 Patienten wurden bereits während der Studie korrigiert, und die Sensitivitätsanalyse ergab, dass in dieser Zeit keine weitere Verzerrung aufgetreten war. Wir fordern daher nachdrücklich, dass die Hauptanalyse MINDACT (ITT-Population) die Grundlage für die IQWiG-Evaluierung bildet (und nicht die Sensitivitätsanalyse-Population). Darüber hinaus führt dies bei einer geringeren Anzahl von Patientinnen zu einem Leistungsabfall und damit zu größeren Fehlern. Dies zeigt sich auch beim Vergleich der Ergebnisse der MINDACT-Studie für die primäre Testpopulation mit den Ergebnissen der PPS-Population; die Konfidenzintervalle stiegen von 92,5 - 96,2 auf 91,4-95,8% DMFS.</p> <p><b>DMFS ist der richtige Endpunkt für die Entscheidung über den Nutzen genomischer Tests bei frühem Brustkrebs</b></p> <p>Wir argumentieren, dass der G-BA den Test nicht für den vorgesehenen Einsatzzweck bewertet hat. Tests wie MammaPrint sind unerlässlich, denn es</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>
-----	---------------	--	---	---

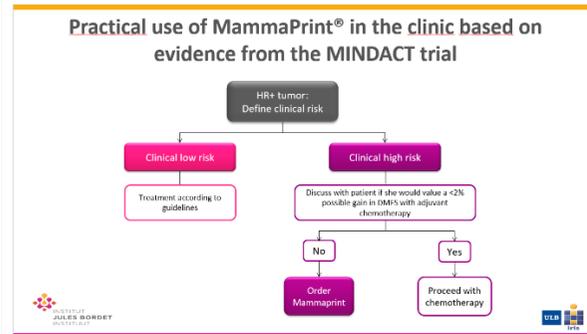
			<p>hat sich gezeigt, dass neben der Betrachtung klinisch-pathologischer Faktoren ein Tumor auch auf molekularer Ebene charakterisiert werden sollte, um festzustellen, ob er metastasieren wird. Die Tests wurden speziell entwickelt und validiert um vorherzusagen, welche Tumore zur Fernmetastasierung fähig sind und sollen bestimmen, ob ein Tumor mit einer Therapie behandelt werden sollte um Fernmetastasen zu verhindern. So werden diese Tests in der onkologischen Gemeinschaft eingesetzt und die internationalen Richtlinien empfehlen ihre Anwendung.</p> <p>DMFS ist ein allgemein anerkannter relevanter Endpunkt bei Brustkrebs (Hudis <i>et al.</i>, JCO, 2007) und spiegelt die Ergebnisse wider, bei denen der größte Nutzen für die Chemotherapie beobachtet wird. Fernmetastasen sind für die meisten Todesfälle bei Brustkrebs verantwortlich. Daher wurde auch von Hudis <i>et al.</i> festgestellt, dass Fernmetastasen die größte Bedrohung für das Überleben der Patienten darstellen. Aus diesem Grund ist die Wahl von DMFS als primärem Endpunkt für die Chemotherapiefrage so relevant. Es konzentriert sich auf entfernte Ereignisse, die der Hauptgrund für die Verschreibung einer Chemotherapie sind.</p> <p>Hudis <i>et al.</i>, (2007):          - <i>"Im Rahmen der adjuvanten klinischen Studie für Brustkrebs [die heterogene Definition der DFS umfasst] die Ereignisse des lokalen, regionalen und entfernten (Metastasierung) Wiederauftretens... und des Todes aus jeder Ursache."</i>          - <i>"Von allen Nicht-Tod-Ereignissen.... übertrumpft das entfernte Wiederauftreten (Metastasierung) andere Ereignisse, weil es eine Bedrohung für</i></p>	
--	--	--	--	--

			<p>das Überleben der Patienten darstellt. In der Tat ist es der Hauptprädiktor für den Tod in allen Endpunktdefinitionen."</p> <p>- " Die DFS (DDFS [oder DMFS]) bewahrt diesen Fokus und schließt daher ipsilaterale Brusttumoren, regionale invasive Rezidive, kontralateralen Brustkrebs und alle in situ Karzinome aus, da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind."</p> <p>DMFS beinhaltet aber auch Todesfälle durch alle Ursachen, weshalb DMFI, dass auch in den Ergänzungsdaten der MINDACT-Publikation (Cardoso <i>et al.</i>, NEJM 2016) zu finden ist, ein noch spezifischerer Endpunkt ist (beinhaltet nur Fernrückfall und Brustkrebs-spezifische Todesfälle). Der Fokus der Bewertung von MINDACT allein auf der Grundlage der DFS-Ergebnisse wurde auch in einer kürzlich stattgefundenen JCO-Kontroverse im Jahr 2018 von Mitgliedern des ASCO-Biomarker-Komitees scharf kritisiert, die erklären, dass <b>DMFS der klinisch wichtigste Endpunkt ist, und nicht die DFS</b> (Antwort an J.L. Blum <i>et al.</i> und S. Lange <i>et al.</i>, von Ian Krop <i>et al.</i>, Journal of Clinical Oncology 2018 36:4, 430-431).</p> <p>Das IQWiG entschied sich, das Primärziel von MINDACT bei der Auswertung zu ignorieren und verwendete DFS und OS für die Interpretation der Ergebnisse. Wir möchten besonders darauf eingehen, warum der Einsatz von DFS und OS in adjuvanten Studien nicht der richtige Weg ist. Ein großes Problem bei diesen Endpunkten ist die fehlende Spezifität für krankheitsspezifische Ergebnisse, was zu einem Machtverlust führt. Darüber hinaus ist bekannt, dass eine Chemotherapie nicht durchgeführt wird, um sekundäre Primärtumore (42% der Ereignisse bei MINDACT) oder lokale Rezidive (16% bei MINDACT), die wichtigsten beobachteten Ereignisse der DFS bei MINDACT, zu verhindern.</p>	
--	--	--	---	--

DMFS hingegen schließt ein ipsilaterales Wiederauftreten des Brusttumors, regionale invasive Rezidive, kontralateralen Brustkrebs und alle in situ-Karzinome aus, da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind und nicht der Hauptgrund für die Chemotherapie Behandlung. Diese werden in der Regel über lokale Radiotherapie und chirurgische Eingriffe adressiert.

**Einsatz von MammaPrint in der klinischen Praxis**

Wir möchten einen kurzen Überblick über die Anwendung von MammaPrint in der klinischen Praxis geben. Dies soll veranschaulichen, wie Ärzte den nicht-signifikanten Nutzen der Chemotherapie bei DMFS in diskordanten Gruppen interpretieren. In der folgenden Abbildung ist eine Folie aus einem Vortrag von Dr. Martine Piccart (Leiterin der EORTC-Arbeitsgruppe und PI von MINDACT) auf der European Breast Cancer Conference 2018 enthalten. Dies zeigt, wie sie die MammaPrint Tests in ihrer klinischen Praxis anwendet.



*Dia mit der Darstellung der Verwendung von MammaPrint in der klinischen Praxis (mit Genehmigung von M. Piccart)*

			<p>Für eine Hormonrezeptor-positive Patientinnen werden zunächst klinische und pathologische Faktoren untersucht, um das "klinische Risiko" zu definieren. Wenn Patientinnen als "klinisch risikoarm" eingestuft werden, werden sie nach (in-ter)nationalen Richtlinien behandelt. Wenn Patienten als "klinisches Hochrisiko" eingestuft werden, diskutieren Ärzte mit Patientinnen, ob sie bei einer Behandlung mit Chemotherapie einen möglichen Gewinn an DMFS von weniger als &lt;2% schätzen würden (d.h. den 1,5%igen nicht-statistisch signifikanten Unterschied in der Chemotherapie vs. keine Chemotherapie bei MINDACT). Wenn die Patientin dies bejaht, dann erhält sie eine Chemotherapie. Wenn die Patientin jedoch den Wert eines so kleinen und unsicheren Nutzens bei der Behandlung mit Chemotherapie nicht sieht und eine solche Behandlung lieber vermeiden möchte, bestellt der Arzt MammaPrint.</p> <p>Wie in MINDACT gezeigt, erweisen sich ~46% dieser klinischen Hochrisikopatientinnen als genomisch "risikoarm" und könnten daher von einer Chemotherapie verschont bleiben. Bei einer Besprechung unter Einbeziehung des kombinierten klinisch-pathologischen Risikos und den Ergebnissen des genomischen Risikos können Patientin und Arzt eine fundiertere endgültige Entscheidung darüber treffen, ob sie eine Chemotherapie durchführen oder nicht in das Behandlungsschema aufnehmen.</p>	
12.	<b>Agenda</b>	<p>In Anlage 2 Abschnitt 3.2 p5 G-BA beschreiben, wie das IQWiG angibt, dass eine Risikodifferenz &gt;1% einen Nutzen der Chemotherapie zeigt und dass eine Risikodifferenz max. 3% nicht überschreiten darf oder die Nichtunterlegenheit nicht erreicht wird.</p>	<p><b>MINDACT und TAILORx unterstützen den Einsatz genomischer Tests in verschiedenen Patientengruppen.</b></p> <p>Die Daten für MammaPrint und Oncotype Dx unterstützen ihre jeweilige Verwendung in verschiedenen Patientengruppen. Wie bereits erwähnt, konzentrierte sich die MINDACT-Studie auf die Anwendung von MammaPrint bei 100% klinisch</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

		<p>Mit diesen Kriterien wird MINDACT vom G-BA mit "ungünstigen Ergebnissen bei bereits 5-Jahres-Follow-up" gemeldet. Wir sind absolut nicht der Meinung, dass die MINDACT-Ergebnisse ungünstig sind.</p>	<p>hochgefährdeten Patientinnen auf Basis des Adjuvans! Online-Tool (AO). Die TAILORx-Studie untersuchte jedoch den Einsatz von Oncotype Dx bei Patientinnen, von denen 74% nach dem klinischen Bewertungstool A!O klinisch risikoarm waren, wie auch bei MINDACT. Diese Patienten, die aufgrund ihrer klinischen Faktoren ein geringes Rezidivrisiko haben, wären daher in der aktuellen klinischen Praxis wahrscheinlich keine Kandidaten für eine Chemotherapie gewesen, und ODx ergänzt daher die klinische Bewertung um wenig zusätzliche Informationen. In Fällen, in denen die Ergebnisse von TAILORx nicht richtig auf Patientinnen mit klinischem Zwischen- und Hochrisiko extrapoliert werden können, ist der Oncotype Dx-Test daher weniger relevant für die Fragen, die für den G-BA am wichtigsten sind.</p> <p>Da die G-BA anerkennt, dass TAILORx Beweise auf der Grundlage einer Population von ca. 75% klinischen Patienten mit geringem Risiko liefert, sind wir der Meinung, dass Patientinnen und ihren Ärzten ebenfalls Zugang zu dem einzigen anderen Test gewährt werden sollte, der Informationen auf höchster Evidenzstufe (Level 1A Evidenz) über klinisch mittlere und Hochrisikopatienten liefert - MammaPrint.</p> <p>In dem Bericht über die S3-Leitlinien (Leitlinien-Report zur S3-Leitlinie, v4.0 Dez 2017) heißt es: <i>"Ein weiterer vom IQWiG kritisch angeführter Punkt ist die Rate der Rezidive oder Todesfälle, die für die Patienten "akzeptabel" erscheinen, um eine Chemotherapie zu vermeiden. Um Metastasen / Rezidive / Todesfälle durch das Mammakarzinom mit größter Wahrscheinlichkeit zu vermeiden, müsste jeder Patient neben der endokrinen Therapie auch mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden, da nur so ein möglichst op-</i></p>	
--	--	--	--	--

			<p><i>timales Ergebnis erzielt werden kann. Da die Chemotherapie, wie oben erwähnt, jedoch eine nicht unerhebliche Anzahl von unerwünschten Nebenwirkungen haben kann, hat jeder Patient das Recht, den bestmöglichen medizinischen Rat zu erhalten, um die bestmögliche Entscheidung (für oder gegen eine Chemotherapie) zu treffen.“</i></p> <p><b>Ein Unterschied von 1,5% in der DMFS in einer klinischen Hochrisikopopulation ist ein akzeptiertes Risiko</b></p> <p>MINDACT zeigt eine Differenz von 1,5% in DMFS, die unter dem von den MINDACT-Forschern festgelegten Schwellenwert von 3% liegt. Darüber hinaus geht eine in MINDACT beobachtete 3%ige Differenz in der DFS nicht über die IQWiG-Kriterien von 3% Schwellenwert hinaus, um die Nicht-Unterlegenheit nachzuweisen.</p> <p><b>Die Autoren von TAILORx sollten die Teilanalyse des klinisch risikoreichen RS11-25 vorlegen, bevor der Oncotype Dx die Zulassung durch den G-BA erhalten kann</b></p> <p>Darüber hinaus sind wir der Meinung, dass die Autoren von TAILORx gebeten werden sollten, die separate Analyse der 531 klinisch hochriskanten ODx RS11-25-Patienten vorzulegen. Dies würde dazu beitragen, festzustellen, ob die Nicht-Unterlegenheit in der in der TAILORx-Studie untersuchten klinischen Zwischen- und Hochrisikogruppe tatsächlich erreicht wurde. Die Darstellung und Auswertung dieser Analyse sollte daher eine zwingende Voraussetzung für eine positive Genehmigung der Erstattung von ODx durch den G-BA sein.</p>	
13.	<b>Agenda</b>	Wir sind nicht einverstanden mit der G-BA-Zusammenfassung der S3-Richtlinien in Anlage 2, Abschnitt 3.3, S7, in Bezug auf <i>"den Forschungsbedarf, da die Studiensituation und die Follow-up-Zeiten in den</i>	Wir sind mit den Zitaten des G-BA in Bezug auf die S3-Richtlinien nicht einverstanden und glauben, dass die Aussage korrigiert werden sollte, um die Beweislage für MammaPrint zu klären. Die Kategorisierung der LoE 2b-Beweise (starker	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		<i>bestehenden Studien noch nicht ausreichend waren (LoE 2b, starker Konsens".</i>	Konsens) erfolgte für die Prosigna- und EndoPredict-Testbeweise und nicht für ODX oder MammaPrint.	
14.	<b>Agenda</b>	<p>Der G-BA-Bestand in Anlage 2, Abschnitt 2.3.1 p7 und Anlage 3 p4: <i>"Der Bedarf an 10-Jahres-Ergebnissen, auf denen das IQWiG seine Bewertung stützte, ergab sich aus der Erkenntnis, dass diese Form von Brustkrebs zu einer relevanten Rate von Spätmetastasen mit relativ guten Überlebenschancen führen kann." "Dies ist verständlich, auch vor dem Hintergrund der vorliegenden überzeugenden Ergebnisse zugunsten der adjuvanten Chemotherapie, auf die bei Bedarf verzichtet werden sollte, über verschiedene Wiederholungsrisikogruppen hinweg, basierend auf 10-jährigen und längeren Beobachtungszeiträumen (EBCTCG Lancet 2012 ")</i>.</p> <p>Wir sprechen uns entschieden gegen die Notwendigkeit eines 10-Jahres-Follow-up auf der Grundlage der vom G-BA zitierten Literatur aus, da wir der Ansicht sind, dass diese Literatur zeigt, dass ein 5-jähriges Follow-up ausreichend ist.</p>	<p><b>Fünf Jahre Follow-up von MINDACT reicht aus, um die Frage nach dem Nutzen der Chemotherapie zu beantworten.</b></p> <p>Wir sprechen uns entschieden gegen die Notwendigkeit einer 10-jährigen Nachbeobachtung auf der Grundlage der folgenden Literatur aus: Der gesamte Umfang der peer-reviewed randomisierten Studien in der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs wurde regelmäßig von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) überprüft. Es wurde von der EBCTCG festgestellt, dass der Nutzen der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium je nach Art der Intervention und dem Risikozeitraum variiert. Insbesondere ist der Nutzen der Chemotherapie, sowohl bei ER+ als auch bei ER- Brustkrebs, darauf beschränkt, Rezidive innerhalb der ersten 5 Jahre ohne spätere Wirkung zu reduzieren. Dies wurde sowohl in den Übersichtszusammenfassungen 2005 als auch 2012 dokumentiert (EBCTCG, Lancet 2005; EBCTCG, Lancet 2012), in denen Studien mit über 30.000 Patienten untersucht wurden, die mit Chemotherapien behandelt wurden, die von CMF bis Anthrazyklin und Taxanhaltigen Therapien reichen, mit einer Follow-Up von 15-20 Jahren. Es wurde daher durch umfangreiche Daten belegt, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zur Reduzierung des Wiederauftretens von Brustkrebs nur innerhalb der ersten 5 Jahre zu erkennen ist, ohne dass eine zusätzliche Leistungssteigerung über 5 Jahre hinaus beobachtet wurde (siehe Abbildung 5). Die Kurven trennen sich in den ersten fünf Jahren, was auf einen Nutzen der Chemotherapie hinweist, aber</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>

nach diesen ersten fünf Jahren verlaufen die Kurven parallel, was darauf hindeutet, dass beide Arme, ob behandelt oder unbehandelt, ein ähnliches Risiko für Metastasenereignisse haben).

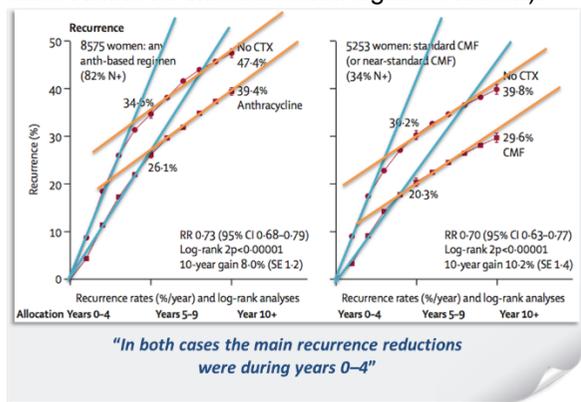


Abbildung 5. Der Nutzen der Chemotherapie zeigt sich nur in den ersten 5 Jahren (Reproduktion der Abbildung 5 EBCTCG Meta-Analyse in Lancet. 2012 4. Februar; 379(9814): 432-444). Dies unterstützt die Rationalität von DMFS bei 5 Jahren Follow-Up als relevanter Endpunkt für das MIN-DACT-Design des EORTC. Der Nutzen der Chemotherapie wird während 0-4 Jahren gesehen (vergleiche blaue Linien), während nach dieser Zeit (gelbe Linien) jeder Nutzen aus einer früheren Chemotherapiebehandlung nicht verloren geht, aber nicht zunimmt (gelbe Linien sind in der Chemotherapie parallel zu keiner CTX).

**Die endokrine Therapie ist für die langfristigen Auswirkungen auf das Wiederauftreten verantwortlich**

Der EBCTCG-Bericht 2011 über 20,000 Frauen, die 5 Jahre Tamoxifen erhielten, im Vergleich zu keiner Tamoxifenbehandlung, zeigte eine hochsignifikante Reduktion der Brustkrebssterblichkeit um etwa 33%, nicht nur in den Jahren 0-4 und 5-9

nach Behandlungsbeginn, sondern auch in den Jahren 10-15. Tamoxifen ist wirksam, unabhängig davon, ob eine Chemotherapie durchgeführt wurde oder nicht (EBCTCG Lancet, 2011 Aug 27;378(9793):771-84.). Abbildung 6 zeigt die Wiederholungen für die endokrine Therapie ohne Chemotherapie. Im Gegensatz zum obigen Chemotherapiebeispiel in Abbildung 5 hält die Wirkung von Tamoxifen in den letzten 5 Jahren an - die Kurven von Tamoxifen und "nil" werden nicht parallel.

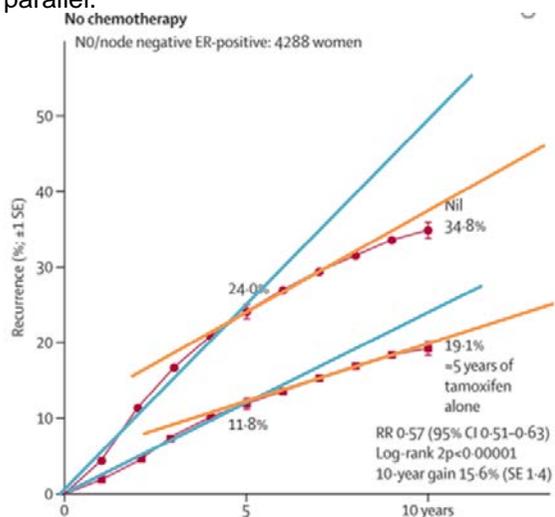


Abbildung 6. Langzeitwirkung von Tamoxifen auf Patientenrezidive (Reproduktion von Abbildung 3 EBCTCG Meta-Analyse in Lancet (2011;378(9793):771-84.). Dies unterstützt die Rationalität von DMFS bei 5-Jahres-Follow-up als relevanter Endpunkt für das MINDACT-Design des EORTC. Der Nutzen von Tamoxifen wird über 0-4 Jahre hinausgesehen (vgl. blaue Linien) und führt zu einer langfristigen Verringerung der Rezidive (gelbe Linien werden nicht parallel).

			<p>Die Daten des EBCTCG bestätigen, dass über 5 Jahre hinaus kein weiterer Nutzen einer Chemotherapie beobachtet wird, sowohl für Frauen unter 50 als auch für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, und daher sind nicht mehr als 5 Jahre Follow-up erforderlich, um den klinischen Nutzen des MammaPrint-Tests für die Identifizierung dieser Kohorte zu ermitteln. Es wird jedoch auch anerkannt, dass bei ER+ Brustkrebs weiterhin späte Rezidive nach 5 Jahren auftreten, aber es ist nur die endokrine Therapie, nicht die Chemotherapie, die die Häufigkeit später Rezidive in den Jahren 5 bis 10 und 10 bis 15 beeinflusst (Abbildung 6). Im Falle des MammaPrint-Assays besteht der wichtigste Bereich des klinischen Nutzens daher darin, den potenziellen Nutzen der Chemotherapie zu bestimmen, ein Nutzen, der, wenn er vorhanden ist, nur in den ersten 5 Jahren beobachtet wird. Darüber hinaus betrachten auch hoch angesehene Organisationen wie ASCO (Krop <i>et al</i>, JCO, 2017) und AJCC 5 Jahre als einen reifen Endpunkt für das DMFS-Ergebnis bei Brustkrebs im Frühstadium in Bezug auf die Entscheidung, eine Chemotherapie zu empfehlen oder zurückzuhalten.</p> <p><b>Ein zusätzlicher fünfjähriger Follow-up wird durchgeführt, aber basierend auf den Erfahrungen aus früheren Studien und wie in unseren anderen Kommentaren erläutert, erwarten wir keine Änderung des Ergebnisses.</b> Die Verschiebung der Verwendung von Genexpressions-tests, um auf die Ergebnisse weiterer Studien zu warten, wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten.</p>	
15.	<b>Agenda</b>	Wir sind völlig anderer Meinung, dass der G-BA in Anlage 2, S. 9 feststellt, dass eine Bewertung des	Anlage 2 p9 Der G-BA erklärt: " <i>Angesichts der vorliegenden Langzeitergebnisse zum Oncotype DX®-Prüfverfahren hält der G-BA die Prüfung, ob</i>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

		<p>Vergleichs von ODX mit anderen Testverfahren nicht sinnvoll ist.</p>	<p><i>die Gleichwertigkeit anderer Prüfverfahren im Hinblick auf den aktuellen Kenntnisstand über diese anderen Prüfverfahren gegeben werden könnte, nicht für zweckmäßig".</i></p> <p><b>Vergleich der Usability von MammaPrint und Oncotype Dx in Deutschland</b></p> <p>Wir sind mit dieser Aussage nicht einverstanden und behaupten, dass ODX mit MammaPrint bewertet und verglichen werden kann. MammaPrint bleibt der einzige Brustkrebs-Rezidiv-Test, der die höchste Evidenzstufe in einer klinisch hochriskanten Bevölkerung erreicht. Von der großen Kohorte der klinisch hochriskanten Frauen hatten 46% genomische Tumore mit geringem Risiko und würden keinen klinisch signifikanten Nutzen aus der Chemotherapie ziehen (Cardoso <i>et al.</i>, NEJM 2016). Die MINDACT-Daten unterstützen daher, dass die Verwendung von MammaPrint die klinische Praxis verändern kann, indem sie den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie in dieser Hochrisikogruppe erheblich deeskaliert und vielen Patienten eine aggressive Behandlung erspart, von der sie wahrscheinlich nicht profitieren werden.</p> <p>Der G-BA erkennt an, dass die Berücksichtigung bestimmter Aspekte der TAILORx-Studie im Hinblick auf die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit in der Pflege in Deutschland sehr wichtig ist. Die S3-Richtlinien empfehlen eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklinen und Taxanen, dennoch stellt G-BA fest, dass nur 7% der Patientinnen im randomisierten Studienarm von TAILORx dies erhalten haben. Darüber hinaus hat die Mehrheit der Patientinnen in der TAILORx-Studie ein geringes klinisches Risiko (78% für ODX RS ≤10, 72%-73% für die Gruppen mit RS-Scores 11- 25 und 43% für RS ≥26. Im Gegensatz</p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p> <p>Siehe zur Weiterberatung unter Nr. 5 in Abschnitt 1a.</p>
--	--	---	--	---

zu MINDACT verbessern die TAILORx-Ergebnisse, die bestätigen, dass Patientinnen mit geringem klinischen Risiko keine Chemotherapie benötigen, die aktuelle klinische Praxis nicht. Abbildung 7 zeigt den Vergleich der Patientenpopulationsmerkmale von MINDACT und TAILORx für die primären Endpunkte von Interesse für G-BA. Für MINDACT ist dies die klinische Hochrisikogruppe und für TAILORx die RS11-25 Patientengruppe.

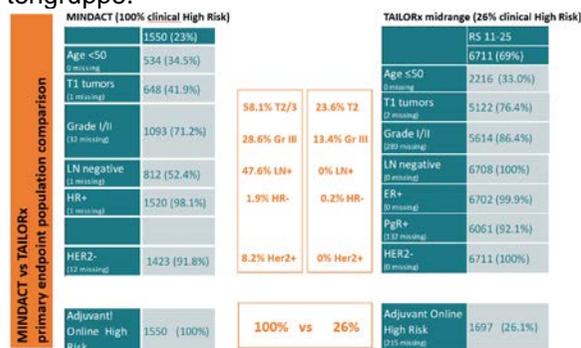


Abbildung 7. Vergleich der relevanten Patientenpopulationen für die primären Endpunkte in MINDACT und TAILORx.

In Übereinstimmung mit seiner risikoarmen Patientinnenpopulation berichtet TAILORx über einen geringen relativen Effekt der Chemotherapie im Vergleich zur Meta-Analyse von EBCTCG in den Übersichtszusammenfassungen 2005 und 2012 (EBCTCG, Lancet 2005; EBCTCG, Lancet 2012). Ohne die in Anlage 3 des G-BA dargelegten Annahmen zu treffen, liefert TAILORx daher nicht die vollständigen Daten, die Ärzten helfen, Entscheidungen über die Reduzierung des Chemotherapie-Einsatzes bei Patienten zu treffen, bei denen klinische Faktoren allein keine klare Antwort liefern.

			<p>Angesichts der Annahmen, die für die Verwendung der TAILORx-Ergebnisse im klinischen Umfeld erforderlich sind, sind wir der festen Überzeugung, dass die Erstattung von ODX nur dann gewährt werden sollte, wenn G-BA und IQWiG die zusätzliche Analyse der Patientenergebnisse bei den 531 Patienten mit klinischer Hochrisikoklassifizierung und intermediären RS-Scores, die der Chemotherapie randomisiert sind, zur Verfügung gestellt wird. G-BA stellt zu Recht fest, dass <i>"die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der betreuten Patienten möglicherweise zunehmen könnte, wenn der Biomarkertest [ODx] unkritisch angewendet würde"</i>. <b>Daher sollte es unbedingt erforderlich sein, dass diese Analyse vorgelegt wird, bevor eine positive Entscheidung über ODX durch den G-BA getroffen wird.</b></p> <p><b>MammaPrint verhindert eine Überbehandlung jüngerer Patienten.</b>          Wenn die Ergebnisse von TAILORx in die klinische Praxis umgesetzt werden, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass jüngere Frauen mit klinisch-pathologisch geringem Risiko überbehandelt werden, da die Ergebnisse besagen, dass Frauen unter 50 Jahren mit RS-16-25 möglicherweise eine Chemotherapie benötigen. Eine Teilanalyse von MINDACT durch Aalders <i>et al.</i> (Poster präsentiert auf der SABCS 2017) hat gezeigt, dass Frauen &lt;45 Jahre mit einem risikoarmen (low risk) MammaPrint-Ergebnis trotz hochriskanter klinischer Merkmale ein ausgezeichnetes 5-Jahres-DMFS von 95,5% haben (Abbildung 8).</p>	
--	--	--	--	--



Abbildung 8. DMFS bei Patienten <45 Jahre alt in der klinischen High, aber MammaPrint Low Risk Gruppe ist 95,5% (95% CI 91,6-97,7% DMFS) und demonstriert, dass MammaPrint jüngere Patienten identifizieren kann, denen eine Chemotherapie erspart werden kann.

Die Verwendung von MammaPrint reduziert daher den Anteil der Patientinnen, die im Vergleich zur traditionellen klinischen Risikobewertung bei jungen Patientinnen als hochriskant eingestuft werden (48% vs. 61%). Im Vergleich zu TAILORx steigt das Ergebnis für Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko auf 98,3% DMFS. Dies zeigt deutlich, dass MammaPrint auch jüngere Brustkrebspatientinnen identifizieren kann, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten könnten. Darüber hinaus waren die in Abbildung 9 dargestellten Ergebnisse für Altersgruppen von >45, 45-55 und >55 Jahren vergleichbar mit einem sehr guten 5-Jahres-DMFS von 95-98% in allen MammaPrint Low-Risk-Gruppen. MammaPrint liefert daher zusätzliche Informationen über die Prognose für jüngere Patientinnen, die als klini-

sches Hochrisiko eingestuft werden. Diese Ergebnisse ergänzen die begrenzten verfügbaren Daten zur genomischen Expression bei jüngeren Brustkrebspatientinnen um wichtige neue Daten.

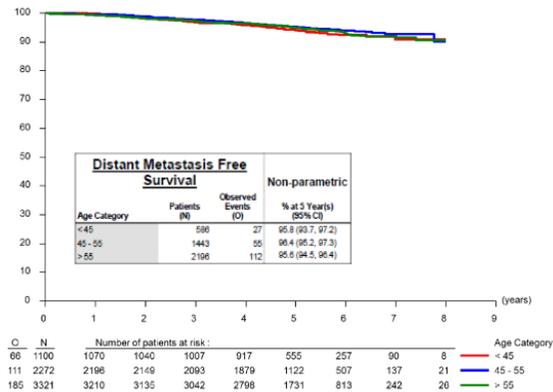


Abbildung 9. DMFS bei Patienten unter 45 Jahren ist vergleichbar mit den Altersgruppen von 45-55 und >55 Jahren. DMFS ist 95,8% (95% CI: 93,7-97,2%) für Alter <45, und 96,4% für Alter 44-55 und >55 (95% CI: 94,5-96,4%).

Um die TAILORx-Analyse jüngerer Frauen weiter zu diskutieren, kommentieren Sparano et al. die explorative Teilmengenanalyse bei jüngeren Frauen (Sparano et al., 2018). Sie weisen darauf hin, "dass der Zweck der Teilmengenanalysen darin besteht, die Konsistenz der Effekte über die Teilmengen zu überprüfen und zu prüfen, ob die Daten darauf hindeuten, dass einige Teilgruppen noch von einer Chemotherapie profitieren könnten. Aufgrund der geringeren Anzahl ist es sehr schwierig, die Nicht-Unterlegenheit in einzelnen Untergruppen festzustellen, und sie bieten in der Regel nicht **genügend Macht**, um die Überlegenheit der Chemotherapie zu begründen, so dass diese Analysen in erster Linie als deskriptiv und explorativ angesehen werden sollten. Auch der

			<p><i>Effekt von Mehrfachprüfungen muss berücksichtigt werden."</i></p> <p><i>"Der bedeutendste der DFS-Subsetvergleiche hatte <math>p=0,0018</math> im Alter <math>\leq 50</math> Subset, was sehr eng, <b>aber nicht ganz signifikant ist</b>. Diese spezifische Beobachtung ist von besonderer Relevanz, da die Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists gezeigt hat, dass jüngere Frauen einen größeren Nutzen aus der adjuvanten Chemotherapie ziehen, <b>die teilweise auf die frühe Menopause im Zusammenhang mit der zytotoxischen Therapie bei älteren prämenopausalen Frauen zurückzuführen sein kann</b>. Während dieser Unterschied also nicht abschließend ist, deuten dies und einige der anderen Teilmengen immer noch auf die Möglichkeit des Nutzens hin."</i></p> <p>Es sollte betont werden, dass die in TAILORx präsentierten Daten nicht ausreichen, um einen Effekt zu ersetzen, der von der ovariellen Suppression für die Chemotherapie gesehen wird, um den Nutzen zu erzielen, der bei Frauen <math>&lt;50</math> in ODx RS16-25 gesehen wird.</p> <p>In Anbetracht dieser Argumente würden wir argumentieren, dass die Beweise für die Orientierung bei Chemotherapie-Entscheidungen bei jüngeren Frauen für MammaPrint stärker sind als für ODx.</p> <p><b>MINDACT liefert Level 1A-Nachweise für lymphknotenpositive Patienten</b></p> <p>In die TAILORx-Studie wurden keine Patientinnen mit beteiligten Lymphknoten einbezogen, so dass aus der G-BA-Auswertung keine Empfehlung für den Einsatz von ODx bei diesen Patienten abgeleitet werden kann. Die Aktualisierung der S3-Richtlinie 2018 identifizierte auch einen potenziellen Nutzen von MammaPrint bei Lymphknoten-positiven Patienten mit ER / PR-positivem HER2-negativem Brustkrebs und 1 bis 3 beteiligten</p>	
--	--	--	---	--

			<p>Lymphknoten und hohem klinischen Risiko (MIN-DACT-Kategorisierung) (Evidenzqualität: hoch). MINDACT liefert Level 1A-Nachweise für Lymphknoten-positive (LN+) Patienten (48% der klinischen Hochrisikopatienten waren LN+). MammaPrint ist somit der einzige genomische Test, der von ASCO eine Empfehlung zur Entscheidungshilfe bei LN+-Patienten erhält.</p> <p style="text-align: center;"><b>Distant Metastasis Free Survival</b> C-high/G-low N+</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5-year DMFS (95% CI)</th> <th>adjusted HR (95% CI)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CT</td> <td>96.3 (93.1, 98.1)</td> <td>0.88 (0.42, 1.82)</td> <td>0.724</td> </tr> <tr> <td>no CT</td> <td>95.6 (92.7, 97.4)</td> <td>1.00</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; font-size: small;"> <thead> <tr> <th>Q</th> <th>N</th> <th colspan="7">Number of patients at risk :</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>13</td> <td>353</td> <td>338</td> <td>329</td> <td>318</td> <td>287</td> <td>134</td> <td>42</td> <td>3</td> <td>CT</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>356</td> <td>345</td> <td>338</td> <td>332</td> <td>313</td> <td>188</td> <td>51</td> <td>5</td> <td>no CT</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 10. DMFS bei klinischen Patienten mit hohem Risiko, aber MammaPrint Low-Risk-Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten ist mit 96,3% DMFS im 5-Jahres-Follow-up ausgezeichnet.</p>		5-year DMFS (95% CI)	adjusted HR (95% CI)	p-value	CT	96.3 (93.1, 98.1)	0.88 (0.42, 1.82)	0.724	no CT	95.6 (92.7, 97.4)	1.00		Q	N	Number of patients at risk :							13	353	338	329	318	287	134	42	3	CT	16	356	345	338	332	313	188	51	5	no CT	
	5-year DMFS (95% CI)	adjusted HR (95% CI)	p-value																																										
CT	96.3 (93.1, 98.1)	0.88 (0.42, 1.82)	0.724																																										
no CT	95.6 (92.7, 97.4)	1.00																																											
Q	N	Number of patients at risk :																																											
13	353	338	329	318	287	134	42	3	CT																																				
16	356	345	338	332	313	188	51	5	no CT																																				
16.	<b>Agenda</b>	<p>Wir sind der Meinung, dass der G-BA definieren sollte, welche Kombination von klinischen Risikofaktoren "klinische Zweifel" begründen, da dies sonst zu einer ‚Übertestung‘ der Patientinnen mit dem ODx-Test führen wird.</p> <p>Wir möchten unsere Besorgnis über die Erwähnung klinisch-pathologischer Faktoren wie den Grad als</p>	<p><b>Die Verwendung von Genexpressionstests und molekularer Subtypisierung zusätzlich zu den traditionellen klinisch-pathologischen Faktoren verbessert die klinische Entscheidungsfindung</b></p> <p>Klinisch-pathologische Faktoren, die zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie herangezogen werden, werden mit variabler Genauigkeit gemessen und sind sehr anfällig für persönliche</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>																																									

zuverlässige und reproduzierbare Faktoren zur Bestimmung der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie zum Ausdruck bringen. Da diese aufgrund der persönlichen Interpretation schwankungsanfällig sind, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass bei der Mehrheit der verordneten ODX-Patienten "klinischer Zweifel" als Rechtfertigung herangezogen wird - einfach, weil der G-BA keine Richtlinien darüber aufgestellt hat, welche klinischen Faktoren "klinischer Zweifel" darstellen. Darüber hinaus wird die Einbeziehung des MammaPrint Tests es Pathologen ermöglichen, herauszufinden, welche Patienten eine Behandlung benötigen und welche nicht.

Interpretationen, die dazu führen, dass die Patientenversorgung von Anbieter zu Anbieter unterschiedlich ist und potenziell negative klinische Ergebnisse zeigt. So ist beispielsweise die Reproduzierbarkeit der Tumorklassifizierung zwischen verschiedenen Pathologen nicht einheitlich beschrieben und eine sehr hohe Intra-Beobachter-Variabilität ist gut dokumentiert (Longacre *et al.*, Mod Pathol 2006). In der NSABP B14-Studie betrug die Übereinstimmung in der Bewertung der Note zwischen zwei beliebigen Pathologen 59 bis 65 Prozent und die Gesamtkonkordanz zwischen drei beliebigen Pathologen 43 Prozent (Paik *et al.*, NEJM 2004). In der WSG-PlanB-Studie betrug die Übereinstimmung zwischen lokalem und zentralem Grad nur 66,0% für HR+-Tumore (Abbildung 11) (Gluz *et al.*, JCO 2016)

		Histologic grade by local lab		
		Grade 1 (n = 164)	Grade 2 (n = 1602)	Grade 3 (n = 521)
Histologic grade by central lab	Grade 1 (n = 120)	n (% within central grade) 46 (38.3%)	70 (58.3%)	4 (3.3%)
	Grade 2 (n = 1422)	n (% within central grade) 106 (7.5%)	1135 (79.8%)	181 (12.7%)
	Grade 3 (n = 745)	n (% within central grade) 12 (1.6%)	397 (53.3%)	336 (45.1%)

Overall agreement in HR+ disease 66%

Abbildung 11. Übereinstimmung in der Notenbewertung in der PlanB-Studie. Notenbewertung durch das lokale und zentrale Pathologielabor bei HR+ Patienten (N = 2,287).

Darüber hinaus wurde die Korrelation der Ki67-Werte mit der ODX RS-Verteilung gemessen. Wie in Abbildung 12 dargestellt, wurde die Korrelation zwischen der Verteilung des Oncotype Dx RS und Ki67 nur dann gesehen, wenn Ki67 < 10% oder > 40% (Gluz *et al.*, JCO 2016).

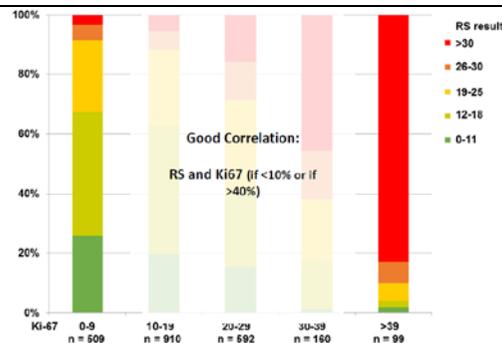
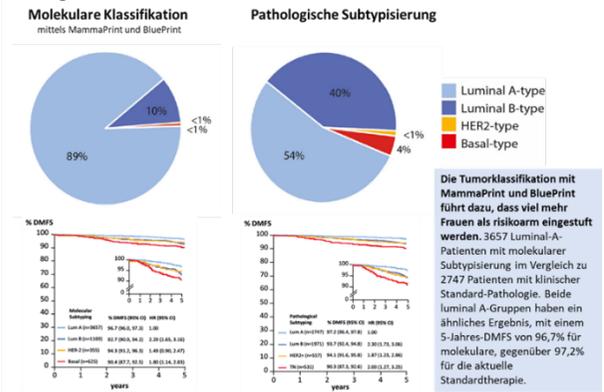


Abbildung 12. Korrelation zwischen Oncotype Dx RS Verteilung und Ki67 Expression in HR+ Tumoren in der PlanB Studie. Eine Korrelation zwischen RS und Ki67 ist nur dann erkennbar, wenn  $Ki67 < 10\%$  oder  $> 40\%$ .

Auch beim Vergleich der Pathologie zwischen den Ländern zeigen sich große Unterschiede, die sich durch die Installation einer zentralen pathologischen Überprüfung verringern lassen, das Problem aber nicht vollständig beseitigen (Thomas *et al.*, BCRT 2017). Eine große Reproduzierbarkeitsstudie für Ki-67 kam zu dem Schluss, dass Ki-67 sehr schwer zuverlässig und dezentral zu beurteilen ist (Dowsett *et al.*, JNCI 2011).

Selbst bei Verwendung eines zentralen, hochwertigen Pathologielabors ist die molekulare Klassifikation mit MammaPrint in Kombination mit Blueprint in der Lage, eine größere Gruppe von Patienten mit geringem Rezidivrisiko zu identifizieren. Beim Vergleich der Subtypisierung auf der Grundlage einer zentral bewerteten hochwertigen Pathologie einschließlich Ki-67 mit der molekularen Klassifikation mit MammaPrint und Blueprint bei 5806 Patienten aus der MINDACT-Studie hatten 1738 Patienten (30%) eine andere Klassifizierung.

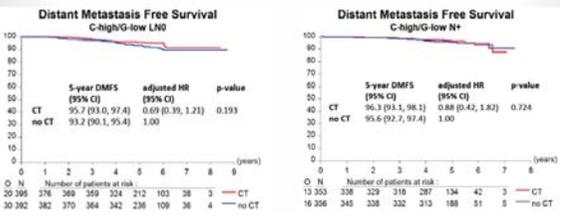
Die folgende Abbildung zeigt die Reklassifizierung von Patienten nach MammaPrint/Blueprint für jede Kategorie, die von der zentralen Pathologie ausgewählt wurde.



Wichtig ist, dass die molekulare Klassifikation mit MammaPrint und Blueprint zu einer Re-Stratifizierung von 54% der Patienten mit einem Luminal B-Subtyp nach pathologischer Beurteilung zu einer Luminal A-Typ-Gruppe mit geringem Risiko führte, **ohne das klinische Ergebnis zu beeinträchtigen** (Viale *et al.*, BCRT 2017). Dies unterstreicht die höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit sowie den Mehrwert des MammaPrint/Blueprint Tests und die Einschränkungen des Vertrauens in eine traditionelle klinisch-pathologische Bewertung.

In einer Studie, die die Auswirkungen der Variabilität zwischen Beobachtern auf die Behandlungsstrategie bei Patienten mit klinisch Lymphknoten-negativen, nicht tastbaren Mammakarzinomen untersuchte, wurde bei 12% der Befunde eine Diskordanz zwischen lokaler und zentraler Überprüfung festgestellt (Postma *et al.*, Eur J Pharmacol 2013). Die Zuverlässigkeit von Grade als Prädiktor für die Bestimmung der Notwendigkeit einer

			<p>Chemotherapie wird auch von der METABRIC-Studie in Frage gestellt, in der 25% der Patienten mit Grad 3 eine gute Prognose haben, die mit der MammaPrint-Stratifizierung in der MINDACT-Studie übereinstimmt (Mukherjee <i>et al.</i>, NPJ Breast Cancer 2018).</p> <p>Insgesamt sind wir uns einig, dass klinisch-pathologische Faktoren bei der Festlegung einer Behandlungsstrategie von großer Bedeutung sind. Um jedoch die Qualität der Versorgung zu verbessern, inter- und intrapersonelle Variabilität zu vermeiden und ein höheres Maß an Verständnis für das angeborene Verhalten des Tumors zu erhalten (verwurzelt in der Biologie dieses spezifischen Tumors), kann MammaPrint in Kombination mit BluePrint eine wesentliche Verbesserung des Ausgleichs der Krebsbehandlung bewirken und Ärzte und ihre Patienten bei der Erstellung eines Behandlungsplans unterstützen.</p> <p>In Deutschland registrierte die WSG PRIME-Studie (PRospective study to measure the Impact of MammaPrint on adjuvant treatment in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer patients) zwischen April 2014 und März 2015 in 27 Zentren 452 Patienten und zeigte, dass MammaPrint die von den Ärzten beabsichtigten Behandlungsentscheidungen bei 28% der Patienten mit einer 94%igen Einhaltung des MammaPrint-Ergebnisses änderte (Wuerstlein <i>et al.</i>, 2018 in der Presse). Dies zeigt den hohen Grad der Akzeptanz und Nutzung von MammaPrint und das Vertrauen der Ärzte in diesen Test in der täglichen klinischen Praxis.</p>	
17.	<b>Agenda</b>	Wir möchten den G-BA darauf hinweisen, dass MammaPrint einen Nutzen für lymphknotenpositive Patienten bietet (wie in MINDACT gezeigt), während Oncotype Dx diese Beweise nicht von einem RCT hat.	Wir möchten auch speziell auf die Ergebnisse von lymphknotenpositiven Patienten in der MINDACT-Studie hinweisen (Cardoso <i>et al.</i> , NEJM, 2016, Suppl Material Seite 10 und Abbildung unten). Bei 709 Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten, die klinisch als hochriskant eingestuft wurden, und	Siehe zur Weiterberatung in Abschnitt 1a Nr. 5.

			<p>MammaPrint Low-Risk, hatten die Patienten ein fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) von 96,3% mit Chemotherapie und 95,6% ohne. MIN-DACT zeigt deutlich, dass bei dieser Patientenpopulation, die klassischerweise als Hochrisiko- und Chemotherapieandidaten angesehen wird, viele als MammaPrint Low Risk identifiziert werden können, ohne das Ergebnis zu beeinträchtigen, wenn die Chemotherapie weggelassen wird.</p> 	
18.	<p><b>Agenda</b></p>	<p>Wir möchten auf die Aussage des G-BA kommentieren, dass das Verfahren der DGHO zur "Orientierung" eines Verfahrens zur Verwendung von ODx-Tests verwendet werden kann (Anlage 3, S. 9). Wir begrüßen die Bemühungen der DGHO, ein Verfahren zur Steuerung der Chemotherapie zu entwickeln. Wir möchten dem G-BA aber auch bestimmte Annahmen im DGHO-Verfahren hervorheben, die unserer Meinung nach im nächsten Plenum des G-BA diskutiert werden sollten.</p>	<p>In Anlage 3, S. 9, stellt der G-BA fest, dass <i>"die vorgestellten Fakten zu dem Schluss führen, dass das in der TAILORx-Studie verwendete Verfahren für die Pflege zur Verfügung steht, aber[ODx-Test] nur in klinischen Zweifelsfällen eingesetzt werden sollte, in denen die bekannten Risikofaktoren eine klare Empfehlung nicht zulassen"</i>. Sie stellen dann jedoch fest: <b>"Welche spezifischen Fallkonfigurationen von klinischen Risikofaktoren klinische Zweifelsfälle beinhalten, kann derzeit nicht mit Sicherheit gesagt werden, da von einem endgültigen Verfahren nicht ausgegangen werden kann"</b>. <i>"Das von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgeschlagene Verfahren, das bereits die aktuellen TAILORx-Ergebnisse kennt, kann hier jedoch eine nützliche Orientierung geben."</i></p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

			<p>In Abbildung 13 haben wir eine Reproduktion der Figur in das DGHO-Positionspapier zur Multigenprüfung aufgenommen. In "Option 2" zeigt es, dass ODX für die Untersuchung von Patienten mit Tumoren des Grades 2/3 verwendet werden könnte. Allerdings sind bei TAILORx nur 13% der Patienten Grad 3. Wir sind der Meinung, dass es offen für Diskussionen sein sollte, ob ODX tatsächlich verwendet werden kann, um Chemotherapie Entscheidungen bei diesen Patienten ohne eine Teilanalyse der Patientenergebnisse bei den 531 Patienten in TAILORx mit klinischer Hochrisikoklassifizierung und Zwischenwerten für RS, die der Chemotherapie randomisiert sind, zu leiten. Zusätzlich zu den Patienten &gt;50 Jahre mit einem niedrigen (RS:0-10) ODX-Score wird vorgeschlagen, dass diese Patienten möglicherweise von der systemischen Therapie ausgeschlossen werden könnten. Es gibt jedoch keine Beweise von TAILORx, um die ODX-Nutzung für den Wegfall der systemischen Therapie als Ganzes zu unterstützen, obwohl diese Daten für MammaPrint existieren (Esserman et al., 2017). Vielleicht kann der G-BA diese Vorbehalte zu Anlage 3 p9 hinzufügen, wenn er das DGHO-Verfahren anführt.</p>	
--	--	--	---	--

			<pre> graph TD     subgraph 1         1_1[HR<sup>+</sup> positiv] -- und --&gt; 1_2[HER2<sup>-</sup> negativ]         1_2 -- und --&gt; 1_3[&gt;50 Jahre]         1_3 -- und --&gt; 1_4[T<sup>2</sup> ≤1 cm]         1_4 -- und --&gt; 1_5[G1<sup>+</sup>]     end     subgraph 2         2_1[HR positiv] -- und --&gt; 2_2[HER2 negativ]         2_2 -- und --&gt; 2_3[&gt;35 Jahre]         2_3 -- und --&gt; 2_4[T &gt;1 ≤2 cm]         2_4 -- oder --&gt; 2_5[G2/3]         2_5 -- oder fakultativ --&gt; 2_6[weltare prognostisch relevante Faktoren?]     end     subgraph 3         3_1[HR positiv] -- und --&gt; 3_2[HER2 negativ]         3_2 -- und --&gt; 3_3[≤35 Jahre]         3_3 -- oder --&gt; 3_4[T &gt;2 cm]         3_4 -- und --&gt; 3_5[jedes G]     end     1_5 --&gt; 1_5a[endokrine Therapie]     1_5 --&gt; 1_5b[keine systemische Therapie]     2_6 --&gt; 2_6a[klinische Entscheidung nicht eindeutig]     2_6a --&gt; 2_6b[Oncotype DX]     2_6b --&gt; 2_6c[niedrig]     2_6b --&gt; 2_6d[intermediär<sup>2</sup>]     2_6b --&gt; 2_6e[hoch]     2_6c --&gt; 2_6c1[&gt;50 Jahre]     2_6c --&gt; 2_6c2[≤50 Jahre]     2_6d --&gt; 2_6d1[&gt;50 Jahre]     2_6d --&gt; 2_6d2[≤50 Jahre]     2_6e --&gt; 2_6e1[&gt;50 Jahre]     2_6e --&gt; 2_6e2[≤50 Jahre]     2_6c1 --&gt; 2_6c1a[endokrine Therapie]     2_6c1 --&gt; 2_6c1b[keine systemische Therapie]     2_6c2 --&gt; 2_6c2a[chemoendokrine Therapie<sup>2</sup>]     2_6d1 --&gt; 2_6d1a[endokrine Therapie]     2_6d1 --&gt; 2_6d1b[keine systemische Therapie]     2_6d2 --&gt; 2_6d2a[chemoendokrine Therapie<sup>2</sup>]     2_6e1 --&gt; 2_6e1a[chemoendokrine Therapie<sup>2</sup>]     2_6e2 --&gt; 2_6e2a[chemoendokrine Therapie<sup>2</sup>]     3_5 --&gt; 3_5a[chemoendokrine Therapie<sup>2</sup>]     </pre> <p>nodal negativ</p>	
19.	Agen- dia	Wir möchten zu den genannten zentralen Punkten der Qualitätssicherung Stellung nehmen, die vom G-BA berücksichtigt wurden (KBV, DKG, GKV-SV und PatV).	Es wird von der KBV und der DKG festgestellt, dass die QS für die technische Klärung über eine anerkannte Methode [ODx] entbehrlich ist und unter Punkt 2 in Anlage 3 abgedeckt ist. Während es sich bei ODx um eine anerkannte Methode handelt, die als zentralisierter Dienst von Genomic	Siehe zu den rechtlichen Voraussetzungen in Abschnitt 1a unter Nr. 17.

			<p>Health in den USA betrieben wird, schreiben die G-BA-Richtlinien vor, dass Tests lokal in Deutschland durchgeführt werden.</p> <p>Darüber hinaus ist die CE-Kennzeichnung von Diagnostika erforderlich, damit IVDs in der EU verwendet werden können, ODx ist jedoch nicht CE-gekennzeichnet. Es ist bekannt, dass der OncotypeDx Breast Recurrence Score Assay von Genomic Health GH auf die Biocartis Idylla-Plattform portiert wird, um die IVD-Version des Assays 2019/2020 in Deutschland zu vermarkten. Daher ist es wichtig, dass Anlage 1 klarstellt, dass der ODx-Test nur dann im validierten zentralen Dienst durchgeführt werden kann, wenn die IVD-Version von ODx auf der Plattform Biocartis Idylla zur Qualitätssicherung in lokalen deutschen Labors bewertet wurde.</p> <p>Im Februar 2018 wurde das neue MammaPrint Next Generation Sequencing (NGS) Kit mit dem CE-Zeichen versehen. Das neue NGS-Kit stellt eine Entwicklung dar, die die gleiche MammaPrint-Technologie wie frühere Versionen des Tests verwendet. Wie von den G-BA-Richtlinien gefordert, ermöglicht das NGS-Kit die Durchführung von Tests vor Ort in einzelnen Krankenhäusern in Deutschland, die über NGS-Fähigkeiten verfügen, anstatt dass sie zentral nach Amsterdam verschickt werden müssen.</p> <p>Das neue NGS-Kit wird durch klinische Daten unterstützt, die die substantielle Äquivalenz der MammaPrint 70-Gen-Signatur auf Microarray im Vergleich zu NGS-Plattformen in einer retrospektiven Studie mit 316 Patienten mit 5-Jahres-Follow-up belegen. Diese Studie zeigte eine Übereinstimmung von 98% zwischen MammaPrint Microarray</p>	
--	--	--	--	--

und NGS-Ergebnissen (Abbildung 14) (Mittemperger et al., Poster präsentiert auf der EBCC 2018) und keinen statistischen Unterschied in den Patientenergebnissen (die Daten sind wissenschaftlich fundiert und können auf Anfrage vom G-BA-Komitee zur Verfügung gestellt werden).

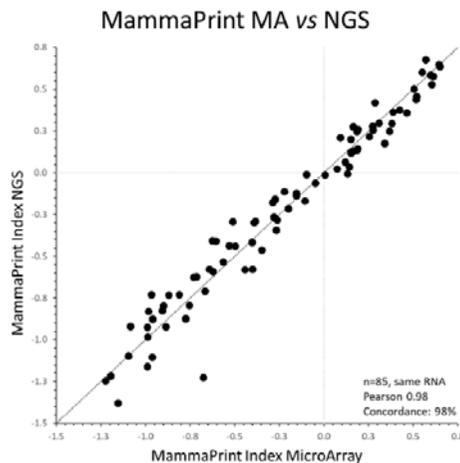


Abbildung 14. MammaPrint auf NGS-Plattform ist technisch äquivalent zu Microarray mit Pearson-Korrelationskoeffizient von  $r = 0,98$ , und Übereinstimmung zwischen kategorischer High Risk und Low Risk MammaPrint Klassifizierung von 98%.

Derzeit befindet sich Agendia in einem fortgeschrittenen Stadium der Verhandlungen mit einem deutschen Labor, um Einrichtungen zur Durchführung von NGS MammaPrint Tests für alle Krankenhäuser in Deutschland einzurichten. Daher kann der Test Brustkrebspatientinnen in Deutschland unmittelbar nach der Genehmigungsentscheidung durch den G-BA angeboten werden.

<p>20.</p>	<p><b>Genomic Health</b></p>	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums: Seite 6, zweiter Absatz</b>                  „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 nur 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.“  <b>Vorschlag zur abweichenden Formulierung durch Zusatz wie folgt:</b>                  „Bei dieser Einschätzung wurde die von der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN bereits im ersten Drittel der Studienperiode vorgenommene Anpassung des Stichprobenumfangs zum Ausgleich der beobachteten Non-Adhärenz jedoch nicht ausdrücklich berücksichtigt.“</p>	<p>ITT- und As-Treated Populationen waren diesbezüglich nicht unterschiedlich. Die Studienleiter der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN hatten des Weiteren bereits im ersten Drittel der Studienperiode der TAILORx eine Anpassung des Stichprobenumfangs vorgenommen, um die beobachtete Non-Adhärenz zur randomisiert zugeteilten Chemotherapie auszugleichen. Daher fehlt der einschlägige Passus aus der Originalpublikation zum Ausgleich des Verzerrungspotentials (Sparano et al.)<sup>1</sup> in den Ausführungen dieser Version der Tragenden Gründe.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat auf der Grundlage der Auswertung des IQWiG zur TailorX-Studie (Sparano 2018) im Ergebnis festgestellt, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom als 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 <i>Oncotype Dx Breast Recurrence Score</i>.</p> <p>Eine ausführliche Darlegung der dazugehörigen Abwägungsprozesse sind in Abschnitt 3.2 der Tragenden Gründe abgebildet. Die verschiedenen Varianten der Tragenden Gründen wurden zusammengeführt und überarbeitet.</p>

<p>21.</p>	<p><b>Genomic Health</b></p>	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG</b>  <b>Abschnitt 3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums: Seite 6, letzter Absatz:</b>          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, nachvollziehbaren, Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risikos in dieser Gruppe, nach den Kenntnissen über die Funktionsweise des Tests, die eine Chemotherapie sinnvoll erscheinen lassen könnte nicht gerechtfertigt erscheint. <u>Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten –</u>  <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Abschnittes:</b>          „Auch Patientinnen jünger als 50 Jahre können gemäß der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.“          „...allerdings nur bei einem besonders niedrigen RS, da die Ergebnisse für diese Patientinnen gruppe jedenfalls ab einem RS von 1 die Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie zeigen.“</p>	<p>Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der TAILORx-Studie gelten für alle entsprechend der Einschlusskriterien ausgewerteten Patientinnen im Alter von 18 bis 75 Jahren.          Untersuchungen zu den Altersgruppen unter und über 50 Jahren waren zusätzliche, nicht vorab geplante, sog. post-hoc Analysen, deren statistische Signifikanz von den Autoren auch entsprechend kommentiert wurde. Der menopausale Status spielte hier keine Rolle.</p> <p>Unrichtig ist, dass die Geltung nur für „besonders niedrige“ RS bestünde, oder eine Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie ab einem RS von 11 in dieser Altersgruppe gezeigt worden wäre. Richtig ist, dass die TAILORx-Studie dazu angelegt war, die Nicht-Unterlegenheit der endokrinen zur chemoendokrinen Therapie zu untersuchen. Nach post-hoc Analysen ergab sich in der Altersgruppe bis 50 Jahre bis zu einem RS von 15 kein zusätzlicher Chemonutzen; im RS-Bereich von 16-20 ein zusätzlicher Chemonutzen von 1.6 % und im RS-Bereich von 21-25 ein zusätzlicher Chemonutzen in Höhe von 6,5 %; im Bereich von RS 26 und darüber hinaus ein erheblicher Chemonutzen.<sup>5</sup></p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.          Siehe zur Bewertung der TailorX-Studie unter Nr. 20 in diesem Abschnitt.</p>
------------	------------------------------	--	--	--

		<b>Vorschlag zur Streichung des zweiten Halbsatzes wie oben.</b>		
22.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG</b>  <b>Abschnitt 3.3, Leitlinienempfehlungen, Seite 7</b>  <b>Vorschlag zur Ergänzung dieses Abschnittes wie folgt:</b>                  Das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) hat in seinen Leitlinien 2018 für die Behandlung von invasivem Brustkrebs den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests als einzigen Genexpressionstest in die Kategorie „preferred“ eingeordnet. Das Leitlinien-Update der NCCN folgte unmittelbar auf die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie TAILORx im Juni 2018. Der Test sollte demzufolge angewendet werden, um bei nodal-negativen Patientinnen mit frühem Brustkrebs den Nutzen einer Chemotherapie vorherzusagen. Der Oncotype DX ist damit der einzige Test, den das NCCN mit einem Evidenzlevel von 1 bewertet und auf die Empfehlungs-Stufe „strongly consider“ an hob.</p>	Zwecks Hinzunahme und Vervollständigung aktueller Leitlinienempfehlungen <sup>2</sup> .	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die verschiedenen Varianten der Tragenden Gründe wurden zusammengeführt und überarbeitet.
23.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG</b>  <b>Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, erster Absatz</b></p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		<p>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 belegt anzusehen ist <u>für Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX® Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen</u> [...]</p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>          “[...] für den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test.”</p>		
24.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz</b></p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse, die eine Anerkennung des Nutzens ermöglichen, beziehen sich zunächst ausschließlich auf die Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype Dx Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen [...]</p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>          “[...] auf den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test.”</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.
25.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG</b></p>	Die Führung des Nachweises der Zurechenbarkeit klinischer Daten zu einem Test obliegt dem ver-	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

		<p><b>Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz, zweiter Satz</b>                  Eine ungeprüfte Übertragung auf andere Testverfahren, die andere Eigenschaften der Tumore, der Tumorzellen bzw. anderen molekulare oder genetische Eigenschaften dieser Zellen ermitteln und auf diesen anderen Grundlagen zur Therapieempfehlung beitragen sollen, ist zurzeit nicht möglich.  <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>                  „Eine Übertragung auf andere Testverfahren obläge dem verantwortlichen Hersteller gemäß einschlägiger Europäischer und nationaler Bestimmungen.“</p>	<p>antwortlichen Hersteller gemäß einschlägiger internationaler, europäischer und nationaler Bestimmungen. Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>	<p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>
<p>26.</p>	<p><b>Genomic Health</b></p>	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG</b>                  Abschnitt 4, Sektorenübergreifende Bewertung, Seite 10, erster Absatz  <u>Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert. Bei Patientinnen, bei denen der erwartbare Schaden den Therapienutzen übersteigt, kann die adjuvante Chemotherapie vermieden werden.</u>  <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>                  „Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für Marker, die</p>	<p>Ein Marker, der eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen ermöglicht, die von dieser profitieren, ist als prognostisch und prädiktiv definiert.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.                  Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt</p>

		prognostisch und prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie sind, um eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientengruppen zu ermöglichen, die von dieser profitieren.“		
27.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG</b>  <b>Abschnitt 5, Gesamtbewertung, Seite 11, erster Absatz</b>          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 „biomarkerbasierte Testverfahren, die unter dem Namen <u>Oncotype DX Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen</u> bei Patientinnen, [...]“  <b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>          „[...] auf das „biomarkerbasierte Testverfahren, den von Genomic Health Inc entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, bei Patientinnen, [...]“</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt
28.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG</b>  <b>Abschnitt 5, Gesamtbewertung, Seite 11, zweiter Absatz:</b>          Der Nutzen von anderen biomarkerbasierten Testverfahren, die beim primären Mammakarzinom zum Einsatz kommen, kann derzeit noch</p>	Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom durch andere Tests liegt derzeit kein Anhaltspunkt vor. Wie im Abschlussbericht	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt

		<p>nicht als hinreichend belegt angesehen werden. Auch wenn zu diesen teilweise vielversprechende Ergebnisse vorliegen, fehlen aufgrund der in relevanter Anzahl auftretenden Spätrezidive u. a. Daten über fünf Jahre hinaus, <u>aus denen die Unbedenklichkeit der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidung im Langzeitverlauf hervorgeht.</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b> „[...] aus denen ein Nutzen der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidungen im Langzeitverlauf hervorgeht.“</p>	<p>des IQWiG 3 (D14-01) berichtet, konnten die Daten von 6 der 8 eingeschlossenen Studien aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen nicht für die Nutzenbewertung verwendet werden. Gegenstand von zukünftigen Bewertungen anderer Tests wäre daher erwartungsgemäß der gleiche Maßstab wie bei der vorliegenden Bewertung zum von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, nämlich der Nutzen. Der Begriff der Unbedenklichkeit ist hier daher nicht angebracht.</p>	
29.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG</b> <b>Abschnitt 9, Fazit: Seite 13</b> Zusammenfassend ist der Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf „biomarkerbasierten Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX® Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, bei denen...“</p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b> “[...] das „biomarkerbasierte Testverfahren, den von Genomic Health,</p>	<p>Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		Inc. entwickelten 21-Gen- Recurrence Score®-Test bei Patientinnen, bei denen....”		
30.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG:</b></p> <p><b>Anlage I Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01, Seite 16, Studienbeschreibung Plan B, letzter Satz:</b>  <u>Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.</u></p> <p><b>Berichtigung:</b>                      5-Jahres Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.</p>	Cf. entsprechende Veröffentlichung von Nitz et al. aus 2017 <sup>4</sup>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.
31.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV – SV Abschnitt 2.3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums, Seite 6, sechster Absatz</b></p> <p><u>„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 nur 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</u></p>	ITT- und As-Treated Populationen waren diesbezüglich nicht unterschiedlich. Die Studienleiter der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN haben bereits im ersten Drittel der Studienperiode der TAILORx eine Anpassung des	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		<p>chemoendokrinen Therapie zu zeigen.“</p> <p><b>Vorschlag zur abweichenden Formulierung per Zusatz:</b></p> <p>„Bei dieser Einschätzung wurde die von der federführenden Medizinischen Fachgesellschaft ECOG-ACRIN bereits im ersten Drittel der Studienperiode vorgenommene Anpassung des Stichprobenumfangs zum Ausgleich der beobachteten Non-Adhärenz allerdings nicht ausdrücklich berücksichtigt.“</p>	<p>Stichprobenumfangs vorgenommen hatten, um die beobachtete Non-Adhärenz zur randomisiert zugeteilten Chemotherapie auszugleichen. Daher fehlt der einschlägige Passus aus der Originalpublikation zum Ausgleich des Verzerrungspotentials (Sparano et al.) <sup>1</sup>Error! Bookmark not defined.in den Ausführungen dieser Version der Tragenden Gründe.</p>	
32.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3 Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums, Seite 7, zweiter und dritter Absatz:</b></p> <p><u>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, nachvollziehbaren, Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risikos in dieser Gruppe, nach den Kenntnissen über die Funktionsweise des Tests, die eine Chemotherapie sinnvoll erscheinen lassen könnte, nicht gerechtfertigt erscheint (S. 21) Auch für die Gruppe der prämenopausalen Patientinnen bzw. der Patientinnen jünger als 50 Jahre, kann nach der Bewertung des IQWiG der Test sinnvoll sein –</u></p>	<p>Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der TAILORx-Studie gelten für alle entsprechend der Einschlusskriterien ausgewerteten Patientinnen im Alter von 18 bis 75 Jahren. Untersuchungen zu den Altersgruppen unter und über 50 Jahren waren zusätzliche, nicht vorab geplante, sog. post-hoc Analysen, deren statistische Signifikanz von den Autoren auch entsprechend</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		<p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung dieses Abschnittes:</b>          „Auch Patientinnen jünger als 50 Jahre können gemäß der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.“</p> <p>- allerdings nur bei einem besonders niedrigen RS (S. 21 f.), da die <u>Ergebnisse für diese Patientinnen-gruppe jedenfalls ab einem RS von 11 die Überlegenheit der zusätzlichen Chemotherapie zeigen. Die Betrachtung der anderen in der Studie berichteten Endpunkte hat zu keinen anderen Ergebnissen geführt.</u></p> <p><b>Wir empfehlen, den o.a. zweiten Halbsatz zu streichen.</b></p>	<p>kommentiert wurde. Der menopausale Status spielte hier keine Rolle.          Unrichtig ist, dass die Geltung nur für „besonders niedrige“ RS bestünde, oder eine Überlegenheit von zusätzlicher Chemotherapie ab einem RS von 11 in dieser Altersgruppe gezeigt worden wäre. Richtig ist, dass die TAILORx-Studie dazu angelegt war, die Nicht-Unterlegenheit der endokrinen zur chemoendokrinen Therapie zu untersuchen. Nach post-hoc Analysen ergab sich in der Altersgruppe bis 50 Jahre bis zu einem RS von 15 kein zusätzlicher Chemonutzen; im RS-Bereich von 16-20 ein zusätzlicher Chemonutzen von 1.6 % und im RS-Bereich von 21-25 ein zusätzlicher Chemonutzen in Höhe von 6,5 %; bei einem RS Bereich von 26 und darüber hinaus ein erheblicher Chemonutzen.<sup>5</sup></p>	
33.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3 Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 8, vierter Absatz:</b>          Über diese Aspekte hinaus sind für den G-BA weitere Gesichtspunkte relevant. Zunächst sei deutlich gemacht, dass die in der Studie nicht differnten Ergebnisse von klinisch als mit höherem oder geringerem Rezidivrisiko klassifizierten Patientinnen nicht die Schlussfolgerung bedingen, dass die klinische Risikoabschätzung keine Bedeutung besitzt. <u>Die Ergebnisse zeigen zunächst nur, dass die klinische Risikoeinstufung im Rahmen der in der Studie hierzu vorliegenden ergän-</u></p>	<p>Die Einlassung, dass die klinische Risikoeinstufung nicht im Widerspruch zur Risikoeinstufung durch den Test stand, ist sachlich ungenau. Zutreffend ist vielmehr, dass die Ergebnisse der miterhobenen klinischen Risikoeinstufung gem. der adjuvant! Online – Einstufung deutlich unterschiedlich zum Recurrence Score® Ergebnis waren. Zutreffend ist weiterhin, dass diese miterhobene klinische Risikoeinstufung keinerlei Einfluss auf den erfassten Chemonutzen besaß 5.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.          Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

		<p><u>zenden Auswertung den Ergebnissen der Risikoeinstufung durch den Test nicht widerspricht.</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>          „Die Ergebnisse zeigten deutlich diskrepante Abweichungen der mit erhobenen klinischen Risikoeinstufung im Vergleich zur Risikoeinstufung durch den Test, und es fehlten Hinweise auf Chemonutzen in den durch klinische Risikoeinstufung definierten Patientengruppen.“</p>		
34.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz:</b>  <u>Die dargestellten Sachverhalte führen zu der Schlussfolgerung, dass das in der TAILORx- Studie angewandte Verfahren in der Versorgung zur Verfügung stehen, aber nur in klinischen Zweifelsfällen, in denen also die bekannten Risikofaktoren keine klare Empfehlung ermöglichen, eingesetzt werden sollte.</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>          „Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären</p>	Entsprechend Beschlusstext (Anlage 1, § 1, Unterpunkt 2)	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.

		Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig ist.“		
35.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, vorletzter Absatz, dritter Satz:</b></p> <p><u>Allerdings kann die durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aber bereits in Kenntnis der aktuellen TAILORx-Ergebnisse vorgeschlagene Vorgehensweise hier eine sinnvolle Orientierung bieten.</u></p> <p><b>Wir würden vorschlagen, diesen Kommentar zu streichen.</b></p>	Aus unserer Sicht ist der Algorithmus wie im Positionspapier der DGHO mitgeteilt nicht durchgängig begründet, da die einschlägige Publikation der TAILORx Studie (Sparano et al., NEJM 2018) gerade in Bezug auf das Grading und die Tumorgöße keinen Einfluss auf den Chemonutzen nachweisen konnte.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.
36.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 10, erster Absatz:</b></p> <p><u>„auf die Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, [...]“</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b></p> <p>„[...] auf den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, bei Patientinnen, [...]“</p>	Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen-Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.
37.	Genomic Health	<b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV</b>		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.

	<p><b>Abschnitt 2.3.3 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichtes, Seite 10, letzter Absatz:</b>  <u>Da, wie dargestellt, ein Nutzen der Methode nur insofern anerkannt werden kann, als dass diese wie in der diese Anerkennung begründenden Studie (TAILORx) angewandt wird, ist das dort gewählte biomarkerbasierte Testverfahren maßgeblich.</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Teilabsatzes:</b>          Da, wie dargestellt, ein Nutzen für den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test in der hier maßgeblichen Studie (TAILORx) nachgewiesen wurde, ist das dort gewählte biomarkerbasierte Testverfahren, der von Genomic Health, Inc. entwickelte 21-Gen-Recurrence Score®-Test, maßgeblich.  <u>Der Beschlussentwurf spezifiziert die Methode daher entsprechend des in der Publikation Paik et al. (2004) beschriebenen Vorgehens, da in der Beschreibung des Vorgehens in der entscheidenden Publikation der TAILORx-Studie (Sparano et al. 2018) auf die Publikation Paik et al. in Bezug auf die Beschreibung des eingesetzten Testverfahrens verwiesen wird. Vor diesem Hintergrund ist auch die Unterscheidung der Risikogruppen (niedriges Risiko bei einem RS-Score bis 10, mittleres Risiko bei einen Score</u></p>	<p>Hier ist aus unserer Sicht die genaue Spezifikation erforderlich.</p>	
--	--	--	--

		<p><u>zwischen 11 und 25, erhöhtes Risiko bei einem Score größer 25) als die Therapieentscheidung maßgeblich leitende Klassifikation zu verwenden.</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Teilsatzes:</b>          Der Beschlussentwurf spezifiziert daher, dass eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt wird. Der 21-Gen-Recurrence Score®-Test setzt sich aus 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Genen (Ki67, STK15, Survivin, CCNB1, MYBL2, Invasionsgene (MMP11, CTSL2), HER2 (GRB7, HER2), Östrogen (ER, PGR, BCL2, SCUBE2), GSTM1, CD68, BAG1) und 5 Referenzgenen (ACTB, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC) zusammen. Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert.</p>	<p>Die Genomic Health, Inc. ist Inhaberin verschiedener Patente, die die Verfahren zur Durchführung des 21-Gen-Recurrence Score®-Tests beanspruchen. Daher kann ausschließlich Genomic Health, Inc. den infolge dieses Beschlusses zu erstattenden 21-Gen- Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>	
38.	Genomic Health	<p><b>Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV Abschnitt 2.4, Sektorenübergreifende Bewertung, Seite 11, dritter Absatz:</b>  <u>Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige</u></p>		<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe zur Veränderung der Tragenden Gründe unter Nr. 1 in diesem Abschnitt.</p>

	<p><u>Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert.</u></p> <p><b>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</b>          „Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für Marker, die prognostisch und prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie sind, um eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen zu ermöglichen, die von dieser profitieren.“</p>	<p>Ein Marker, der eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen ermöglicht, die von dieser profitieren, ist als prognostisch und prädiktiv definiert.</p>	
--	---	---	--

### D-2.8 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 14. Februar 2019 eingeladen

### D-2.9 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

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](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 14. Februar 2019 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 Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. B. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. M. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Humanogenetik e.V. (GfH)	Prof. Dr. P. Bauer	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. A. Lebeau	ja	ja	nein	ja	nein	nein
	Prof. Dr. L. Wilkens	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Agendia NV	Prof. Dr. med. M. Untch	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Dr. C. Koch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Genomic Health Deutschland GmbH	E. Morawski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Prof. Dr. U. Nitz	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Myriad International GmbH	Dr. R. Kronenwett	ja	nein	nein	nein	ja	ja
	R. Francot	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband der Diagnostica-Industrie (VDGH)	B. Schäfers	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Nanostring Technologies GmbH	Dr. U. Mellert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. W. Buckingham	ja	nein	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?

### **D-2.10   Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

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).

### **D-3 Drittes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 25. Juni 2020)**

#### **D-3.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

- 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 in seiner Sitzung am 25. Juni 2020 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-3.4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-3.4.1).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

#### **D-3.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25. Juni 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 26. Juni 2020 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

#### **D-3.3 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 Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

**D-3.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen****D-3.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Bundesärztekammer	24.07.2020	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	22.07.2020	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	27.07.2020	verfristet
Gemeinsame Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP); Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) sowie Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (nicht stellungnahmeberechtigt)	23.07.2020	
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)	23.07.2020	
von AWMF bestimmt		
keine ausgewählt		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
keine ausgewählt		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 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)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Myriad International GmbH	24.07.2020	
Agendia NV	24.07.2020	
Exact Sciences Germany GmbH	22.07.2020	
Veracyte, Inc	24.07.2020	

### D-3.5 Unterlagen des 3. Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des .Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **D-3.6 Schriftliche Stellungnahmen**

Die schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

**D-3.7 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel D-3.4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen**

**D-3.7.1 Änderungen der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)**

**D-3.7.1.1 Allgemeine Hinweise**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
1.	DGHO	<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Umsetzung des G-BA Beschlusses zur alleinigen Aufnahme von Oncotype DX als biomarkerbasiertem Test beim primären, Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall in den EbM ist umstritten. Wir unterstützen die Haltung des G-BA, auch neue diagnostische Methoden nach den Regeln der Evidenz-basierten Medizin zu bewerten.</p> <p>Daten großer prospektiv randomisierter Studien liegen nur für die Tests Oncotype DX (TAILORx) und MammaPrint (MINDACT) vor. Zu MammaPrint wurden im Juni 2020 die ausstehenden Langzeitdaten veröffentlicht. Sie bestätigen den klinischen Endpunkt dieser prospektiv randomisierten Studie, dass Patientinnen mit einem hohen klinischen, aber niedrigem genomischen Risiko, nur einen geringen Gewinn durch die adjuvante Chemotherapie haben und dass eine Deeskalation der Chemotherapie auf der Basis dieses Tests möglich ist.</p>	<p><b>Position KBV, DKG, PatV</b></p> <p>Die Stellungnehmerin teilt mit, dass nun auch zum Test MammaPrint positive Daten aus einer randomisiert-kontrollierten Studie (MIN-DACT) vorliegen. Auch wenn diese Daten ohne Vorliegen einer Vollpublikation nicht beurteilbar sind, so bestätigt diese Aussage die auf Grundlage von nicht-randomisierten vergleichenden Studien getroffene Feststellung von KBV/DKG/PatV, dass für weitere Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom der Nutzen hinreichend belegt ist.</p> <p><b>Position GKV-SV</b></p>	Keine Änderung

		Mit Oncotype DX und MammaPrint stehen jetzt zwei Tests auf der Basis randomisierter Studien zur Deeskalation der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit HR+/HER2- Mammakarzinom zur Verfügung.	Die Bewertung des Stellungnehmers, dass neue diagnostische Methoden nach den Regeln der Evidenzbasierten Medizin zu bewerten sind, wird geteilt. Die genannten randomisierten Studien sind hier für eine Bewertung der in diesen untersuchten biomarkerbasierten Tests geeignet. Ergebnisse der MindAct-Studie mit einem hinreichend langen Beobachtungszeitraum liegen gegenwärtig noch nicht in Form einer Vollpublikation vor, die zur Bewertung benötigt wird. Sobald diese vorliegen, kann der G-BA prüfen, ob die Ergebnisse eine Veränderung der Richtlinie in Bezug auf die biomarkerbasierten Tests notwendig machen (Es kann gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO geprüft werden, ob der Regelungsinhalt noch mit dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmt.).	
2.	DGHO	<p><b>2. Hintergrund</b></p> <p>Adjuvante systemische Therapie senkt das Rezidivrisiko und die krebsspezifische Mortalität bei Patientinnen mit frühem</p>	<b>Position KBV, DKG, PatV</b>	Keine Änderung

	<p>Mammakarzinom [1]. Beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom werden endokrine Therapie und Chemotherapie eingesetzt. Bei der individuellen Patientin sind der relative und absolute Gewinn der Systemtherapie gegen die Nebenwirkungen abzuwägen.</p> <p>Genexpressionstests am Tumormaterial erlauben eine präzisere Abschätzung der individuellen Prognose. Zahlreiche retrospektive und prospektiv-retrospektive Analysen mit kommerziell erhältlichen Assays sowie die prospektiven Studien MINDACT, PlanB und TAILORx zeigen übereinstimmend, dass Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom und hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Rezidivrisiko nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren.</p> <p>Eine aktuelle Umfrage im Frühjahr 2020 zeigte, dass die Rate von Genexpressionstests angesichts des Risikos einer relevanten Immunsuppression durch adjuvante Chemotherapie um 18,8% angestiegen ist [2].</p> <p><b>Erstattungsfähigkeit - Stand der Diskussion</b></p> <p>In Deutschland gehörte die Kostenübernahme über viele Jahre nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wurde im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden, oder war Gegenstand separater Verträge.</p>	<p>Kenntnisnahme. S. lfd. Nr. 1</p> <hr/> <p><b>Position GKV-SV</b></p>	
--	--	---	--

	<p>Der G-BA hat das IQWiG im April 2014 mit einer Bewertung der biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie beauftragt. Im Abschlussbericht des IQWiG (D14-01) vom Oktober 2016 wurde zusammenfassend festgestellt, dass kein Anhaltspunkt für den Nutzen bzw. Schaden einer solchen Strategie besteht [3]. Diese Situation änderte sich im Sommer 2018. Mit der Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie lagen Daten einer großen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom vor [4, 5]. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Patientinnen mit erhöhtem klinischen Rezidivrisiko, aber niedrigem oder intermediärem genomischen Risiko eine endokrine Therapie der Kombination von endokriner und Chemotherapie nicht unterlegen ist. Der G-BA beauftragte das IQWiG daraufhin mit einem Addendum zum vorherigen Abschlussbericht. Darin wurde im September 2018 (D18-01) für Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom der Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie zuerkannt, bezogen auf den Test Oncotype DX [3].</p> <p>In der Versorgung ist die Umsetzung des Beschlusses nicht unumstritten. Test-bezogene Fragen der Logistik in der Pathologie und des Transfers von Patientendaten in die USA, übergeordnete Fragen wie ein Testmonopol und die Unzufriedenheit der nicht-berücksichtigten Anbieter führen dazu, dass die Diskussion über den biomarkerbasierten Tests weiterhin kontrovers ist. Das zeigt sich auch in den beiden unterschiedlichen, sich in dieser Form gegenseitig ausschließenden Beschlüssen des G-BA.</p> <p><b>Aktueller Stand</b></p> <p>Der G-BA hat das IQWiG erneut mit einem Bericht, jetzt einem Rapid Report (D19-01), beauftragt. Die Recherche erbrachte neue Ergebnisse, aber keine neuen Erkenntnisse [3]. Der Hauptkritikpunkt des IQWiG ist, dass die Ergebnisse zum großen Teil auf Studien geringer Ergebnissicherheit basieren. Es wurden nur zwei randomisierte Studien (RCT) identifiziert.</p> <p>- MINDACT</p>	<p>Die Einschätzungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ist richtig, dass die aktuelle Recherche durch das IQWiG hier zwar neue Ergebnisse, aber keine neuen Erkenntnisse erbracht hat. Dies bestätigt den Beschlussentwurf zur Nicht-Änderung der Richtlinie der GKV-seitig vorgelegt wurde. Wie unter Ziffer 1 dargestellt ist jedoch noch eine Vollpublikation der Ergebnisse erforderlich, da eine Kongresspräsentation als Entscheidungsgrundlage nicht ausreicht. Zudem sei angemerkt, dass es naturgemäß auch von den tatsächlich erzielten Ergebnissen der Studie im Einzelnen abhängt, ob diese den Nutzen der untersuchten Intervention belegt.</p>	
--	--	--	--

		<p>- TAILORx</p> <p>Die Auswertung von TAILORx war Basis des aktuellen G-BA Beschlusses zur Kostenerstattung. Bei MINDACT wurde vom IQWiG kritisiert, dass nur Daten aus dem 2016 und keine Langzeitdaten vorlagen.</p> <p>Diese Situation hat sich geändert. Auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden die Langzeitdaten von MINDACT nach einer weiteren Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren vorgestellt. Sie bestätigen den klinischen Endpunkt dieser prospektiv randomisierten Studie, dass Patientinnen mit einem hohen klinischen, aber niedrigem genomischen Risiko, nur einen geringen Gewinn durch die adjuvante Chemotherapie haben [6].</p> <p>Wir halten den Grad der Evidenz von MINDACT für hoch. Er entspricht den Anforderungen der Fachgesellschaften für qualitätsgesicherte und zielgerichtete Molekulardiagnostik in der Onkologie [7].</p>		
3.	<b>Exact Sciences</b>	Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie auf Basis eines biomarkerbasierten Tests kann grundsätzlich nur dann verantwortungsvoll gefällt werden, wenn hierzu belastbare	<b>Position KBV, DKG, PatV</b>	

		<p>Evidenz zu dem erwartbaren Nutzen bzw. Schaden der Chemotherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte vorliegt.</p> <p>Entsprechend dem Verfahrensgrundsatz des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind hierfür die Kriterien der evidenzbasierten Medizin anzusetzen. Mit Beschluss des G-BA vom 20. Juni 2019 wurde ein Nutzen anerkannt für das auf dem Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test beruhenden Verfahren auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) TAILORx. Demnach liegt für den Oncotype-DX®-Test Evidenz vor, dass er als Biomarker für das Ansprechen auf eine Chemotherapie diejenigen Patientinnen identifiziert, die von einer Chemotherapie profitieren oder nicht profitieren. Zugleich wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, weitere Evidenz zu anderen Testverfahren zu recherchieren, darzustellen und zu bewerten. Diese Bewertung liegt mit dem Rapid Report des IQWiG nun vor <a href="#">[1]</a>.</p> <p>Beide Beschlussentwürfe stimmen darin mit dem IQWiG überein, dass die Aktualisierung der Evidenzrecherche keine neuen Erkenntnisse aus RCTs ergeben hat, die einen Nutzenbeleg für weitere Testverfahren ermöglichen würden. Der Oncotype DX® Test ist demnach das bislang einzige Verfahren, mit dem eine evidenzbasierte Prädiktion einer Chemotherapie im Sinne der o. g. Fragestellung erfolgen kann.</p> <p>Grundsätzlich wären auch sogenannte Konkordanzstudien geeignet, die Übereinstimmung anderer biomarkerbasierter Verfahren mit dem Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test aufzuzeigen und daraufhin einen Evidenztransfer vorzunehmen. Hierbei handelt es sich um Studien, bei denen untersucht wird, ob die aus anderen biomarkerbasierten Tests resultierenden Therapieempfehlungen mit denen des Referenztests übereinstimmen.</p> <p>Beide Beschlussentwürfe stimmen jedoch ebenfalls darin mit dem IQWiG überein, dass die vorliegenden Konkordanzstudien keinen Nutzentransfer erlauben, sondern vielmehr bedeutsame Unterschiede und mangelnde Vergleichbarkeit nahelegen. Zudem sind die vom IQWiG bewerteten Konkordanzstudien mit me-</p>	<p>Gemäß der im Abschlussbericht von 2016 dargestellten Methodik des IQWiG können auch Prognosestudien für den Nachweis des Nutzens herangezogen werden und entsprechen somit den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger unerwünschte Ereignisse auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.</p> <p>Die Festlegung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko ist mit der Schwierigkeit verbunden, die angenommene Reduktion von Mortalität bzw. Rezidiven einerseits (Nutzen) und die angenommene Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie andererseits (Schaden) gegeneinander abzuwägen.</p> <p>Das vom IQWiG im Abschlussbericht von 2016 dargestellte Modell basierte auf stark vereinfachten Annahmen. Der hierdurch ermittelte Grenzwert von 5 % wird auch von der bereits anerkannten Vorgehensweise Oncotype sowohl in den ausgewerteten Prognosestudien, also auch im RCT nicht erreicht. In der TAILORx-Studie betrug bei Patientinnen, die nur eine endokrine Therapie erhalten haben, die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls 18,5 % für den Endpunkt krankheitsfreien Überleben. Daher</p>	
--	--	---	---	--

	<p>thodischen Mängeln behaftet, wie dem Fehlen der für einen Vergleich mit dem Oncotype DX® Test notwendigen Differenzierung von Altersgruppen sowie der Verwendung von anderen als in der TAILORx-Studie angewendeten Grenzwerten.</p> <p>Anhand der diskordanten Ergebnisse dieser Studien wird deutlich, dass bei einem erheblichen Anteil der Patientinnen bei Verwendung unterschiedlicher Tests abweichende und somit fehlerhafte Therapieentscheidungen zustande kämen. Neben der resultierenden Verunsicherung für Ärzte und Patientinnen würde Frauen von einer Chemotherapie abgeraten, obwohl sie davon profitieren würden bzw. eine Chemotherapie mit allen negativen Begleiterscheinungen vorgenommen, obwohl kein Nutzen daraus erwartbar ist.</p> <p>Vor dem Hintergrund der geringen Konkordanz empfiehlt das IQWiG, einen bloßen Vergleich von Rezidivraten in der jeweils identifizierten Niedrigrisikogruppe als „sehr kritisch“ zu betrachten [2].</p> <p>Studien, die diesen Vergleich vornehmen, hat das IQWiG als sog. Prognosestudien bewertet. Hierbei handelt es sich um Studien niedrigerer Evidenzstufen.</p> <p>Das Heranziehen von solchen Studien ist nach dem 2. Kapitel § 13 Abs. 2 S. 3 und 4 G-BA Verfahrensordnung an die Voraussetzung gekoppelt, dass es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Zudem ist zum Schutz der Patientinnen und Patienten eine besondere Begründungspflicht in der G-BA Verfahrensordnung verankert.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat das IQWiG einen Grenzwert für das rezidivfreie Überleben ermittelt, ab dem die Forderung nach einer kontrollierten Studie nicht angemessen scheint.</p> <p>Die vom IQWiG zur Bewertung herangezogenen Prognosestudien sind allesamt retrospektive Auswertungen prospektiv geplanter Kohorten und können grundsätzlich nur unter den o.g. Bedingungen herangezogen werden. Sämtliche Prognosestudien betrachten schließlich lediglich das Risiko einer Patientin, bei</p>	<p>erscheint es vertretbar, hiervon entsprechend im Rahmen der Bewertung der anderen Tests abzuweichen. Die Ergebnisse der bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführten Vorgehensweise Oncotype können in Prognosestudien als Maßstab dienen, um weitere Tests zu beurteilen.</p> <p>Wir weisen darauf hin, dass die vorliegenden Konkordanzstudien aufgrund der in den Tragenden Gründen aufgeführten Mängel keinerlei Aussage zur Übertragung der Nutzensaussage des Oncotype zulassen und daher weder für noch gegen den Nutzen weiterer Tests sprechen.</p>	
		<p><b>Position GKV-SV</b></p>	
		<p>Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen.</p>	

		<p>Verzicht auf eine Chemotherapie innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv zu erleiden. Der Nutzen bzw. Schaden, der durch die Chemotherapie eingetreten wäre, wird in solchen Studien überhaupt nicht untersucht und muss durch Annahmen ergänzt werden. Es handelt sich demnach um Studien von ohnehin ausgesprochen niedriger Aussagekraft.</p> <p>Keine dieser Studien erfüllt den vom IQWiG ermittelten Grenzwert, so dass grundsätzlich keine dieser Studien für die Nutzenbewertung anderer Verfahren herangezogen werden kann.</p> <p>Nur ergänzend sei erwähnt, dass weitere triftige Gründe gegen die Verwendbarkeit der vom IQWiG bewerteten Prognosestudien sprechen. So variiert der Anteil testnegativer Ergebnisse nach Studie und Biomarkertest stark (19 % bis 86 %) [3]. Zudem erfolgt die vergleichende Gegenüberstellung der unterschiedlichen Testverfahren nicht anhand des patientenrelevanten, maßgeblichen Endpunktes „krankheitsfreies Überleben“, sondern anhand des wenig sensitiven und daher nur eingeschränkt aussagefähigen Endpunktes „Gesamtüberleben“.</p> <p>Das Inkaufnehmen von therapeutischen Fehlentscheidungen in bedeutsamen Umfang durch die Verwendung diskordanter Tests anstelle der Anwendung der im Nutzen belegten Vorgehensweise wäre gegenüber den betroffenen Patientinnen nicht verantwortbar. Zugleich würde eine derartige Entscheidung eine Abkehr vom bislang praktizierten Verfahrensgrundsatz des G-BA darstellen, Entscheidungen auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu treffen.</p>		
--	--	---	--	--

**D-3.7.1.2 Position A (GKV-SV) Nicht-Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)**

**Position A: Allgemeine Hinweise**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
-----	--------------	---	------------	------------------

				geändert (ja/nein)
4.	Agendia	<p><b>Allgemeine Überlegungen</b></p> <p>Agendia teilt die Einschätzung des Beschlussentwurfs des GKV-SV nicht und wird im Folgenden erläutern, warum für die Biomarker-basierte Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß gültiger MVV-RL auch MammaPrint als Technologie aufgenommen werden sollte.</p> <p>Bevor wir auf den Beschlussentwurf des GKV-SV im Einzelnen eingehen, möchten wir darauf hinweisen, dass neue, im Jahr 2020 publizierte Studiendaten zur Verfügung stehen, die für die Fragestellungen des Verfahrens relevant sind und die unterschiedlichen Studienpopulationen der Studien MINDACT und TAILORx erläutern.</p> <p>1. In 2020 wurden bereits erste neue Resultate der MINDACT-Studie, einer Studie des Evidenzniveaus 1b vorgestellt (Cardoso et al., 2020) welche in den nächsten Monaten vollständig publiziert werden.</p> <p>2. Eine weitere Studie bietet neue Daten zur Konkordanz der Tests MammaPrint und Oncotype DX (Ibraheem et al., 2020).</p> <p>Darüber hinaus bittet Agendia darum, das Verfahren für die Patientinnen mit Beteiligung von Lymphknoten, die gemäß MVV-RL bisher keinen Zugang zu einem Biomarker-Test haben, auszusetzen bis die vollständigen Langzeitdaten der MINDACT-Studie, die am 29. Mai 2020 bei dem Kongress der ASCO vorgelegt wurden, und deren Veröffentlichung im Laufe der nächsten Monate erwartet wird, vorliegen.</p> <p>Abschließend erläutert Agendia die Verfügbarkeit der Technologie innerhalb der zu bewertenden Methode in der deutschen Versorgungsrealität und Aspekte der Qualitätssicherung und möchte darauf hinweisen, dass insbesondere die Kriterien</p>	<p>In Bezug auf die genannte MindAct-Studie ist anzumerken, dass diese für eine Bewertung grundsätzlich geeignet ist. Ergebnisse der Studie mit einem hinreichend langen Beobachtungszeitraum liegen gegenwärtig noch nicht in Form einer Vollpublikation vor, die zur Bewertung benötigt werden. Sobald diese vorliegen, kann der G-BA prüfen ob die Ergebnisse eine Veränderung der Richtlinie in Bezug auf die biomarkerbasierten Tests notwendig machen (Es kann gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO geprüft werden, ob der Regelungsinhalt noch mit dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmt.)</p> <p>Die Ergebnisse der Studie Ibraheem et al. 2020 zeigen nicht die notwendige, hohe Konkordanz zwischen den Ergebnissen die durch den Biomarker-Test OncoType und denjenigen die durch den Biomarker-Test MammaPrint erzielt werden, da es sich nicht um eine Konkordanzstudie (mehrere Biomarker werden bei denselben Patientinnen angewandt und die Ergebnisse jeweils verglichen) handelt, sondern um eine vergleichende, prognostische Studie. Der lediglich prognostischer Vergleich unterschiedlicher Tests ist dagegen keine relevante Fragestellung und kann nicht zum Nutzenbeleg eines Tests führen.</p>	nein

		hierzu eingehalten werden. Durch eine Anlage zu dieser Stellungnahme erläutert Agendia die Datenverarbeitung im MammaPrint-Verfahren und legt transparent die DSGVO Konformität dar.		
5.	Agendia	<p><b>1. Resultate der MINDACT-Studie aus dem Jahr 2020 zu Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben und fernrezidivfreiem Überleben nach 8 Jahren, sowie zu Nebenwirkungen der Chemotherapie</b></p> <p>Im Folgenden stellt Agendia neue Resultate der MINDACT-Studie</p> <p>(MammaPrint's prospective randomized controlled trial) dar und erläutert die Population der MINDACT-Studie im Unterschied zur TAILORx-Studie. Sämtliche neuen Daten wurden erst nach Publikation des Berichts des IQWiG publiziert und konnten daher dort nicht berücksichtigt werden (Cardoso et al. 2020)</p> <p><b>1. Langzeitdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von im Median 8,7 Jahren.</b></p> <p>Auf dem Kongress der ASCO im Jahr 2020 wurden Langzeitdaten der MINDACT-Studie (Median 8,7 Jahre) vorgestellt, die die Daten aus dem 5-Jahres-Follow-up unterstützen. Die Langzeitdaten unterstützen den Befund der 5-Jahresdaten, in denen sich 46% der klinischen Hochrisiko-patientinnen als genomisch "risikoarm" erwiesen und sicher auf eine Chemotherapie verzichten konnten.</p> <p>Nach 8 Jahren betrug die Gesamt-Überlebensrate der Patientinnen, die nach klinischen Kriterien ein hohes und nach MammaPrint ein niedriges Risiko für ein Rezidiv aufwiesen, bei adjuvanter Chemotherapie 95,7%(95% Konfidenzintervall 93,9%-97,0%) und ohne Chemotherapie 94,3%(95% Konfidenzintervall 92,2%-95,8%). Die Analyse des Endpunkts krankheitsfreies Überleben ergab nach 8-Jahren mit Chemotherapie 86,4% (95% Konfidenzintervall 83,5%-88,8%) und ohne Chemotherapie 82,9% (95% Konfidenzintervall 79,8%-</p>	<p>Wie unter den Anmerkungen zu Nr. 4 formuliert ist die MindAct-Studie grundsätzlich geeignet, den Nutzen des MammaPrint-Biomarkers bei entsprechend geeigneten Ergebnissen nachzuweisen. Die längerfristigen (über 5-Jahre hinaus) Ergebnisse liegen aktuell nur als Kongressvortrag vor. Sie sind daher für eine abschließende Nutzenbewertung noch nicht geeignet. Aufgrund bereits vorliegender Daten nach 8 und mehr Jahren erscheint es nach dem durch den Stellungnehmer übermitteltem ASCO-Kongressvortrag möglich, dass insbesondere für Patientinnen &gt; 50 Jahren bzw. postmenopausale Patientinnen gute Ergebnisse erzielt werden. Es kann dann u. a. auch geprüft werden, ob hier Patientinnen mit Lymphknotenbefall, die in der MindAct-Studie eingeschlossen waren, zu berücksichtigen sind.</p> <p>Ergebnisse nach 5-jähriger Nachbeobachtung sind hier grundsätzlich nicht ausreichend zum einen Nutzen nachzuweisen.</p> <p>Ergebnisse zu unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie und vergleichende Betrachtungen der Studien MindAct und TailorX sind von Interesse. Sie können ggf. in die Bewertung der Ergebnisse der MindAct-Studie und einer ggf. dann veränderten Richtlinie zu den Biomarker-Tests insgesamt einbezogen werden.</p>	nein

	<p>85,6%). Die Analyse des Endpunkts fernrezidivfreies Überleben ergab nach 8-Jahren mit Chemotherapie 92,0% (95% Konfidenzintervall 89,6%-93,8%) und ohne Chemotherapie 89,4% (95% Konfidenzintervall 86,8%-91,5%).</p> <p><b>2. 5-Jahresdaten von 90% der Patienten</b></p> <p>Mittlerweile stehen für 90% der Patientinnen Resultate der Nachuntersuchungen nach 5 Jahren zur Verfügung. In diesem neuen, vollständigeren Datensatz ist der Unterschied für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben zwischen Patientinnen, die mit und ohne Chemotherapie behandelt wurden, von 1,5% auf 0,9% verringert</p> <p>(Cardoso et al., 2016 und 2020). Konkret ergab die Analyse mit adjuvanter Chemotherapie 95,7% (95% Konfidenzintervall 93,9%-96,9%) und ohne Chemotherapie 94,8% (95% Konfidenzintervall 92,9%-96,2%).</p> <p><b>3. Nebenwirkungen der Chemotherapie in der Studienpopulation der MINDACT-Studie</b></p> <p>Aus einer weiteren Publikation auf Basis der Population der MINDACT-Studie lassen sich wichtige Informationen bezüglich der Problematik der Nebenwirkungen der Chemotherapie entnehmen. Bekanntlich, und in zahlreichen Publikationen erwähnt, ist die Chemotherapie stark mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden, die von Neuropathie, kardialer Toxizität bis hin zu Haarausfall, Müdigkeit und Übelkeit reichen.</p> <p>Aus den 5-Jahresdaten der MINDACT-Studie geht hervor, dass 46% der Patientinnen sicher auf eine Chemotherapie verzichten können und von diesen Nebenwirkungen verschont bleiben würden (Cardoso et al., 2016). Die in der MINDACT-Population durchgeführte Forschung hat zu den in der unten folgenden Tabelle dargestellten Erkenntnissen bezüglich Häufigkeit und Schweregrad geführt (Delalogue et al., 2020). Die Patientenpopulation der MINDACT-Studie wurde in einem zweiten Schritt auf unterschiedliche Chemotherapieschemata randomisiert. Diese Untersuchung ist unabhängig von den primären Ergebnissen der MINDACT-Studie. Sie zeigt jedoch</p>		
--	---	--	--

	<p>den großen Einfluss der Chemotherapie auf das Leben und Wohlergehen der Patienten. Die Ergebnisse dieser Publikation sind in erster Linie deskriptiv, geben aber dennoch Einblicke in die Langzeit-Behandlungsfolgen für Frauen mit primärem Mammakarzinom.</p> <p><b>Tabelle Delalogue et al., 2020</b></p> <p><i>Die <b>Tabelle Delalogue et al., 2020</b> ist im Volltext der Stellungnahme in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> abrufbar.</i></p> <p>Ärzte und Patientinnen, die eine Chemotherapie in Betracht ziehen, sollten sich der Risiken und Vorteile der Behandlung bewusst sein, um eine informierte Entscheidung für oder gegen eine Behandlung treffen zu können. Der positive Effekt der Chemotherapie auf das Gesamtüberleben und die damit verbundenen kurz- oder langfristigen Nebenwirkungen der Behandlung auf ihr allgemeines Wohlbefinden und ihre Lebensqualität müssen abgewogen werden. Kurzfristige Nebenwirkungen treten typischerweise während der Behandlung auf, während langfristige Komplikationen weit nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie (ACT) auftreten.</p> <p><b>4. Die Studien-Population der MINDACT-Studie im Unterschied zu der der TAILORx-Studie</b></p> <p>An dieser Stelle möchten wir auf den Unterschied zwischen der TAILORx und der MINDACT-Studie hinsichtlich des klinischen Risikos der Studienpopulation eingehen. In der Studienpopulation der MINDACT-Studie befinden sich mehr Patientinnen mit höherem klinischem Risiko und der Beteiligung von Lymphknoten als in der TAILORx-Studie. Dies kann auch erklären, warum auf den ersten Blick die Resultate leicht unterschiedlich und die Konkordanz nur moderat ist. Die Analysen der TAILORx-Studie wurden überwiegend in Patientinnen mit niedrigem klinischem Risiko ohne Beteiligung von Lymphknoten durchgeführt. 74% der Patientinnen der TAILORx-Studie wiesen ein niedriges klinisches Risiko auf und nur 26% hatten</p>		
--	--	--	--

	<p>ein hohes klinisches Risiko. Diese Patientinnen wurden als eine gemeinsame Gruppe analysiert. Jedoch ist die medizinische Notwendigkeit für eine adjuvante Chemotherapie in Patientinnen mit einem Tumor niedrigen klinischen Risikos sehr viel kleiner als bei hohem klinischem Risiko unabhängig von der genetischen Risikobestimmung.</p> <p>Im Gegensatz dazu wurde die Deeskalation der adjuvanten Chemotherapie in der MINDACT-Studie nur in den 50% der Patientinnen untersucht, die ein hohes klinisches Risiko aufwiesen. Die anderen 50% der Patientinnen hatten ein niedriges klinisches Risiko und in nur 9% dieser Gruppe, die mit hohem genetischem Risiko eingestuft war, wurde eine Deeskalation der adjuvanten Chemotherapie untersucht.</p> <p>Daher wies die Population der MINDACT-Studie, in der die Chemotherapie deeskaliert wurde, ein höheres klinisches Risiko auf, als die Population der TAILORx-Studie. Die MINDACT-Studie konzentrierte sich zu 100% auf den Einsatz von MammaPrint in Patientinnen, die auf Basis des Adjuvant!Online -Tools (AO-Tool) mit hohem klinischem Risiko eingestuft waren, während 74% der Patientinnen, bei denen in der TAILORx-Studie der Einsatz des Oncotype DX-Tests untersucht wurde, auf Basis des AO-Tools ein niedriges klinisches Risiko aufwiesen. Die beiden Studien untersuchen also zwar überlappende, aber teilweise unterschiedliche Patientenpopulationen.</p> <p>Patientinnen mit niedrigem klinischem Risiko wurden ebenfalls in MINDACT untersucht, allerdings nur bei hohem genetischem Risiko. Diese Analysen spiegeln die Fragen wider, die sich in der klinischen Praxis bei Patientinnen mit niedrigem klinischem Risiko stellen.</p> <p>Die unten dargestellte Graphik zeigt, dass die MINDACT-Patientinnen-Kohorte zu 50% aus Patientinnen mit genetisch niedrigem Risiko und zu 50% aus Patientinnen mit genetisch hohem Risiko bestand. Darüber hinaus zeigt sie, dass Patientinnen mit Beteiligung von Lymphknoten inkludiert waren (36% der Population mit klinisch hohem Risiko). Daher sind diese</p>		
--	---	--	--

	<p>Resultate auch relevant für Patientinnen mit Beteiligung von Lymphknoten.</p> <p><b>Abbildung 1: Vergleich Patientinnenpopulation MINDACT vs Tailor-X</b></p> <p><i>Die <b>Abbildung 1: Vergleich Patientinnenpopulation MINDACT vs Tailor-X</b> ist im Volltext der Stellungnahme in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> abrufbar.</i></p> <p>C-Low = niedriges klinisches Risiko, C-High = Hohes klinisches Risiko. Die Farbe Rot steht für "keine Beteiligung von Lymphknoten", während orange für die Beteiligung von einem oder mehreren Lymphknoten steht. In der TAILORx-Studie wurden beide Gruppen für die Therapie-Deeskalation berücksichtigt, während in der MINDACT-Studie nur die Gruppe mit hohem klinischem Risiko untersucht wurde.</p> <p>Hinzu kommt, dass die TAILORx-Studie vorwiegend in Patientinnen mit niedrigem Risiko ohne Beteiligung von Lymphknoten durchgeführt wurde, während MINDACT Patientinnen mit niedrigem genetischem Risiko nur bei hohem klinischem Risiko und teilweise mit Lymphknotenbeteiligung) untersuchte (siehe Abbildung 1).</p> <p>Da der G-BA mit seinem Beschluss vom 20. Juni 2019 anerkannt hat, dass TAILORx Evidenz für den Nutzen der gegenständlichen Methode auf Basis einer Patientinnenpopulation bietet, die zu ca. 74% ein niedriges klinisches Risiko aufweist, sollte der Marktzugang auch für den einzigen anderen Test ermöglicht werden, der Evidenz der Studie 1b bei Patientinnen mit intermediärem und hohem klinischem Risiko bietet: MammaPrint.</p> <p>In dem Beschlussentwurf findet sich der Kommentar, dass unterschiedliche Tests in randomisierten Studien vergleichbarer Ergebnis-sicherheit unterschiedliche Resultate nach sich ziehen können. Wir sind der Überzeugung, dass dies auf die be-</p>		
--	---	--	--

		<p>züglich klinischem Risiko, Lymph-knotenbeteiligung und Tumorgroße unterschiedlichen Studienpopulationen zurückzuführen sein kann. Darüber hinaus wird die Risikobewertung durch MammaPrint auf Basis von 70 Genen, die in Metastasierung involviert sind, durchgeführt, während Oncotype DX 21 Gene verwendet</p> <p>MammaPrint wird bei Patientinnen mit hohem klinischem Risiko eingesetzt. Darüber hinaus zeigen die Studien MINDACT und TAILORx einige Unterschiede bezüglich der Verteilung der Stadien der Krebserkrankung, der Lymphknotenbeteiligung und hinsichtlich der HR/HER2 Rezeptoren. Die guten Ergebnisse dieses Tests in der Population mit hohem klinischem Risiko können Sicherheit in der täglichen Praxis bieten, da der klinische Bedarf bei Patientinnen mit hohem klinischem Risiko höher ist.</p>		
6.	Agendia	<p><b>2. Resultate zur Konkordanz von MammaPrint und Oncotype DX aus dem Jahr 2020</b></p> <p>Seit Publikation des IQWiG-Berichts im Februar 2020 wurde eine Studie einer unabhängigen Arbeitsgruppe an der University of Chicago publiziert, die die Konkordanz der Tests MammaPrint und Oncotype DX untersuchte (Ibraheem et al., 2020).</p> <p>Die Studie umfasste eine Kohorte von Frauen aus der amerikanischen National Cancer Data Basis (NCDB), die mit hormonrezeptor-positivem Brustkrebs (HR+) diagnostiziert waren und zwischen 2010 und 2016 mit Oncotype DX oder MammaPrint behandelt wurden.</p> <p>Mittels Propensity Score Matching wurden zwei Gruppen auf Basis klinischer und demographischer Charakteristika gebildet: eine Gruppe erhielt Oncotype DX, die andere MammaPrint. Die Autoren untersuchten die Assoziation zwischen der Anwendung von Oncotype DX oder MammaPrint mit dem Gesamtüberleben.</p> <p>Das Propensity Score Matching erfolgte auf Basis von Alter, Ethnizität, Jahr der Diagnose, Charlson Komorbiditäts-Index,</p>	<p>Wie oben (s. Anmerkungen zu Nr. 4) angemerkt handelt es sich nicht um eine Konkordanzstudie i. S. e. Studie in der mehrere Biomarker-Tests bei jeweils denselben Patientinnen durchgeführt und das Maß der Konkordanz über den Anteil der Patientinnen ermittelt wird, bei denen jeder der Test zu jeweils dem gleichen Ergebnis in Bezug auf die Risiko-Einstufung geführt hat. Es handelt sich vielmehr um eine Studie die die prognostische Leistungsfähigkeit der Biomarker-Tests vergleicht. Aus der gefundenen ähnlichen prognostischen Leistungsfähigkeit kann jedoch nicht auf Konkordanz geschlossen werden. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass in erheblichem Maße diskordante Therapieempfehlungen resultierten, was aus den in den Tragenden Gründen geschilderten Aspekten heraus als sehr problematisch zu werten ist.</p>	nein

	<p>Anzahl positiver Lymphknoten, Tumorgröße, Tumorart in der Histologie, Grad, Progesteronrezeptor-Status, Befall von Lymphgefäßen, medianem Einkommen und Zensus-Region.</p> <p>Um die Resultate zwischen Niedrig- und Hochrisiko Oncotype DXx und MammaPrint Patientinnen besser vergleichen zu können, wurden Patientinnen, die Oncotype DX erhalten hatten, in zwei Kategorien aufgeteilt. Die Kriterien für die dichotome Aufteilung bei Patientinnen mit Erkrankung ohne Lymphknotenbefall basierten auf den Resultaten aus der TAILORx-Studie, die gezeigt hatte, dass Patientinnen mit Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall und einem Risikoscore &lt; 25 nicht von einer Chemotherapie profitieren (Sparano et al., 2018).</p> <p>Die Autoren verglichen schließlich 5042 Patientinnen, die Oncotype DX erhalten hatten, mit 5042 Patientinnen, die MammaPrint erhalten hatten.</p> <p>Das 5-Jahres-Risiko zu versterben lag bei 3,4% in der MammaPrint-Gruppe mit niedrigem Risiko und bei 4,7% in der Oncotype DX-Gruppe mit niedrigem Risiko. Der prognostische Wert von MammaPrint ähnelt dem von Oncotype DX; der C-Index betrug 0,614 (95% Konfidenzintervall, 0,572-0,657) für MammaPrint und 0,581 (95% Konfidenzintervall, 0,530-0,631) für Oncotype DX, vgl. nachstehende Übersicht.</p> <p><i>Die <b>Übersicht</b> ist im Volltext der Stellungnahme in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> abrufbar.</i></p> <p>Die Resultate der vorliegenden Studie sind sehr wichtig für die klinische Praxis, weil sie den prognostischen Wert von MammaPrint und Oncotype DX anhand von Real World Daten vergleichen. Obwohl die beiden Tests moderate Konkordanz aufweisen, zeigt die vorliegende Studie, dass ihr prognostischer Wert vergleichbar ist. Der C-Index, der die Fähigkeit eines Biomarkers zwischen Risikogruppen zu unterscheiden abbildet, erwies sich als ähnlich für die beiden Tests mit 0,614 für MammaPrint sowie 0,581 für Oncotype DX in der 3-er Kategorie und 0,608 für Oncotype DX in der 2-er Kategorie in</p>		
--	--	--	--

		<p>den entsprechenden Kohorten (Ibraheem et al., 2020, Tabelle 2, nachstehend). Diese Studie zeigt also, dass die Konkordanz moderat ist, wie auch der IQWiG-Bericht konstatiert. Die Studie bestätigt jedoch darüber hinaus die vergleichbare prädiktive Power der Tests (mit einem geringfügig höheren prognostischen Wert von MammaPrint), was für eine Entscheidung hinsichtlich Kostenerstattung im Vordergrund stehen sollte.</p> <p>Aufgrund gleichen prognostischen Werts sollte MammaPrint ebenfalls vergütet werden, da der Nutzen der Methode bereits mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Juni 2019 festgestellt wurde.</p> <p><i>Die <b>Tabelle Prognostic Value of MammaPrint and Oncotype DX in Matched Samples</b> ist im Volltext der Stellungnahme in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> abrufbar.</i></p>		
7.	<b>DGGG</b>	<p>Im Namen der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.) geben wir zum Thema „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ vor der abschließenden Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach kritischer Diskussion unter besonderer Berücksichtigung der diskordanten Beschlussentwürfe des Spitzenverbands Bund der Krankenkassen (GKV-SV) auf der einen Seite sowie Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV), Deutscher Krankenhausgesellschaft (DKG) und Patientenvertreter (PatV) auf der anderen Seite folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Es ist unstrittig, dass Patientinnen mit einem Mammakarzinom insgesamt von einer adjuvanten medikamentösen Tumorthherapie profitieren (Peto et al. 2012) . Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die po-</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein

		<p>tentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind (Tao et al. 2015). Daher kommt einer möglichst akkuraten Risikoeinschätzung eine entscheidende Rolle zu. Neben den klassischen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren spielen Multigentests eine zunehmend wichtige Rolle (Burstein et al. 2019; Ditsch et al. 2019; Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Die Risikoeinschätzung ist von großer Bedeutung, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben (Peto et al. 2012). <b>Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden</b> (Simon et al. 2009).</p> <p>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 als Aktualisierung zum Auftrag D14-01 beauftragt. Basierend auf dem Rapid Report D19-1 hatte der G-BA die Aufnahme der Methode der biomarkerbasierten Tests in die vertragsärztliche Versorgung beschlossen. Der Beschluss war spezifiziert auf Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor (HR)-positiven, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negativen, nodal-negativen und nichtmetastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX®.</p> <p>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. Allerdings liegen diskordante Positionen vor.</p>		
8.	<b>Exact Sciences</b>	Der Beschlussentwurf des GKV-SV wird begrüßt, da er dem Verfahrensgrundsatz des G-BA entspricht, auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin die vorhandenen Erkenntnisse zu biomarkerbasierten Entscheidungen zu bewerten.	Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen.	nein

	<p>Aus dem Fehlen verwertbarer RCTs zu weiteren biomarkerbasierten Tests, den bedeutsamen Unterschieden vorliegender Konkordanzstudien sowie der Nicht-Verwertbarkeit der Prognosestudien zur Feststellung einer Vergleichbarkeit folgert der Beschlussentwurf des GKV-SV zutreffend, dass eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung weder erforderlich noch geboten ist.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Um eine fundierte und verantwortungsvolle Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie treffen zu können, ist es notwendig den erwartbaren Schaden gegen den erwartbaren Therapienutzen einer adjuvanten Chemotherapie abzuwägen.</p> <p>Die zugrunde liegende Fragestellung kann mit der erforderlichen Aussagekraft und Ergebnissicherheit grundsätzlich nur mit einer randomisierten Studie objektiv beantwortet werden, die Nutzen und Schaden einer Chemotherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht und anhand der auf Basis eines Biomarkertests vorgenommenen Risikostratifizierung miteinander vergleicht. Zugleich ist eine hinreichend lange Beobachtungsdauer in der Studie notwendig, da Brustkrebsrezidive oftmals erst nach etlichen Jahren auftreten.</p> <p>Der Verfahrensgrundsatz des G-BA verpflichtet zur Ermittlung medizinischer Erkenntnisse auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Hiernach ist vorrangig nach randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit der interessierenden Fragestellung zu suchen. Entsprechend lautete auch der ursprüngliche Auftrag des G-BA für das IQWiG.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG und der Beschluss des G-BA basierten auf den Ergebnissen der TAILORx-Studie, der größten bislang durchgeführten randomisierten Studie zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs mit einer Therapieentscheidung auf Grundlage des Oncotype DX® Tests. Zutreffend konnte festgestellt werden, dass der Oncotype DX® Test der einzige genomische Test ist, der sowohl für eine Aussage über den zu erwartenden Nutzen einer Chemotherapie als</p>		
--	---	--	--

	<p>auch über das Rückfallrisiko bei Brustkrebs im Frühstadium auf dem erforderlichen Evidenzniveau validiert ist.</p> <p>Bei der erneuten Beauftragung des IQWiG zur Aufarbeitung und Bewertung des Wissensstandes zu biomarkerbasierten Therapieentscheidungen bei Brustkrebs wurden neben einer aktualisierten Recherche nach randomisierten Studien auch Studientypen von niedrigem Evidenzniveau einbezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konkordanzstudien, die untersuchen, inwieweit die Risikoklassifizierungen anderer Biomarkertests mit der des Oncotype DX® Tests übereinstimmen.</li> <li>• Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien) mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren</li> </ul> <p>RCT</p> <p>Zutreffend und im Einklang mit dem Beschlussentwurf von KBV/ DKG/PatV stellt der Beschlussentwurf des GKV-SV fest, dass keine neuen Erkenntnisse aus RCTs vorliegen.</p> <p>Konkordanzstudien</p> <p>Ebenfalls Einvernehmen besteht in beiden Beschlussentwürfen darüber, dass vorhandene Konkordanzstudien keinen Nutzen transfer erlauben, sondern vielmehr bedeutsame Unterschiede und mangelnde Vergleichbarkeit nahelegen.</p> <p>So zeigten die vom IQWiG identifizierten Studien lediglich Übereinstimmungen zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint) bei der Zuordnung der getesteten Patientinnen [4].</p> <p>Zudem wurden bedeutsame methodische Mängel deutlich. So mangelte es den vorliegenden Studien an der notwendigen Differenzierung, um die Konkordanz mit anderen Tests sinnvoll prüfen zu können. Weiterhin wurde der Oncotype DX® Test als Referenztest in keiner der Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt [4].</p>		
--	--	--	--

	<p>Prognosestudien</p> <p>Anders als in einer RCT, die die Fragestellung des G-BA konfirmatorisch untersucht und somit eine echte Prädiktion ermöglicht, untersuchen sogenannte Prognosestudien lediglich das Risiko einer Patientin, bei Verzicht auf eine Chemotherapie innerhalb der Beobachtungszeit ein Rezidiv zu erleiden. Der Nutzen bzw. Schaden, der durch die Chemotherapie eingetreten wäre, wird in solchen Studien überhaupt nicht untersucht. D.h. die Einschätzung eines Nutzens auf Basis von Prognosestudien beruht grundsätzlich lediglich auf Annahmen über den zu erwartenden Nutzen und Schaden einer Chemotherapie.</p> <p>Es handelt sich also bei Prognosestudien um Studien niedriger Evidenzstufen, denn sämtliche identifizierte Untersuchungen sind retrospektive Auswertungen prospektiv geplanter Kohorten. In diesen nachträglichen Auswertungen der ursprünglichen Studien wurden - anders als bei einer prospektiv mit Einbezug des biomarkerbasierten Tests geplanten Studie - die Testergebnisse nachträglich miteinbezogen und konnten nur statistisch für die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.</p> <p>Grundsätzlich sind Studien niedriger Evidenzstufen gem. 2. Kapitel § 13 Abs. 2 S. 3 und 4 G-BA Verfahrensordnung nur dann heranzuziehen, wenn es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern.</p> <p>2. Kapitel § 13 Abs. 2 S. 5 G-BA Verfahrensordnung regelt weiterhin, dass die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung bedarf, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Die der Bewertung zugrunde liegenden retrospektiven Studien sind der Evidenzklasse III zuzuordnen. Insofern wäre deren Verwendung besonders begründungsbedürftig.</p> <p>Allein vor diesem Hintergrund hat das IQWiG einen Grenzwert in Höhe von 5 % für das rezidivfreie Überleben hergeleitet.</p>		
--	---	--	--

		<p>Die Anwendbarkeit eines derartigen Grenzwertes steht in keinem Zusammenhang mit der TAILORx-Studie, die in randomisiertem, kontrolliertem Design den Nutzen von Oncotype DX® Test-basierten Entscheidungen direkt aufzeigen konnte.</p> <p>Eine vertiefte und unseres Erachtens abschließende Diskussion über diesen Grenzwert wurde bereits im Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht zu D14-01 sowie im dazugehörigen Addendum D18-01 geführt <a href="#">[5,6]</a>.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Zutreffend und gut begründet stellt der Beschlussentwurf des GKV-SV fest, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. keine neuen Erkenntnisse aus RCTs vorliegen,</li> <li>2. die bewerteten Konkordanzstudien erhebliche Unterschiede zwischen den Tests nahelegen bzw. methodisch für die Bewertung ungeeignet sind und</li> <li>3. die Prognosestudien weder die Fragestellung des Verfahrens beantworten noch den Anforderungen des IQWiG entsprechen.</li> </ol> <p>Vor diesem Hintergrund ist es folgerichtig, dass eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung weder erforderlich noch geboten ist.</p>		
9.	<b>Myriad</b>	<p>Executive Summary</p> <p>Wir haben begründete Zweifel an der Beschlussfähigkeit des Nichtänderungsbeschlusses. Darüber hinaus können wir aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen den Beschlussentwurf des GKV-SV nicht nachvollziehen.</p> <p>Der Rapid Report des IQWiG bietet aus Sicht von Myriad, wenn man den rein deskriptiven Teil des Reports zugrunde legt, mindestens ausreichend Argumente für eine positive Bewertung von EndoPredict® und damit eine Aufnahme in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, da die vom IQWiG identifizierte Evidenz zur prognostischen Leistungsfähigkeit durchgehend als „in einer ähnlichen Größenordnung“ im Vergleich zum Referenzbiomarker charakterisiert wird.</p>	<p>Die Beschlussfähigkeit des GKV-seitigen Nichtänderungsbeschlusses steht nicht in Frage (s. Anmerkungen zu Nr. 30).</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse auch im Rapid Report des IQWiG sind nicht geeignet, den Nutzen weiterer spezifizierte Vorgehensweisen zur Realisierung der Methoden bzw. weiterer Biomarker-Test, u.a. von EndoPredict, nachzuweisen. Die Ergebnisse zur prognostischen Leistungsfähigkeit der Tests sind hierfür, wie in den Tragenden Gründen dargestellt, nicht ausreichend und prognostische Ergebnisse können Ergebnisse zu Konkordanz nicht ersetzen.</p>	nein

		<p>Unsere Kritikpunkte betreffen die Bewertung der Ergebnissicherheit prognostischer Studien, die Frage des Niedrig-Risikogrenzwertes für ein Rezidiv sowie die Frage der Konkordanzstudien.</p> <p>Nachfolgend werden wir darlegen, dass die Ergebnissicherheit der EndoPredict®-Studien durch international anerkannte Kriterien sichergestellt ist, dass der von EndoPredict® erfüllte Niedrig-Risikogrenzwert von 10% internationalen Anforderungen entspricht und dass Konkordanzstudien durch direkte prognostische Vergleichsstudien ersetzt werden können.</p> <p>Wir sind überzeugt, dass der vorliegende Beschlussentwurf im Rahmen des laufenden Stellungnahmeverfahrens durch Berücksichtigung der nachfolgenden Änderungsvorschläge im Sinne einer Anerkennung der Methode EndoPredict® geändert werden kann.</p> <p>Als Hersteller von EndoPredict® werden wir nachfolgend ausschließlich zu unserem Produkt Stellung nehmen.</p>		
10.	Myriad	<p><b>Grundsätzliche Zweifel an der Beschlussfähigkeit des Nichtänderungsbeschlusses</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Seit ihrem Inkrafttreten (27.06.2020) ist die Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) als gegenüber der Verfo G-BA höherrangiges Recht zwingend zu berücksichtigen. Nach § 7 Abs. 2 der Verordnung darf der G-BA im Rahmen der Methodenbewertung nur noch einen inhaltlich materiellen Beschluss fassen. Die MBVerfV nennt abschließend die drei möglichen Formen des Beschlusses (verkürzt):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anerkennung der Methode</li> <li>2. Feststellung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsmethode</li> <li>3. Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsmethode bietet</li> </ol> <p>Anderslautende Beschlüsse, insbesondere Beschlüsse ohne inhaltliche Aussage über die bewerteten Methoden sind nicht</p>	Die Beschlussfähigkeit des GKV-seitigen Nichtänderungsbeschlusses steht nicht in Frage (s. Anmerkungen zu Nr. 30).	nein

		<p>zulässig und können durch den G-BA so nicht gefasst werden. Somit dürfte auch der Entwurf des GKV-SV mangels inhaltlicher Aussage nicht beschlussfähig sein. Es stellt sich zugleich die Frage, ob ein nicht beschlussfähiger Entwurf überhaupt Gegenstand eines Stellungnahmeverfahrens sein kann.</p> <p>Myriad nimmt trotz der dargelegten begründeten Zweifel die Gelegenheit zur Stellungnahme zu dem in Rede stehenden Beschlussentwurf wahr und möchte das Stellungnahmeverfahren weiterhin konstruktiv unterstützen – siehe die nachfolgenden inhaltlichen Bewertungen bzw. Änderungsvorschläge.</p>		
11.	Myriad	<p>Auf Basis des Rapid Report des IQWiG (D19-01, Vers. 1.1) liegen aus Sicht von Myriad ausreichend Daten vor, um die Frage des Nutzens von EndoPredict® für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom positiv zu bewerten.</p> <p>Myriad schlägt daher vor, die Nummer 30 der Anlage I der Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zu ändern und EndoPredict® als weitere Methode zu ergänzen.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Myriad begrüßt, dass im Rapid Report des IQWiG nun alle relevanten EndoPredict®-Studien mit ihren Ergebnissen aufgelistet sind und dass im Gegensatz zum vorangegangenen Abschlussbericht des IQWiG nicht nur die Studiendaten des molekularen EP Scores (12-gene molecular score), sondern auch diejenigen des EPclin Scores berücksichtigt werden. Den EPclin Score mit in die Bewertung aufzunehmen ergibt insofern Sinn, als dieser den validierten molekularen EP Score mit patientenindividuellen Faktoren Tumorgröße und Nodalstatus zu einem validierten Testergebnis kombiniert. Die Wichtigkeit der Berücksichtigung von klinischen Faktoren bei der Risikobestimmung durch Biomarker wurde auch für den Referenzbiomarker in der TAILORx-Studie noch einmal ausdrücklich bestätigt (Sparano et al., 2019)</p>	<p>Dem Vorschlag des Stellungnehmers zur Aufnahme des EndoPredict als weitere Methode wird nicht gefolgt. Es handelt sich beim Einsatz des EndoPredict oder EPclin nicht um eine eigenständige oder neue Methode sondern um eine andere spezifische Vorgehensweise im Rahmen der Methode „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom.“</p> <p>Eine Aufnahme einer den EndoPredict- oder EPclin-Biomarker-Test betreffenden Spezifikation ist im Beschlussentwurf der GKV nicht vorgesehen, da die vorliegenden Ergebnisse – wie in den Tragenden Gründen ausführlich dargestellt – nicht ausreichen.</p> <p>Es ist nicht ausreichend für einen Biomarker-Test im Rahmen der hier gegenständlichen Methode nachzuweisen, dass eine hinreichend relevant große Patientinnengruppen identifiziert werden kann, die ein 10-Jahres-Fernrezidivrisiko von unter 10 % aufweist.</p> <p>Es sind vielmehr, für einen Nutznachweis auf der Grundlage von lediglich prognostischen Ergebnissen, notwendig zu zeigen, dass das krankheitsfreie Überleben in der durch den Biomarker-Test identifizierten Niedrigrisikogruppe die keine adjuvante Chemotherapie sehr hoch ist, bzw., damit gleichbedeutend, dass die Gesamtzahl von Rezidiven sehr gering ist.</p>	nein

	<p>Myriad begrüßt ausdrücklich die Einbeziehung der Prognosestudien. Dieses ist insofern relevant, als eine prospektiv-randomisierte Studie aufgrund der bereits vorliegenden guten prognostischen Leistungsdaten für EndoPredict® aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist (siehe Kommentar zur 5% Grenze unten).</p> <p>Die jetzt im Rapid Report aufgeführten Prognosestudien haben die prognostische Aussagekraft von EndoPredict® positiv belegt und gezeigt, dass diese bei nodal negativen Patientinnen vergleichbar ist mit derjenigen des Referenzbiomarkers. Es wurde gezeigt, dass die Gesamtmortalität der Niedrigrisiko-Gruppe bei rein endokrin behandelten nodal negativen Patientinnen bei EndoPredict® in der gleichen Größenordnung wie beim Referenzbiomarker liegt. Gleiches gilt für das Risiko eines Fernrezidivs, das bei EndoPredict® analog dem des Referenzbiomarkers unter 10 % liegt, was ein international und durch Leitlinien anerkannter Schwellenwert für eine Niedrigrisikogruppe ist (siehe unten).</p> <p>Somit zeigen die Ergebnisse der Studien, dass EndoPredict® in der Lage ist, Patientinnen mit niedriger Gesamtmortalität und niedrigem Fernrezidivrisiko zu identifizieren, bei denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.</p> <p>Die vergleichbare prognostische Aussagekraft von EndoPredict® mit dem Referenzbiomarker bei nodal negativen Patientinnen wird in zwei im Rapid Report aufgelisteten Studien gezeigt (Studie von Vallon-Christerssen und TransATAC; s.u.), bei der dieselben Patientinnen sowohl mit dem Referenzbiomarker also auch mit EndoPredict® getestet wurden. Durch die Testung von Patientinnen im selben Kollektiv besteht nicht das Risiko heterogener Populationen durch unterschiedliche Basalrisiken.</p> <p>In der Studie von Vallon-Christerssen ist die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten nodal negativen Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen für EndoPredict® (molekularer EP Score) in der gleichen Größenordnung wie</p>	<p>Hier kann der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) dargestellten Ableitung, nach deren Ergebnis gefordert wird, dass das Rezidivrisiko insgesamt (krankheitsfreies Überleben) mit hoher Sicherheit nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreitet gefolgt werden. Insofern der Nutzen eines Verzichts auf Chemotherapie auf der Grundlage vorliegender Ergebnisse nicht gezeigt, bzw. der Schaden eines solchen Vorgehens nicht ausgeschlossen ist, sind randomisierte Studien hier weiterhin möglich und auch sinnvoll.</p> <p>Eine generell vergleichbare prognostische Leistungsfähigkeit von Tests kann hier nicht zum Nutzenbeleg eines Tests führen: Entweder die Ergebnisse eines Tests erfüllen, für diesen Test, die erforderlichen Kriterien – dann ist ein Vergleich zu Ergebnissen anderer Tests unnötig. Erfüllen die Ergebnisse diese Kriterien nicht, so ist ein Vergleich zu weiteren Tests ebenfalls unnötig. Die Ergebnisse prognostischer Studien sind nicht mit Ergebnissen zur Konkordanz zu verwechseln. Um eine Konkordanz nachzuweisen, sind Ergebnisse von Studien notwendig, die die Anwendung der verglichenen Tests bei jeweils denselben Patientinnen untersuchen und auf dieser Grundlage das Maß der Übereinstimmung bzw. Nicht-Übereinstimmung ermitteln.</p> <p>Leitlinienempfehlungen sind bei einer vorliegenden Nutzenbewertung nicht maßgeblich.</p>	
--	---	--	--

		<p>beim Referenzbiomarker (EP: 7,1% [95% KI: 3,0-11,1]; Oncotype DX: 10,3% [6,8-13,6]).</p> <p>In der TransATAC-Studie sind ebenfalls beide Tests in der Lage, eine Niedrigrisikogruppe mit einem Fernmetastaserisiko von &lt;10% nach 10 Jahren (molekularer EP-Score: 3% [95% KI: 1,5; 6%], EPclin: 6,6% [95% KI: 4,5; 9,7]; Oncotype DX: 5,9% [95% KI: 3,8; 9,1]) zu identifizieren (Buus et al., 2016; Sestak et al., 2018).</p> <p>Die im Rapid Report angeführten Prognosestudien bestätigen somit die Vergleichbarkeit von EndoPredict® mit dem Referenztest bei nodal-negativen Patientinnen und zeigen damit den Nutzen des Einsatzes von EndoPredict® auf.</p> <p>Der Rapid Report bestätigt außerdem, dass EndoPredict® von relevanten nationalen und internationalen Leitlinien (AGO, ESMO, NCCN) bei Patientinnen mit nodal negativer Erkrankung zur Anwendung empfohlen wird.</p> <p>Myriad weist ausdrücklich darauf hin, dass EndoPredict® entgegen der Angabe im Rapid Report des IQWiG (s. 96) durch die ASCO Leitlinie für Patientinnen mit nodal negativer Erkrankung empfohlen wird (Andre et al., 2019). Außerdem wird EndoPredict® durch die aktuelle deutsche S3 Leitlinie für nodal negative Patientinnen empfohlen (S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.3, Februar 2020).</p> <p>Vor dem Hintergrund der in den Studiendaten dokumentierten und seitens des IQWiG bestätigten Vergleichbarkeit der prognostischen Leistungsfähigkeit von EndoPredict® zum Referenzbiomarker sowie angesichts der klaren Empfehlungslage der Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften erscheint der vorliegende Beschlussentwurf des GKV-SV als inhaltlich nicht nachvollziehbar und eine zeitnahe Aufnahme von EndoPredict® in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung als die richtige Lösung.</p>		
12.	<b>Myriad</b>	Ergänzender Hinweis zur Bewertung von einem Teil der EndoPredict® Prognosestudien als „Studien geringer Ergebnisicherheit“.	Die Aussagen des Stellungnehmers zu den Einstufungen zur Ergebnisicherheit durch das IQWiG haben in Bezug auf die vorliegenden Beschlussentwürfe hier keine Relevanz für die	nein

	<p>Wir möchten nochmals auf die aus unserer Sicht zu kritisierende Bewertung der Ergebnissicherheit prognostischer Studien durch das IQWiG - basierend auf willkürlich festgelegten Grenzwerten hinweisen.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>So sehr Myriad es begrüßt, dass nun alle Prognosestudien mit EndoPredict® Gegenstand der Entscheidung des G-BA geworden sind, so verstehen wir weiterhin nicht, warum allein die Tatsache eines Anteils von weniger als 70% in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen die Aussagequalität von Prognosestudien in Frage stellen bzw. verringern sollen.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht gerechtfertigt, da die angeblich geringe Ergebnissicherheit dieser Studien lediglich mit dem Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Proben begründet wird und die Schwellenwerte des IQWiG &lt;70%, 70-90% und &gt;90% rein willkürlich und ohne Angabe einer Begründung oder Referenz gewählt sind.</p> <p>Die Frage der Ergebnissicherheit bzw. der Schwellenwerte wurde im bisherigen Verfahren bereits mehrmals von verschiedenen Beteiligten in unserem Sinne beantwortet und entsprechend in den S3-Leitlinien auch kommentiert (S3-Leitlinie 2020, S. 126).</p> <p>Um eine hohe Ergebnissicherheit unserer Studien zu gewährleisten und das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, sind wir für EndoPredict® dem international von Leitlinienkommissionen und auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier (Abschnitt 3.5) akzeptierten Ansatz von Simon et al (2009) gefolgt:</p> <p>(1) Alle drei Prognosestudien von EndoPredict®, ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC, verwenden Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.</p> <p>(2) Die in die Biomarker-Analysen eingeschlossenen Patientinnen haben vergleichbare klinische Charakteristika, wie die Patientinnen der Gesamtstudien.</p>	<p>Entscheidung des G-BA, weil die Entscheidungsgründe unabhängig von diesen Einstufungsergebnissen sind.</p>	
--	---	---	--

	<p>(3) Alle Studien haben eine ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können.</p> <p>Alle drei Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse und sind aus den geschilderten Gründen keinesfalls als "Studien geringer Ergebnissicherheit" zu qualifizieren.</p> <p>In der Arbeit von Simon et al. (2009) werden 66% berücksichtigter Patienten als Richtschnur genannt. Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass diese Anforderung nicht universell anwendbar sei und alternativ auch durch andere Methoden ein Selektions-Bias vermieden werden könne.</p> <p>In den EndoPredict®-Studien (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) wurden diese alternativen Ansätze verwendet, um einen Selektions-Bias zu vermeiden:</p> <p>(1) Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.</p> <p>(2) Patientinnen mit vergleichbaren klinischen Charakteristika, wie in den Gesamtstudien</p> <p>(3) Ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können</p> <p>Darüber hinaus wurden in der direkten Vergleichsstudie mit dem Referenzbiomarker, der TransATAC-Studie, dieselben Patientinnen mit EndoPredict® und dem Referenztest untersucht, was die Ergebnissicherheit einer vergleichenden Betrachtung beider Biomarker erhöht.</p> <p>ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC, die vom IQWiG als Studien mit geringer oder mäßiger Ergebnissicherheit bewertet wurden, sind in den nationalen Leitlinien in Deutschland (AGO 2020, S3 2020) sowie in den internationalen Leitlinien (ESMO 2019, ASCO 2019, NCCN 2020) als EndoPredict® Validierungsstudien anerkannt und bilden die Grundlage für die Empfehlung des EndoPredict® Tests durch diese Leitlinien.</p>		
--	---	--	--

		Aus diesen Gründen handelt es sich auch bei den Studien ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC nicht um Studien geringer oder mäßiger Ergebnissicherheit, sondern um Prognosestudien mit hoher Ergebnissicherheit, die den Nutzen von EndoPredict® vollumfänglich belegen.		
13.	<b>Myriad</b>	<p>Myriad weist ausdrücklich darauf hin, dass der Zusatznutzen von EndoPredict® gegenüber routinemäßig erhobenen prognostischen Merkmalen (z.B. Differenzierungsgrad und Ki67-Wert) durch die existierenden Studien bestätigt wird.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Myriad stimmt zu, dass der Einsatz eines biomarkerbasierten Tests nur dann sinnvoll ist, wenn die Ergebnisse routinemäßig ohnehin erhobener prognostischer Merkmale keine klare Empfehlung ermöglichen.</p> <p>Daher wurden bei den Prognosestudien von EndoPredict® spezielle Analysen durchgeführt, die den Zusatznutzen zeigen. So konnte beispielsweise in multivariaten Cox und c-Index-Analysen in den Studien ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC gezeigt werden, dass sowohl der molekulare EP-Score als auch der EPclin Score unabhängige und zusätzliche Information zu klassischen Prognosefaktoren wie z.B. Differenzierungsgrad und Ki67-Wert lieferten (Filipits et al., 2011 [Tabelle 1; Abb. 4]; Filipits et al 2019 [Tabellen 2&amp;4]; Buus et al., 2016 [Tabelle 1]; Sestak et al., 2018 [eFigure 2]).</p> <p>Es wurde auch gezeigt, dass bei Patientinnen mit mittlerem klinischen Risiko nach klinischen Leitlinien, EndoPredict® in der Lage war, eine Gruppe von Patientinnen mit einem Fernrezidivrisiko &lt;10% zu identifizieren (Dubsky et al., 2013; Abb. 2&amp;5).</p> <p>Daher stimmt Myriad der Aussage des GKV-SV nicht zu, dass die zur Bewertung vorliegenden prognostischen Studien von EndoPredict® sehr unvollständige Informationen darüber enthalten, ob und in welchem Maße die beobachtete prognosti-</p>	<p>Ein „Zusatznutzen“ entsteht nicht schon dadurch, dass eine genauere Prognose möglich erscheint, wenn zusätzlich zu klinischen Kriterien auch Biomarker-Ergebnisse herangezogen werden. Ein Biomarker-Test ist ohnehin überhaupt erst erwägenswert, wenn er solche Zusatzinformationen gibt. Die Aussage in Bezug auf die Informationen „... ob und in welchem Maße die beobachtete prognostische Leistungsfähigkeit in den Studien ganz oder teilweise bereits durch klinische Faktoren erklärt ist“ bezog sich vielmehr darauf, dass mit Hilfe der Angabe der Ergebnisse für eine prognostische Gruppe (z. B., dass in einer solchen Gruppe weniger als x % Rezidive beobachtet wurden) noch nicht klar ist, ob das Ergebnis wesentlich anders ausgefallen wären, wenn diese Gruppe alternativ ohne Heranziehung von Biomarker-Ergebnissen gebildet worden wäre oder ob wesentlich andere Gruppen resultierten.</p> <p>In Bezug auf Ergebnisse, die Gruppen mit einem Fernrezidivrisiko von &lt; 10 % ausweisen, sei u. a. auf Anmerkungen zu Nr. 11 und Nr. 14 verwiesen.</p>	nein

		<p>sche Leistungsfähigkeit in den Studien ganz oder teilweise bereits durch klinische Faktoren erklärt ist, sodass dadurch der Nutzen einer Testdurchführung in Frage gestellt sein kann.</p>		
14.	Myriad	<p>Myriad verweist ausdrücklich auf den international anerkannten Niedrigrisiko-Grenzwert für ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren von 10% - die Festlegung von IQWiG und GKV-SV auf 5% ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Wie im bisherigen Verfahren (nicht nur seitens Myriad) bereits mehrfach dargelegt, ist der in den Tragenden Gründen des GKV-SV festgelegte Niedrigrisiko-Grenzwert für ein Rezidiv von 5% (oberes Ende des 95% Konfidenzintervalls) wissenschaftlich nicht nachvollziehbar und bisher nie ausreichend begründet worden. Dieser Wert entspricht nicht dem internationalen Konsens von 10% für den Niedrigrisikogrenzwert für ein Rezidiv - ein Grenzwert, der auch von Leitlinien wie der deutschen S3 Leitlinie oder der amerikanischen ASCO Leitlinie sowie von deutschen und internationalen Brustkrebsexperten bestätigt wird (S3-Leitlinie Mammakarzinom 2020; Harris et al., 2016; Harbeck et al., 2019).</p> <p>Die Verwendung des 10% Grenzwertes für die Chemotherapieindikation führt nicht zu einem Nachteil und erhöhtem Risiko für die Patientinnen, sondern ist eher vorteilhaft, wenn man die schwerwiegenden Nebenwirkungen der Chemotherapie einberechnet.</p> <p>Bei einem Fernrezidivrisiko von 10% ist ein absoluter Benefit einer Chemotherapie von 3% für die Patientin zu erwarten (EBCTCG et al., 2012). Das heißt, bei 3 von 100 dieser Patientinnen, die eine Chemotherapie bekommen, kann ein Rückfall verhindert werden (ASCO Leitlinie [Harris et al., 2016]; siehe auch revidiertes Merkblatt für Patientinnen). Dagegen stehen 2-3% schwerwiegende bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen für die Patientinnen durch die Chemotherapie (Harris et al., 2016). Das heißt 2-3 von 100 Frauen, die eine Chemotherapie erhalten, erleiden schwerwiegende bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Damit halten sich bei einem 10%</p>	<p>Die Darstellung des Stellungnehmers, nach der ein Biomarker-Test dann geeignet sei, wenn er eine Gruppe von Patientinnen identifizieren könne bei der eine Unterschreitung der 10%-Grenze für das Fernrezidivrisiko gezeigt werden könne, überzeugt nicht. In der Stellungnahme und in der dort genannten Quelle findet sich kein Beleg für die vermutete Häufigkeit von „2-3% schwerwiegende bis lebensbedrohliche Nebenwirkungen“ und bereits die offene Formulierung („schwerwiegend bis lebensbedrohlich“) läßt sehr unterschiedliche Interpretationen zu. Ob es sich hier um vergleichbare Ereignisse zu Fernrezidiven und deren Folgen handelt ist schwer beurteilbar. Zudem sind andere Rezidive zu berücksichtigen, die einen erheblichen Anteil ausmachen können und für die ein Einfluss der adjuvanten Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn diese primär der Verhinderung des Auftretens von Fernrezidiven gilt. Das krankheitsfreie Überleben ist hier somit von großer Bedeutung. Hierzu liegen ausweislich des IQWiG-Rapid Reports kaum Ergebnisse in Bezug auf die Biomarker-Tests vor. Allerdings stützen die Ergebnisse zu Gesamtmortalität (auch wenn diese teilweise auch auf nicht der Brustkrebs-Erkrankung zuzurechnende Ursachen zurückgehen kann) die Erwartung, dass der Anteil weiterer Rezidive erheblich ist.</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, sind in Bezug auf die Ableitung einer Grenze, unterhalb derer eine Chemotherapie keinesfalls mehr in Erwägung gezogen wird, strenge Anforderungen angemessen. Der G-BA folgt hier der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) dargestellten Ableitung. Dies begründet sich insbesondere daraus, dass hier lediglich ein Sonderfall der Bewertung der Biomarker-basierten Tests alleine auf der Grundlage prognostischer Daten berührt ist. Im Grundsatz ist immer eine vergleichende, prospektive (oder prospektiv-retrospektive),</p>	nein

	<p>Niedrigrisiko-Grenzwert der erwartete Benefit für die Patientin mit den möglichen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen die Waage.</p> <p>Bei einem Niedrigrisiko-Grenzwert von 5% würde eine Chemotherapie bei 1,5 von 100 Frauen einen Rückfall verhindern (siehe ebenfalls Merkblatt für Patientinnen), aber 2-3 von 100 eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Nebenwirkung erleiden.</p> <p>Somit würde ein Teil der Patientinnen durch die Chemotherapie einem lebensbedrohlichen Risiko ausgesetzt werden, das den erwarteten Benefit durch die Chemotherapie erheblich überschreiten würde.</p> <p>Myriad stimmt der Argumentation des GKV-SV nicht zu, dass die Ergebnisse der TAILORx-Studie nicht als Begründung herangezogen werden können. Im Gegenteil, gerade die TAILORx-Studie hat prospektiv-randomisiert gezeigt, dass die 10%-Grenze als Niedrigrisiko-Grenze für ein Fernrezidiv sinnvoll ist:</p> <p>Wie der Abb. S5 im Supplement der Publikation der TAILORx-Studie zu entnehmen ist (Sparano et al., 2018) beträgt das individuelle Risiko für eine Fernmetastase nach 9 Jahren ohne Chemotherapie (also nicht das „Gruppenrisiko“ in der Kaplan-Meier-Schätzung) für eine Patientin mit RS 25 (dem Niedrigrisikogrenzwert in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) ca. 9% (was extrapoliert 10% nach 10 Jahren entspricht). Die Studie zeigte außerdem, dass Patientinnen mit einem RS zwischen 11 und 25 keinen Vorteil von einer Chemotherapie hatten. Dies wird durch die o.g. Abbildung S5 bestätigt, in der selbst Patientinnen mit einem RS von 25 und einem individuellen Fernrezidivrisiko von 9% nach 9 Jahren keinen signifikanten Vorteil von einer Chemotherapie zeigten. Somit ist ein signifikanter Chemotherapie-Benefit für Patientinnen mit einer EndoPredict® Niedrigrisiko-Klassifikation, die ein Fernmetastaserisiko von &lt;10% nach 10 Jahren haben, ebenfalls nicht zu erwarten. Dies haben wir in einer kürzlich publizierten Studie experimentell gezeigt (Sestak et al., 2019).</p>	<p>randomisierte Studie erforderlich, da diese, neben grundsätzlichen Erwägungen zur Erkenntnissicherheit eines randomisierten Studiendesigns, auf zusätzliche Annahmen in Bezug auf die Wirksamkeit (und die unerwünschten Wirkungen) der Chemotherapie verzichten kann. Letztere sind bei Verwendung von prognostischen Studien nötig und führen, wie die Diskussion um die Grenzziehung in Bezug auf Risiken deutlich macht, zu erheblichen Unsicherheiten. Diese sind nur dann nicht zu vermeiden, wenn eine kontrollierte Studie nicht mehr durchgeführt werden könnte, weil die Erwartung des Rezidivrisikos so gering wäre, dass die Durchführung einer Chemotherapie auch im Rahmen einer Studie nicht mehr zu rechtfertigen wäre. Diese Situation ist, wenn lediglich von der Unterschreitung eines Fernrezidivrisiko von 10 % ausgegangen werden kann, nicht gegeben.</p> <p>Daher sind kontrollierte, randomisierte Studien in einer solchen Patientinnengruppe auch weiter möglich und auch zu fordern. Diese haben haben zum Ziel unmittelbar den für Patientinnen relevanten Nutzen zu ermitteln. Dieser kann, wie dargestellt, bei prognostischen Studien nur mit zusätzlichen Annahmen insbesondere auch über die Wirkungen der Chemotherapie indirekt erschlossen werden. Das eigentlich Ziel ist, zu ermitteln, welche Patientinnen keinen oder zu geringen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen. Dieser Schluss kann, im Sonderfall sehr geringen Rezidivrisikos, gezogen werden. Wie die durch den Stellungnehmer erwähnte TailorX-Studie gezeigt hat, kann aber durch einen Biomarker-Test auch eine Gruppe identifiziert werden, die, trotz höheren (jedenfalls nicht sehr geringen) Rezidivrisikos, keinen Nutzen aus einer adjuvanten Chemotherapie zieht, weil dieses Risiko durch die Chemotherapie nicht relevant gesenkt werden kann. Um solche Patientinnengruppen zu identifizieren sind kontrollierte Studien, wie die TailorX- oder die MindAct-Studie, erforderlich. Prognostische Studien reichen hier nicht aus. Im Übrigen wäre das Ziel des Einsatzes der Biomarker-Test hier immer nur die Identifikation einer Niedrigrisikogruppe im Hinblick auf das Rezidivrisiko, kontrollierte, randomisierte Studien wie</p>	
--	--	--	--

		<p>In dieser Studie hatten Patientinnen mit einem Fernrezidiv-Risiko &lt;10% keinen signifikanten Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie. Aus diesem Grund ist eine prospektiv-randomisierte Studie mit einem Niedrigrisikogrenzwert von 5% schon aus ethischen Gründen für EndoPredict® nicht mehr durchführbar und auch explizit abzulehnen.</p> <p>Aufgrund der existierenden Studienlage von EndoPredict® und aufgrund der Ergebnisse der TAILORx-Studie können Patientinnen mit einem Fernrezidivrisiko unter 10% in der Niedrigrisikogruppe von EndoPredict® aus ethischen Gründen nicht in einen Chemotherapiearm randomisiert werden. Hierbei würden schwerwiegende Nebenwirkungen bei einer Niedrigrisikoerkrankung in Kauf genommen werden, ohne dass ein entsprechender Nutzen der Chemotherapie zu erwarten ist.</p> <p>Im Übrigen möchten wir auf Langzeitdaten der im Rapid Report gelisteten ABCSG-6&amp;8-Studien über 15 Jahre hinweisen (Filipits et al., 2019). In diesen Studien wurde gezeigt, dass nodal negative Patientinnen, die durch EndoPredict® als Niedrigrisiko klassifiziert wurden, ohne Chemotherapie selbst nach 15 Jahren ein Fernmetastaserisiko von unter 10% hatten (5,5% [95% KI: 3,6% - 7,3%]). Somit wurde die Langzeitsicherheit von Patientinnen mit EndoPredict® Niedrigrisiko ohne Chemotherapie über 15 Jahre Nachbeobachtung bestätigt.</p>	<p>die vorliegenden tatsächlich auch nicht sinnvoll gewesen. Insofern hier Ergebnisse (z. B. aus der TailorX-Studie, wie durch den Stellungnehmer zitiert) bereits vorliegen, kann eine Wiederholung einer solchen Studie ethisch ggf. als problematisch erscheinen. Dies wäre dann der Fall, wenn bereits als sicher gelten muss, dass eine bestimmte Gruppe von Patientinnen keinen Nutzen aus einer Therapie zieht, aber die unerwünschten Wirkungen der Therapie im Rahmen eines Studienarmes mit einer solchen Therapie zu gewärtigen hätte.</p> <p>Ein solcher Fall liegt hier jedoch nicht vor, insofern nicht durch Konkordanz-Studien gezeigt ist, dass durch andere Tests ganz überwiegend dieselben Patientinnen als solche charakterisiert werden, die keinen relevanten Nutzen aus einer adjuvanten Chemotherapie ziehen können (vgl. Anmerkungen zu Nr. 15). Die ethischen Bedenken des Stellungnehmers werden daher nicht geteilt.</p>	
15.	Myriad	<p>Fehlende rein analytische Konkordanzstudien sind kein Grund EndoPredict® nicht in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufzunehmen, da die vergleichbare prognostische Aussagekraft von EndoPredict® mit dem Referenzbiomarker bezüglich Gesamtüberleben und Fernrezidiv-freiem Überleben bereits in Prognosestudien gezeigt wurde, in denen dieselben Patientinnen mit EndoPredict® und dem Referenzbiomarker getestet wurden.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Konkordanzstudien dienen lediglich der Evaluation der analytischen Übereinstimmung der Ergebnisse von zwei Tests. Sie liefern eine Angabe darüber, wie viele Patientinnen durch zwei Tests in die gleiche Risikogruppe (konkordante Klassifikation)</p>	<p>Der Stellungnehmer führt richtig aus, dass Konkordanzstudien „eine Angabe darüber, wie viele Patientinnen durch zwei Tests in die gleiche Risikogruppe (konkordante Klassifikation) und wie viele Patientinnen in unterschiedliche Risikogruppen (diskordante Klassifikation) klassifiziert werden“ erlauben. Ebenfalls wird richtig ausgeführt: „Konkordanzstudien erlauben keinen Rückschluss darauf, welcher Biomarker bei einer diskordanten Klassifikation das „richtige“ Ergebnis bezüglich der Prognose der Patientin liefert.“. Die Bewertung der Konkordanz erlaubt keine Rückschlüsse auf den Nutzen der Testanwendung sondern setzt ihn bei einem der Tests bereits voraus. Die Konkordanzstudien dienen lediglich der Prüfung, ob ein zweiter Test im Ergebnis wesentlich mit den Ergebnissen</p>	nein

	<p>und wie viele Patientinnen in unterschiedliche Risikogruppen (diskordante Klassifikation) klassifiziert werden.</p> <p>Konkordanzstudien erlauben keinen Rückschluss darauf, welcher Biomarker bei einer diskordanten Klassifikation das „richtige“ Ergebnis bezüglich der Prognose der Patientin liefert.</p> <p>Studien, die die prognostische Aussagekraft zweier Biomarker miteinander vergleichen, sind daher klinisch relevanter, da sie das Überleben der Patientin berücksichtigen (Prognosestudien), als solche Studien, die nur das analytische Testergebnis miteinander vergleichen (Konkordanzstudien).</p> <p>Die Verwendung von rein analytischen Konkordanzstudien ergibt nur dann Sinn, wenn keine direkten Daten über die prognostische Aussagekraft aus prognostischen Vergleichsstudien vorliegen und die Nutzenbewertung indirekt über die analytische Übereinstimmung erfolgen muss (wenn z.B. ein neues diagnostisches Verfahren ein anderes, bereits etabliertes diagnostisches Verfahren ersetzen soll, ohne dass der neue Test zusätzliche Patientinnen und Patienten identifiziert oder ausschließt).</p> <p>Für EndoPredict® liegen jedoch mit der TransATAC-Studie (Buus et al., 2016; Sestak et al., 2018) und der Studie von Vallon-Christerssen (Vallon-Christerssen et al., 2019) direkte prognostische Vergleichsstudien mit dem Referenztest vor, in der die prognostische Aussagekraft beider Tests unabhängig voneinander in denselben Patientinnen verglichen wird.</p> <p>Diese Studien zeigen in nodal negativen Patientinnen eine vergleichbare prognostische Aussagekraft von EndoPredict® wie der Referenzbiomarker. Da in den genannten prognostischen Vergleichsstudien dieselben Patientinnen mit EndoPredict® und dem Referenzbiomarker untersucht wurden, ist das Risiko einer Verzerrung durch unterschiedliche Patientinnencharakteristika eher unwahrscheinlich und die Ergebnissicherheit hoch.</p>	<p>eines ersten Tests übereinstimmt. Dies ist hier nur dann sinnvoll, wenn für den ersten Test bereits gezeigt wurde, dass dessen Ergebnis nützlich ist. Dies ist hier nur für die in die bereits im Rahmen der Aufnahme der Methode in die vertragsärztliche Versorgung spezifizierten Testdurchführung in der Verfahrensweise des OncoType-DX-Tests der Fall, sodass im Rapid Report des IQWiG lediglich analysiert und dargestellt wurde, ob es weitere Tests gibt, die im Ergebnis mit dieser Vorgehensweise sehr weitgehend übereinstimmen. Dies war nicht der Fall. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass in erheblichem Maße diskordante Therapieempfehlungen resultierten, was aus den in den Tragenden Gründen geschilderten Aspekte heraus als sehr problematisch zu werten ist.</p> <p>Eine generell vergleichbare prognostische Leistungsfähigkeit unterschiedlicher Tests ist dagegen keine relevante Fragestellung und kann nicht zum Nutzenbeleg eines Tests führen: Entweder die Ergebnisse eines Tests erfüllen, für diesen Test, die erforderlichen Kriterien – dann ist ein Vergleich zu Ergebnissen anderer Tests unnötig. Erfüllen die Ergebnisse diese Kriterien nicht, so ist ein Vergleich zu weiteren Tests ebenfalls unnötig. Die Ergebnisse prognostischer Studien sind nicht mit Ergebnissen zur Konkordanz zu verwechseln. Fehlende Konkordanz zeigt (auch bei ggf. vergleichbarer prognostischer Leistungsfähigkeit von Tests), dass die Leistungsfähigkeit der Tests zur Risikoermittlung insgesamt bisher begrenzt ist. Andernfalls wären die erzielten Ergebnisse nicht erklärbar: Könnte das Risiko eines Rezidivs zuverlässig vorhergesagt werden, so könnten die Ergebnisse verschiedener Tests nicht wesentlich unterschiedlich ausfallen, da sie die tatsächlichen Risiken wesentlich abbildeten.</p> <p>Das durch den Stellungnehmer richtig benannte „Dilemma diskordanter Ergebnisse“, resultiert nicht nur bei der Verwendung mehrerer Tests bei einer Patientin bzw. in einem Fall, sondern bereits dann, wenn die Patientin bzw. behandelnde Ärztinnen</p>	
--	---	--	--

	<p>Das Konzept von analytischen Konkordanzstudien beim Vergleich mit dem Referenzbiomarker ist hier aus verschiedenen Gründen kritisch zu sehen:</p> <p>1) Ein Vergleich einer Konkordanz von Testmethoden mit drei Risikogruppen mit Testmethoden, die zwei Risikogruppen ergeben, ist schwierig. Für die Zuordnung einer mittleren Risikogruppe zu der niedrigen oder hohen Risikogruppe gibt es keine wirkliche Rationale, da das Risiko in dieser Gruppe –wie der Name sagt – in der Mitte liegt.</p> <p>2) Der Referenzbiomarker verwendet unterschiedliche Schwellenwerte für die Niedrigrisikoklassifikation in nodal positiven und nodal negativen Patientinnen sowie in jüngeren (&lt;50 Jahre) und älteren Patientinnen (&gt;50 Jahre). Von daher kann die Konkordanz nur in klar definierten Subgruppen von Patientinnen und nicht in einer Mischpopulation untersucht werden.</p> <p>3) Analytische Konkordanzanalysen in Mischpopulationen sind aufgrund der unterschiedlichen prognostischen Leistungsfähigkeit des Referenztests in nodal negativen und nodal positiven Patientinnen problematisch. In einer direkten Vergleichsstudie von EndoPredict® mit dem Referenzbiomarker (TransATAC) zeigte sich im Gegensatz zu den nodal negativen Patientinnen bei nodal positiver Erkrankung eine Überlegenheit der prognostischen Aussagekraft von EndoPredict® im Vergleich zum Referenzbiomarker (Sestak et al, 2018). So lag bei nodal positiven Patientinnen die Fernrezidivwahrscheinlichkeit in der Niedrigrisikogruppe bei EndoPredict® bei 5%, wohingegen sie beim Referenzbiomarker 24% betrug. Durch die bessere Identifikation der Niedrigrisikogruppe durch EndoPredict® bei nodal positiven Patientinnen ist es gar nicht anders möglich, als dass in Konkordanzstudien, in die sowohl nodal negative und nodal positive Patientinnen eingeschlossen werden, diskordante Risikoklassifikationen auftreten.</p> <p>4) Das Testergebnis prognostischer Tests bezieht sich nicht auf das Vorhandensein eines augenblicklichen Gesundheits-</p>	<p>oder Ärzte sich für die Durchführung ggf. eines Tests entscheiden müssen, ohne das vorher Informationen über den Nutzen der Tests, sondern lediglich prognostische Daten vorliegen – obwohl zugleich bekannt ist, dass unterschiedliche Ergebnisse verschiedener Test in Bezug auf die bedeutende Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie vorliegen. Eine begründete Auswahl oder Abwägung wäre nicht möglich und würde, wie in den Tragenden Gründen dargestellt, zur Verunsicherung statt zur erhofften Orientierung beitragen.</p> <p>Auch die weiteren Darstellungen des Stellungnehmers zu noch komplexeren Einzelproblemen (z. B. bezogen auf Tests und deren Vergleich, die ggf. mehrere Risikogruppen unterscheiden) zeigen, dass eine Entscheidungsfindung basierend alleine auf prognostischen Ergebnissen mehrerer Tests sehr problematisch ist, gegenüber einer Situation in der auf der Basis vergleichender Studien die Effekte unmittelbar ersichtlich sind und der Entscheidungsfindung zu Grunde gelegt werden können.</p>	
--	---	---	--

		<p>zustands, sondern auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis in der Zukunft eintritt (prognostische Information). Dieses wird in dem revidierten Patientinnenmerkblatt richtigerweise auch so beschrieben. Da es sich um Wahrscheinlichkeiten handelt, die durch statistische Modelle berechnet werden, kann eine einzelne Patientin bei zwei verschiedenen Tests in unterschiedliche Risikogruppen eingeordnet werden, die diagnostische Leistungsfähigkeit in der Gesamtpopulation der Patientinnen kann dennoch bei beiden Tests gleich sein. Eine ähnliche Situation besteht auch bei den seit Jahren klinisch verwendeten Online-Algorithmen, die rein klinische Prognosefaktoren wie z.B. Tumorgröße und Grading in eine Rückfallwahrscheinlichkeit umrechnen (z.B. Adjuvant!Online, NHS PREDICT, Nottingham Prognostic Index). Auch diese können zu unterschiedlichen individuellen Risikoklassifikationen führen (obwohl sie vergleichbare prognostische Aussagekraft in der Gesamtpopulation haben). Somit kann die Verwendung verschiedener Tests oder klinischer Online-Algorithmen bei einer bestimmten Patientin in manchen Fällen zu unterschiedlichen Therapieentscheidungen führen. Daher stimmen wir dem GKV-SV zu, dass nicht mehrere Tests gleichzeitig durchgeführt werden sollten, um das Dilemma diskordanter Ergebnisse zu vermeiden. Dennoch kann man die Therapieentscheidung nicht als willkürlich bezeichnen, da jeder Test für sich seine diagnostische Leistungsfähigkeit gezeigt hat und vergleichbare Wahrscheinlichkeiten für ein Fernrezidiv in der Niedrigrisikogruppe und damit vergleichbare Sicherheit für Patientinnen liefert.</p> <p>Dieses zu Grunde gelegt, ergibt ein Vergleich prognostischer Biomarker bei Brustkrebs im Rahmen einer Studie, in der die prognostische Leistungsfähigkeit in denselben Proben verglichen wird (wie die TransATAC-Studie oder die Studie von Valon-Christerssen), mehr Sinn als eine reine analytische Konkordanzstudie.</p>		
16.	<b>Veracyte</b>	Ergebnisse aus Konkordanzstudien (mind 1 Test vs Oncotype DX (ODX))	Die Aufgliederung der Ergebnisse der Konkordanzstudien wurde im IQWiG-Rapid-Report, auf den der Stellungnehmer sich offenbar bezieht, im Hinblick auf den Lymphknotenstatus	nein

	<p><u>Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz:</u> Die Konkordanz war bei allen Studien mangelhaft!</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p><b>Wir teilen diese Einschätzung aus folgenden Gründen nicht:</b></p> <p><u>Tabelle 41:</u> Bei der Datenabweichung bei DFS von 43-74% zwischen den Tests werden nodal negative und nodal positive Daten gemischt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Betrachtung nur der nodal negativen Patientinnen-Gruppen wird für IHC keine Differenzierung und für Mammaprint nur ein Wert angegeben. Für die nodal negative Gruppe beträgt die Datenabweichung innerhalb jedes Tests 10% (BCI, Endopredict, Prosigna). Die Schwankungsbreite für N- variiert von 43%-63%; für N+ (1-3) liegt sie zwischen 47-66%, was nicht so schlecht ist. <sup>1</sup>Vallon-Christersson et al. und <sup>2</sup>Alvarado et al. erörtern die Gründe für diese Ergebnisse. Hinweis: Epiclin wird allein klinisch nicht eingesetzt. Die Ergebnisse von ODX variieren, wie das IQWiG feststellt, in sämtlichen Studien bis zum Doppelten bis Dreifachen.</li> <li>- In dieser Tabelle fehlt die Vergleichsstudie von <sup>3</sup>Sestak et al. (2018 JAMA Oncol), die eindrucksvoll zeigt, dass Prosigna die Stratifizierung von Patientinnen besser vornimmt als ODX, mit deutlichen Überlebensvorteilen, bei nodal negativem und besonders bei nodal positivem Brustkrebs und Spätrezidiven.</li> <li>- Ebenfalls unberücksichtigt bleibt hier die prospektiv randomisierte OPTIMA-Prelim-Studie zum Vergleich von ODX, Mammaprint, MammaTyper, NexCourse Breast, IHC und Prosigna mit dem Ergebnis, dass alle Multiparameter-Tests gleichwertige Risikoinformationen liefern.</li> <li>- Schließlich fehlt noch die letzte von <sup>4</sup>Sestak et al. vorgestellte vergleichende Untersuchung (SABCS Dec. 2019, Poster P5-06-05) unter Berücksichtigung beider</li> </ul>	<p>nachvollziehbar so weit vorgenommen, wie dies nach den Publikationen, deren Ergebnisse hier berichtet und dargestellt wurden, möglich war. Dies zeigt auch Tabelle 41 aus dem Rapid Report (so wurden z. B. die Ergebnisse von Vallon-Christersson 2019 differenziert nach LN+, LN- dargestellt). Die Ergebnisse der OPTIMA-Prelim-Studie wurden im Rapid Report berücksichtigt (s. Rapid Report D19-01, Tabelle 31, S. 66, Bartlett 2016).</p> <p>Die Ergebnisse zur Übereinstimmung des OncoType DX mit anderen Tests sind nach in dem im Rapid Report genannten und den durch den Stellungnehmer angegebenen Werten nicht ausreichend, um von einer Konkordanz zwischen dem OncoType DX und einem anderen Tests sprechen zu können.</p> <p>Bei den zitierten Studien von Sestak et al. 2018 sowie einer neueren Veröffentlichung als Poster (Sestak et al. 2029), die ebenfalls vom Stellungnehmer zitiert wird, handelt es sich dagegen nicht um Konkordanzstudien im hier einschlägigen Sinne, da hier die prognostische Leistungsfähigkeit von Biomarker-Test verglichen wurde, nicht das Ausmaß der Übereinstimmung anderer Tests mit der Vorgehensweise von OncoType DX bei den jeweils gleichen Patientinnen.</p> <p>Der Vergleich der prognostischen Leistungsfähigkeit unterschiedlicher Tests ist hier keine relevante Fragestellung und kann nicht zum Nutzenbeleg eines Tests führen: Entweder die Ergebnisse eines Tests erfüllen, für diesen Test, die erforderlichen Kriterien – dann ist ein Vergleich zu Ergebnissen anderer Tests unnötig. Erfüllen die Ergebnisse diese Kriterien nicht, so ist ein Vergleich zu weiteren Tests ebenfalls unnötig.</p>	
--	--	--	--

		<p>Cut-offs von ODX vs. Prosigna mit hervorragender 10-Jahres-DR allein mit ET, auch wenn ODX diese Patientinnen in die mittlere oder hohe Risikogruppe einstuft. Unter Verwendung der neuen TAILORx-Cut-offs zeigte die revidierte Risikokategorie der diskordanten Patientinnengruppe mit RS-niedrig/ROR-mäßig bis hoch, im Vergleich zu den früheren kommerziellen Cut-offs eine geringere Prognosegenauigkeit. Prosigna stuft nodal negative Frauen besser in die entsprechende Risikogruppen ein als ODX.</p>	<p>Die Ergebnisse prognostischer Studien sind nicht mit Ergebnissen zur Konkordanz zu verwechseln. Fehlende Konkordanz zeigt (auch bei ggf. vergleichbarer prognostischer Leistungsfähigkeit von Tests), dass die Leistungsfähigkeit der Tests zur Risikoermittlung insgesamt bisher begrenzt ist. Andernfalls wären die erzielten Ergebnisse nicht erklärbar: Könnte das Risiko eines Rezidivs zuverlässig vorhergesagt werden, so könnten die Ergebnisse verschiedener Tests nicht wesentlich unterschiedlich ausfallen, da sie die tatsächlichen Risiken wesentlich abbildeten.</p>	
17.	<p><b>Veracyte</b></p>	<p>Einordnung von Patientinnen in die Niedrigrisikogruppe schwankt stark (19-86%)</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Aufgrund unterschiedlicher Cut-offs und der Heterogenität der Studien (unterschiedliches Studiendesign, wie Krankheitsregister, Kohorten, Patientenzahl, Population). Dies erklärt, warum diese Art von Vergleich schwierig ist. Trotzdem wird die Anforderung, 15% der Patientinnen der Niedrigrisikogruppe zuzuordnen von allen Tests erreicht.</p> <p>Weshalb ist es so schwierig, diese molekularen Tests zu vergleichen? Während des <sup>5</sup>Vortrags von Dr. Dowsett in St. Gallen 2017 erklärte dieser, dass die Dominanz des Proliferationsmoduls von Prosigna der Grund für die bessere Leistung in den Verlaufsjahren 5-10 sei, während bei ODX das Östrogenmodul dominant und die prognostischen Ergebnisse in 5-10 Jahren schwächer seien.</p> <p>Dies erklärt die Grenzen des Ansatzes, diese Tests mit divergierenden molekularen Informationen zu vergleichen. Jeder Test liefert Informationen auf Basis der ausgewählten Gene und des jeweiligen molekularen Musters sowie der ein- oder ausgeschlossenen klinisch-pathologischen Parameter innerhalb des Algorithmus. Darüber hinaus ist angesichts der unterschiedlichen Cut-offs und der Heterogenität der Studie ein</p>	<p>Die bloße Zuordnung eines bestimmten Anteils von Patientinnen zu einer als „Niedrigrisikogruppe“ gekennzeichneten Gruppe ist offenkundig noch kein Beleg für den Nutzen eines Tests, sondern eine Voraussetzung dafür, für diese Gruppe zu prüfen, ob das Risiko entweder hinreichend, im Sonderfall, sehr niedrig ist, sodass eine vergleichende Studie nicht sinnvoll wäre oder auf der Grundlage vergleichender Studien zu prüfen, ob diese Gruppe aus einer adjuvanten Chemotherapie hinreichenden Nutzen zieht. Dafür ist es grundsätzlich unerheblich, ob die Tests ggf. unterschiedliche molekularbiologische Verfahren anwenden, da es auf die Ergebnisse für die Patientinnen ankommt. Lediglich prognostische Ergebnisse sind hier in der Regel nicht ausreichend, wie in den Tragen den Gründen darstellt (vgl. auch Anmerkungen zu Nr. 15).</p>	nein

		wissenschaftlicher Vergleich, selbst zwischen den Vergleichsstudien, fragwürdig.		
18.	<b>Veracyte</b>	<p>Mangelnde Übereinstimmung der Test gemäß der Grundanforderungen</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gleichwohl besteht eine durchaus respektable <b>Übereinstimmung zwischen den</b> in Studien mit hoher Datensicherheit dargestellten <b>Tests</b>, wie bereits erwähnt und in Anlage 4 des G-BA-Positionspapiers aufgeführt. Die in dieser Rechtfertigung für die Endpunkte OS und DR dargestellten Ergebnisse sind übrigens durchaus akzeptabel. Unter Berücksichtigung der Anforderungen der Datensicherheit, der Abwägung der am besten geeigneten Endpunkte und der beiden Hauptanforderungen, dass mindestens 15% der Patientinnen in die Niedrigrisikogruppe mit 5%igem Rezidivrisiko in 5-10 Jahren eingeordnet werden, vertreten wir folgende Auffassung:</li> <li>- <b>Die Grundanforderungen</b>, wonach 15% der Patientinnen der Niedrigrisikogruppe mit 5%igem Rezidivrisiko zugeordnet werden sollten, werden von ODX nicht erfüllt, was dessen Qualifizierung als beste Wahl nicht unterstützt. Folglich müssen die Anforderungen für die anderen Tests an das ODX-Niveau angepasst werden, und zwar 15% in der N- Gruppe und doppelt so viel, d.h. 30%, in der N+ Gruppe von Patientinnen aus anderen Studien als der RCT-Studie mit ODX. Die Ergebnisse aller anderen Tests bezüglich der N+ Patientinnengruppe zeigen, dass das Rezidivrisiko nicht zwingend zunehmen muss. Dies ist abhängig von der Genauigkeit der Zuordnung der richtigen Patientinnen zur richtigen Risikokategorie. Dies wird eindrucksvoll von <sup>6</sup>Laenkholm et al JCO 2018 in der landesweiten Kohortenstudie mit hoher Datensicherheit gezeigt, in der Prosigna das Risiko bei nur einem positiven Lymphknoten mit weniger als 5%igem Rezidivrisiko in den Jahren 5-</li> </ul>	<p>Die Übereinstimmung im Sinne der Konkordanz ist nur im Hinblick auf die bereits in die Richtlinie aufgenommene, dem OncoType-DX-Test entsprechende, Vorgehensweise von Belang. Eine Übereinstimmung zweier (oder mehrerer) Vorgehensweisen, ohne dass für eine dieser Vorgehensweisen ein Nutzen angenommen werden kann ist demgegenüber ebensowenig relevant, wie eine generelle prognostische Vergleichbarkeit (s. Anmerkungen zu Nr. 15).</p> <p>Bei dem durch den Stellungnehmer zitierten Kriterien handelt es sich nicht um die „Grundanforderung“ an die Biomarker-Tests, sondern um den Sonderfall, dass durch einen Test eine Gruppe von Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidivrisiko so gering ist, dass auf eine vergleichende, randomisierte Studie verzichtet werden kann. Die Grundanforderung ist hier, dass die Patientinnen von der adjuvanten Chemotherapie keinen Nutzen erwarten können, der die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie rechtfertigt. Dies ist für die Spezifikation der Methode nach der Vorgehensweise des OncoType DX gemäß der geltenden Richtlinie des G-BA der Fall. Daher besteht eine Möglichkeit des Nachweises der Eignung einer anderen Vorgehensweise darin, zu prüfen, ob diese andere Vorgehensweise ganz wesentlich bei den gleichen Patientinnen zu den gleichen Ergebnissen führen (Konkordanz). Alternativ kann die Erfüllung der Kriterien des Sonderfalls für einen Test gezeigt werden oder durch eine vergleichende (kontrolliert-randomisierte) Studie gezeigt werden, dass die Grundanforderung (keine hinreichende Wirkung der Chemotherapie in einer durch den Test identifizierten Patientinnengruppe) unabhängig von Ergebnissen anderer Test erfüllt wird. Die Stellungnahme enthält keine Angaben zur Erfüllung einer der genannten Anforderungen.</p>	nein

		10 klassifizieren kann, was die Ergebnisse aus den Validierungsstudien von Prosigna mit exakt den gleichen Daten bestätigt. OPTIMA, die derzeit rekrutierende prospektive RCT mit Prosigna bei N+ Patientinnen wird diese Ergebnisse weiter untermauern.		
19.	Veracyte	<p>Relevante Endpunkte</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Die <b>aussagekräftigsten relevante Endpunkt</b> für die Bewertung von Genexpressionstests sollten DR, DRFS, RFS und DFS sein, da diese diagnostischen Tests entwickelt wurden, um bessere prognostische Informationen für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu erhalten. Dennoch sind die hier vorgestellten Ergebnisse der Verbesserung des Gesamtüberlebens recht beeindruckend und für einige Tests besser als für ODX, den als Standard ausgewählten Test. Andere Endpunkte, die das brustkrebsbezogene Ergebnis verwässern, sind nicht aussagekräftig. Es wird sich erst mit Hilfe von flächendeckenden Krankheitsregistern herausstellen, unter welchen Einflüssen sich die Mortalität bzw. das Überleben verändert und wie genau prognostische Tests zur Verbesserung der Überlebensraten beitragen.</p>	Es kann nicht nachvollzogen werden, inwiefern und auf welcher Grundlage der Stellungnehmer durch die Testanwendung von einer Verbesserung des Gesamtüberlebens ausgeht.	nein
20.	Veracyte	<p>RCT's</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Dadurch, dass nur RCTs die erste Wahl sind, um den Wert dieser Methode zu beurteilen, wird auch ausgeschlossen, dass verlässliche Daten über die Indikation N+ akzeptiert werden, abgesehen von der Tatsache, dass andere Tests auch bei N- Patientinnen noch besser als ODX sein können. Möglicherweise sollten die Anforderung von RCTs als Begründung für Zusatznutzen in Erstattungsfragen aus diversen Gründen überdacht werden.</p> <p>Des weiteren sind auch RCTs nicht immun gegen Verzerrungen, weshalb viele Studien mit vielen tausend Patientinnen</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Randomisierte, kontrollierte Studien stellen unbestritten das beste, weil am besten gegen Verzerrungen und unbekannte Einflüsse gesicherte, Forschungsdesign zur Bewertung von Interventionen dar. Auch solche Studien sind jedoch nicht immun gegen Verzerrungen, weshalb jeweils eine Bewertung im Einzelfall notwendig ist. Auch für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung (N+) können und werden solche Studien durchgeführt. Ergebnisse für solche Patientinnen liegen jedoch gegenwärtig noch nicht im ausreichenden Maße vor, um hier zu einer positiven Nutzenbewertung kommen zu können.	nein

		(siehe auch MindAct und TailoRx primäres Studienziel) gescheitert sind.		
21.	<b>Veracyte</b>	<p>Anforderungen gelten nicht für ODX</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Die Argumentation (<i>Seite 7, letzter Absatz</i>), dass das 5%ige Rezidivrisiko für die Anforderung der Niedrigrisikogruppe nicht für ODX gelten sollte, da diese Daten mittels RCT erhoben wurden, ist wissenschaftlich und medizinisch nicht vertretbar, insbesondere nicht im Sinne der Patientinneninteressen!</p> <p>Die weitere Argumentation, dass unter bereits dargestellter Erfüllung dieses Grenzwertes für das krankheitsfreie Überleben, die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie ethisch nicht zu rechtfertigen sei würde, muss demnach auch für andere Tests gelten.</p> <p>Prosigna hat diese Hürde in mindestens zwei hier zu nennenden validen Studien (<sup>7</sup>Dowsett 2013 und <sup>8</sup>Gnant 2013) bestanden - eine große prospektiv randomisierte Studie wäre für N0-Patientinnen mit Prosigna nicht zu rechtfertigen. Die Begründung, weshalb nur RCTs für die Beurteilung des Nutzens zur Geltung kommen können, wird damit ausgehebelt.</p>	<p>Der Stellungnehmer geht offenbar irrig davon aus, dass es für den Nachweis eines Biomarker-Test im Rahmen der gegenständlichen Methode wesentlich darauf ankomme, dass dieser in der Lage sein müsse einen Patientinnengruppe zu identifizieren deren Rezidivrisiko höchstens 5% betrage. Damit ist jedoch lediglich ein Sonderfall der Bewertung der Biomarkerbasierten Tests alleine auf der Grundlage prognostischer Daten berührt. Im Grundsatz ist immer eine vergleichende, prospektive (oder prospektiv-retrospektive), randomisierte Studie erforderlich, da diese auf zusätzliche Annahmen in Bezug auf die Wirksamkeit (und die unerwünschten Wirkungen) der Chemotherapie verzichten kann und im Übrigen die in Bezug auf das Studiendesign anerkanntermaßen erkenntnissicherste Methode darstellt. Zusätzliche Annahmen sind bei Verwendung von prognostischen Studien nötig und führen, wie die Diskussion um die Grenzziehung in Bezug auf Risiken deutlich macht, zu erheblichen Unsicherheiten. Diese sind nur dann nicht zu vermeiden, wenn eine kontrollierte Studie nicht mehr durchgeführt werden könnte, weil die Erwartung des Rezidivrisikos so gering wäre, dass die Durchführung einer Chemotherapie auch im Rahmen einer Studie nicht mehr zu rechtfertigen wäre. Diese Situation ist für den Prosigna-Test nicht erkennbar gegeben.</p> <p>Daher sind kontrollierte, randomisierte Studien hier auch weiter möglich und auch zu fordern. Diese haben zum Ziel unmittelbar den für Patientinnen relevanten Nutzen zu ermitteln. Dieser kann, wie dargestellt, bei prognostischen Studien nur mit zusätzlichen Annahmen insbesondere auch über die Wirkungen der Chemotherapie indirekt erschlossen werden. Das eigentliche Ziel ist, zu ermitteln, welche Patientinnen keinen oder zu geringen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen. Dieser Schluss kann, im Sonderfall sehr geringen Rezidivrisikos, gezogen werden. Ansonsten kann im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie durch einen Biomarker-Test eine</p>	nein

			<p>Patientinnengruppe identifiziert werden, die, ggf. auch trotz höheren Rezidivrisikos, keinen Nutzen aus einer adjuvanten Chemotherapie zieht, weil dieses Risiko durch die Chemotherapie nicht relevant gesenkt werden kann. Um solche Patientinnengruppen zu identifizieren sind kontrollierte Studien, wie die TailorX- oder die MindAct-Studie, erforderlich. Prognostische Studien reichen hier nicht aus. Nur wenn für einen Biomarker-Test solche Ergebnisse bereits vorliegen, kann eine Wiederholung einer solchen Studie ethisch ggf. als problematisch erscheinen (wenn bereits als sicher gelten muss, dass eine bestimmte Gruppe von Patientinnen keinen Nutzen aus einer Therapie zieht, aber die unerwünschten Wirkungen der Therapie zu gewärtigen hätte). Dies ist in Bezug auf den Prosigna-Test jedoch nicht der Fall.</p> <p>Die Publikationen von Dowsett und Gnant wurden im Rapid Report des IQWiG als Konkordanz- bzw. Prognosestudien berücksichtigt.</p>	
22.	<b>Veracyte</b>	<p>Datensicherheit</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>In der Tabelle auf Seite 4 des Positionspapiers ist die <b>Datensicherheit</b> sehr niedrig für ODX als Referenztest und kann daher auch nicht von allen anderen Tests erwartet werden. Datensicherheit, wie hier vorgenommen, ist ein Auswahlkriterium, ähnlich dem von Simon et al. beschrieben und in den vorigen Bewertungen des IQWiG angewendet. Derartige Kriterien waren nach unserer Auffassung in dieser Bewertung nicht gefordert.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es wird darauf hingewiesen, dass für die Aufnahme der Vorgehensweise gemäß OncoType DX die Ergebnisse der TailorX-Studie maßgeblich waren.</p>	nein
23.	<b>Veracyte</b>	<p>TAILORx – Annahmen und Chemotherapie-Wirkungen</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Schwächen von TAILORx sind hinlänglich bekannt und in extenso diskutiert neben allem Respekt gegenüber dieser Studie und Informationen über die Wirkungen der endokrinen Therapie (ET). Diese werden von</li> </ul>	<p>Die Analyse der TailorX-Studie ist ausführlich erfolgt und hat im Ergebnis zur Anerkennung des Nutzens der dort untersuchten Vorgehensweise geführt. Der Stellungnehmer stellt richtig dar (vgl. Anmerkungen zur Nr. 20) ein, dass auch randomisierte Studie Einschränkungen der Aussagekraft unterliegen können.</p>	nein

		<p><sup>9</sup>Dowsett et al. (2019 JCO Comments and controversies) ausführlich erörtert. TAILORx wurde konzipiert, um die Frage der Unterlegenheit der ET (endokrine Behandlung) gegenüber der ET+CT (Chemotherapie) zu beantworten, und ODX wurde verwendet, um Frauen der Gruppe mit Brustkrebs im Frühstadium zuzuordnen - und scheiterte. Ein wichtiger Punkt, der in unserem Zusammenhang von Interesse ist, ist die Tumorgroße der Proben aus dieser Population mit einem Median von weniger als 2 cm, was den Nutzen dieses Tests aus diesen Daten in der Tat in Frage stellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Lerneffekt von TAILORx betrifft mehr Erkenntnisse über Wirkungen der endokrinen Therapie (ET) als die der CT (Chemotherapie) im Stadium der Früherkrankung und adjuvanter Therapien. Dies ist ein anderer Ansatz bezüglich dessen, was der Anspruch für die Entwicklung prognostischer Tests war. Annahmen über die Wirksamkeit von CT zur Prävention von Rezidiven oder Mortalität, Annahmen über den Einfluss von CT auf das Ergebnis zum Zeitpunkt der Diagnose und Annahmen über Nebenwirkungen von CT können mit TAILORx nicht getroffen werden. Diese Fragen könnten nur durch prädiktive Studien belegt werden. Bis jetzt geht es hier um Prognostik, nicht um Prädiktion.</li> </ul>		
24.	<b>Veracyte</b>	<p>Mehrwert und Sichere Zuordnung zur Niedrigsirikogruppe kann mit den bisherigen Standardmethoden erfolgen</p> <p><b>Begründung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Der in diesem Zusammenhang hier in Frage gestellte Mehrwert molekulargenetischer Tests wurde von Anfang an durch mehrere Studien positiv belegt und in zahlreichen Studien nachgewiesen. Auch dies sollte nicht mehr in Frage gestellt werden. Insbesondere Prosigna liefert entsprechend den Anforderungen der St. Gallen Konsensuskonferenz von 2011 und 2017 weitere wichtige Informationen über die einzelnen Subty-</li> </ul>	<p>Ein „Mehrwert“ entsteht nicht schon dadurch, dass eine genauere Prognose möglich erscheint, wenn zusätzlich zu klinischen Kriterien auch Biomarker-Ergebnisse herangezogen werden. Ein Biomarker-Test ist ohnehin überhaupt erst erwägenswert, wenn er solche Zusatzinformationen gibt. Analog entsteht ein „Mehrwert“ auch nicht schon dadurch, wenn eine genauere Prognose möglich erscheint, wenn statt eines bestimmten Biomarker-Tests ein anderer Biomarker-Test herangezogen wird. Die durch den Stellungnehmer zitierten Ergebnisse sind daher nicht einschlägig. Der Nutzen eines Biomarker-Tests kann nur darin liegen, dass die prognostischen Informationen entscheidend so genutzt werden, dass bessere Ergebnisse für Patientinnen resultieren. Der grundsätzliche Weg dies zu zeigen ist eine randomisierte, kontrollierte Studie.</p>	nein

		<p>pen von Tumorgewebe und ist in der Risikoabschätzung von nodal positiven Patientinnen überlegen. Die derzeit rekrutierende RCT „OPTIMA“ wird dies weiter untermauern.</p> <p>Folgende Studien zeigen den Mehrwert von Prosigna:</p> <p>Der Mehrwert wurde in der Vergleichsstudie von Prosigna mit ODX und IHC über CTS hinaus berichtet (<sup>7</sup>Dowsett et al., JCO 2013;31(22):2783-90), nachgewiesen an 1.017 Patientinnenproben. Der Prosigna ROR (Risk of Recurrence) liefert mehr prognostische Informationen bei endokrin therapierten (ET)-Patientinnen mit ER-positivem, nodal negativem Befund als der RS von OncotypeDX, bei besserer Differenzierung von mittleren und höheren Risikogruppen. Für die Gesamtpopulation und jede Untergruppe lagen die zusätzlichen prognostischen Informationen über CTS hinaus für ROR höher als für RS.</p> <p>Ein Mehrwert wurde auch von <sup>10</sup>Sestak et al. berichtet (J Nat. Cancer Inst. 2013;105(19):1504-11), die Prosigna, ODX und IHC4 miteinander verglichen. Prosigna lieferte im späten Nachbeobachtungszeitraum zusätzliche prognostische Gesamtinformationen. Am besten unterschied ROR die Patientinnen nach Niedrig- und Hochrisikogruppen für späte Fernrezidive und stärkste prognostische Informationen in den Jahren 5-10.</p> <p>Erneut über einen Mehrwert hatten <sup>3</sup>Sestak et al JAMA Oncol 2018 berichtet: Prosigna wies die höchste Verbesserungsrate des (klinischen Behandlungsscores) CTS bei nodal negativen Patientinnen sowohl für DR nach 10 Jahren (74,5%) als auch für Spätrezidive (111%) auf. Bei den nodal positiven Patientinnen zeigte Prosigna die höchsten Verbesserungen gegenüber CTS sowohl für DR nach 10 Jahren als auch für Spätrezidive.</p>	<p>Alternativ kann eine Konkordanz zu einem Test gezeigt werden, dessen Nutzen bereits belegt ist oder es kann die Fähigkeit zur Identifikation einer Patientinnengruppe mit so geringem Risiko gezeigt werden, dass eine Chemotherapie nicht mehr in Frage kommt und daher auch keine kontrollierte Studie mehr erforderlich bzw. sinnvoll ist.</p>	
25.	<b>Veracyte</b>	<p>5%-Schwelle für Rezidivrisiko in der Niedrigrisikogruppe</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p><b>Schließlich</b> haben die Daten der einzelnen Tests längst die bestehende Evidenz jeweils für sich bewiesen und gemessen</p>	<p>Die Aussage, vorliegender Evidenz für Tests in genereller, nicht qualifizierter Form kann nicht nachvollzogen werden. Wie in den Tragenden Gründen dargestellt, reicht die Identifikation einer Gruppe von Patientinnen deren Fernrezidivrisiko</p>	nein

		<p>an den Schwellenwerten für das Fernrezdivisiko über inzwischen mehr als 10 Jahre.</p> <p>Die Forderung eines Rezidivrisikos von weniger als 5% für die Niedrigrisikogruppe ist für Prosigna wiederholt nachgewiesen worden, nicht aber für ODX!</p>	<p>10 % unterschreitet nicht aus. Es kann auch nicht nachvollzogen werden, inwiefern und welche Ergebnisse zeigen sollten, dass die Niedrigrisikogruppe für Prosigna einen 5%-Wert unterschreiten sollte.</p>	
26.	<b>Veracyte</b>	<p>Sichere Zuordnung aller Tests zu gleichen Teilen (15%) in die Niedrigrisikogruppe</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Die sichere Zuordnung in die Niedrigrisikogruppe kann nach wie vor mit den bisherigen Standardmethoden der Pathologen erfolgen. Der Hinweis in den Therapieleitlinien, prognostische molekulargenetische Tests nur anzuwenden, wenn mittels der Standardmethoden keine gesicherte Empfehlung ausgesprochen werden kann, wird ansonsten ad absurdum geführt!</p> <p>Jeder Test für sich zeigt, auch in den statistisch relevanten Vergleichsstudien, dass Patientinnen mit der geforderten Sicherheit zuverlässig in die Niedrigrisikogruppe eingeordnet werden können. Selbst nicht vergleichbare Studienkonzepte zeigen gute Übereinstimmungen (Vallon-Christersson, Alvarado) unter Berücksichtigung von divergierenden Cut-offs und fehlenden klinisch-pathologischen Parametern bei ODX. Insbesondere letztere würden die Sicherheit dieses Tests im Sinne der Patientinnensicherheit signifikant verändern (<sup>9</sup>Dowsett et al. 2019 JCO Comments and controversies).</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Aussagen zum Erreichen zuverlässiger Zuordnungen zu Niedrigrisikogruppen unterschiedlicher Tests können nicht nachvollzogen werden.</p>	nein
27.	<b>Veracyte</b>	<p>Entscheidung für nur ein Test</p> <p>Begründung:</p> <p>Mit der Entscheidung, weiterhin nur einem Test, nämlich ODX, die Kostenerstattung zu gewähren, wird die ärztliche Freiheit verwehrt, die erlaubt, nach bestem Wissen und Gewissen, nach dem Stand der Wissenschaft verfügbare Methoden unter Abwägung der Wirtschaftlichkeit für eine bestmögliche Versorgung zu nutzen und den Test zu wählen, der für die individuelle Patientin die meiste Information zur Entscheidung für oder gegen eine adj. Chemotherapie erbringt.</p>	<p>Eine Aufnahme weiterer Vorgehensweisen im Rahmen der bereits verfügbaren Methode setzt voraus, dass diese geeignet sind und ein Nutzenbeleg anerkannt werden kann. Insofern dies nicht der Fall ist, sind Fragen der ärztlichen Therapiefreiheit hier nicht einschlägig. Auch eine vergleichende ökonomische Betrachtung von Tests setzt voraus, dass von einem Nutzen aller verglichenen Tests ausgegangen werden kann. Auch rechtliche Hürden zur Anwendung der Methode gemäß vorliegender Spezifikation können nicht nachvollzogen</p>	nein

		<p>Außerdem basiert diese Entscheidung gemäß der vorgelegten Betrachtungen nicht auf wissenschaftlich korrekter Beurteilung aller vorliegenden Daten.</p> <p>Die Tests werden seit Jahren klinisch nutzbringend angewendet und auch weiterhin eingesetzt. Es kündigt sich bereits an, dass bei Bestehenbleiben der exklusiven Kostenerstattung für nur einen Test die Krankenkassen auf dem Weg der Selektivverträge nun ein Preisdumping eröffnen, welches für die anderen Hersteller nicht durchzuhalten ist. Während für ODX offenbar Regelvorlagen geändert werden, um diesen außereuropäisch und unter hohen monetären Kosten durchführen zu können, bestehen gleichzeitig für die ausführenden Pathologen scheinbar erhebliche rechtliche Lücken.</p>	<p>werden und könnten auch die Aufnahme einer weiteren Spezifikation deren Nutzen nicht anerkannt werden kann nicht begründen.</p>	
28.	Veracyte	<p>Prosigna</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Prosigna wurde auf der Basis einer weltweiten Selektion von brustkrebsrelevanten Genen entwickelt und ist mittels der innovativsten technischen Methode dezentral durchzuführen (11Perou et al, Nature 2000). Diese Entwicklung stellt in zahlreichen Arzneimittelentwicklungen die Basis für unterschiedlichste klinische Studienkonzepte dar, aufgrund derer neue innovative Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden, die sehr viele Patientinnenleben verlängern oder sogar zu retten vermögen.</p> <p>Es ist kaum möglich festzustellen, dass die erhobenen Daten zur Validität dieses innovativen molekular-genetischen Tests in Deutschland nicht anerkannt werden sollen und plädieren für die Aufnahme von Prosigna in die geregelte Kostenerstattung aufgrund gegebenen Evidenzlevel 1B.</p>	<p>Informationen zum Verfahren der Entwicklung und technischen Durchführung von Tests sind für sich genommen kein ausreichender Grund zur Aufnahme einer Vorgehensweise in die Spezifikation der Methode. Die Nutzung von Testverfahren in der Arzneimittelentwicklung ist nicht einschlägig.</p>	nein
29.	Veracyte	<p>Leitlinien über die Grenzen</p> <p><b>Begründung:</b></p>	<p>Die Entscheidungsfindung anderer Gesundheitssysteme ist kein maßgebliches Kriterium. Ergänzend sei angemerkt, dass diese offenbar auch untereinander heterogen ausfallen.</p>	nein

	<p>Heute bietet die Unterscheidung von Brustkrebs-Subtypen auf der Grundlage molekularer Merkmale prognostische und prä-diktive Informationen, die eine genauere Steuerung der Behandlungsempfehlungen ermöglichen.</p> <p>Die jüngste NICE-Leitlinie zu Tumor-Profiling-Tests zur Orientierung für Entscheidungen über adjuvante Chemotherapien bei Brustkrebs im Frühstadium empfiehlt die Verwendung von Prosigna sowie von zwei weiteren Tests als klinische und kostengünstige Option für nodal negative Patientinnen mit HR+/HER2-Tumoren mit mittlerem Risiko eines Fernrezidivs gemäß dem Nottingham Prognostic Index oder dem PRE-DICT-Algorithmus. Nach unserem Wissen ist dies die erste Analyse zu Klinik und Kosteneffizienz von multiplen prognostischen Signaturen für Brustkrebs, bei der die nodal negative Patientinnenpopulation nach klinisch-pathologischen Faktoren getrennt wurde. Die Ergebnisse dieser Analyse belegen nachdrücklich die verbesserte Genauigkeit der Risikovorhersage durch Prosigna. Tabelle 124 in dem auf der NICE-Website verfügbaren NICE-Diagnostic Assessment Report zeigt deutlich eine Verbesserung der Risikostratifizierung durch Prosigna in diesem wichtigen Patientinnen-Subset.</p> <p>Nach den überzeugenden Daten, die in den verschiedenen Studien der DBCG erhoben wurden, ist Prosigna der einzige Test, der in Dänemark von den Leitlinien empfohlen und auch erstattet wird.</p> <p>In den ASCO-Leitlinien werden das Evidenzniveau und damit die Empfehlungsstärke für Prosigna und ODX auf gleichem Niveau bewertet. <i>Siehe Tabelle unten.</i></p>		
--	---	--	--

			<b>ASCO</b>	<b>ESMO</b>	<b>St. Gallen</b>	
		Oncotype Dx	LN- <small>(using TAILORx cut-offs)</small>	LN-/LN+	LN-/LN+	
		Prosigna	LN-	LN-/LN+	LN-/LN+	
		EndoPredict	LN-	LN-/LN+	LN-/LN+	
		Mammaprint	LN- /LN+ <small>(if high clinical risk)</small>	LN-/LN+	LN-/LN+	

**Position A: Hinweise zum Beschlussentwurf**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
30.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Position GKV-SV Beschlussentwurf „Variante I: [...]“</b></p> <p><b>I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert.“</b></p> <p>Der vorliegende Beschlussentwurf ist unserer Einschätzung nach nicht beschlussfähig.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Voranzustellen ist, dass der von der GKV-SV vorgelegte Beschlussentwurf gemäß der „Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertrags-</p>	Die Beschlussfähigkeit des GKV-seitigen Nichtänderungsbeschlusses steht schon deshalb nicht in Frage, da die Methode bereits in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wurde und der gegenwärtige Beschluss dies nicht tangiert sondern lediglich die Spezifizierung gemäß § 2 Nr. 30 der Anlage I der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung betrifft	nein

	<p>ärztlichen Versorgung und im Krankenhaus (Methodenbewertungsverfahrensverordnung – MBVerfV)“ vom 23. Juni 2020 (in Kraft seit 27. Juni 2020) unserer Einschätzung nach nicht beschlussfähig ist. Der Beschlussentwurf „ I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert“ entspricht keinem der drei in der Verordnung vorgesehenen Beschlussmöglichkeiten.</p> <p>Im Bundesgesetzblatt Jahrgang 2020 Teil I Nr. 29, ausgegeben zu Bonn am 26. Juni 2020 wurde die „Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung und im Krankenhaus (Methodenbewertungsverfahrensverordnung – MBVerfV)“ verkündet.</p> <p>Gemäß § 7 (2) kann der G-BA nur Folgendes beschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen,</li> <li>• die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,</li> <li>• die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.</li> </ul> <p>Obwohl es für uns unklar ist, ob der Beschlussentwurf damit auch nicht stellungnahmefähig ist, nehmen wir im Folgenden dennoch nach kritischer Diskussion zu dem Beschlussentwurf Stellung.</p>		
--	--	--	--

31.	EbM	<p><b>Eigenes Verständnis des Beschlussentwurfs</b></p> <p>Die GKV will weiterhin allein Oncotype DX® erstatten. Weil RCTs zu den anderen Biomarkern fehlen und die Konkordanz der anderen Biomarker zum RCT-geprüften Biomarker nur mäßig ist, sei mit den anderen Biomarkern eine möglicherweise schlechtere Versorgung zu befürchten.</p> <p><b>Zustimmung zum Beschlussentwurf des GKV-SV</b></p> <p>Das EbM Netzwerk empfiehlt der Position GKV-SV (Anlage 1) zu folgen. In Anlage 3 werden die Tragenden Gründe für die Position des GKV-SV für eine Nichtänderung der Richtlinie umfassend und nachvollziehbar dargelegt. Die Ausführungen stützen sich auf das methodische Verfahren im Sinne der Evidenzbasierten Medizin.</p>	Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen.	
-----	-----	---	--	--

**Position A: Hinweise zu den Tragenden Gründen**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
32.	Agendia	<p><b>3. In 2.1 „Hintergrund“ wird ausgeführt:</b></p> <p><b>“Da der Nutznachweis unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX® auf prospektiv erhobenen Ergebnissen einer randomisiert-kontrollierten Studie beruhte, jedoch zu den anderen Testverfahren, die ebenfalls Gegenstand des Antrags auf Bewertung der biomarkerbasierten Tests waren, keine Studien vergleichbarer Evidenzstufe vorlagen, sah der G-BA hier eine eingehendere Prüfung der Evidenzlage als erforderlich an.“</b></p> <p><b>Wir würden gern den folgenden Satz hinzufügen:</b></p> <p><b><i>“Im Mai 2020 wurden neue Daten der prospektiven randomisierten kontrollierten MINDACT-Studie beim ASCO Kongress vorgestellt, die in den kommenden Monaten</i></b></p>	Wie in den Anmerkungen zu Nr. 4 und Nr.5 dargestellt, können die MindAct-Studienergebnisse wenn diese vollpubliziert vorliegen geprüft werden. Dieser Sachverhalt wird in den Tragenden Gründen dargestellt. Die Stellungnahmen sind auch Gegenstand der Beschlussunterlagen, sodass die Ankündigung des Stellungnehmers ersichtlich ist.	nein

		<p><b>publiziert werden. Diese Daten belegen ein vergleichbares Evidenzniveau zu Oncotype DX für MammaPrint.“</b></p> <p>An dieser Stelle wird ausgeführt, dass es keine dem Oncotype DX vergleichbare Evidenz anderer Testverfahren gibt. Daher möchten wir an dieser Stelle auf die prospektiv-randomisierte kontrollierte MINDACT-Studie verweisen, deren neue Resultate wir unter 1. ausführen.</p>		
33.	Agendia	<p><b>4. In 2.2 Ergebnisse aus randomisierten Studien wird ausgeführt:</b></p> <p>„Es werden wesentlich die Ergebnisse, die bereits im dem vorangegangenen IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung (D14-01 bzw. D18-01 Addendum) ausführlicher berichtet wurden, kurz dargestellt bzw. auf diesen Bericht verwiesen, sofern ansonsten keine neuen Erkenntnisse aus randomisierten Studien identifiziert wurden.“</p> <p><b>Wir möchten an dieser Stelle betonen, dass Langzeitdaten der MINDACT Studie vorliegen.</b></p> <p>Wir möchten aus Anlass dieser Ausführungen darauf hinweisen, dass Langzeitdaten der MINDACT-Studie vorliegen, deren Publikation in den kommenden Monaten erwartet wird. Die Resultate sind unter 1. erläutert.</p>	Wie in den Anmerkungen zu Nr. 4 und Nr.5 dargestellt, können die MindAct-Studienergebnisse wenn diese vollpubliziert vorliegen in Übereinstimmung mit der Verpflichtung des G-BA seine Richtlinien im Hinblick auf den aktuellen medizinischen Erkenntnisstand ggf. jeweils zu prüfen berücksichtigt werden.	nein
34.	Agendia	<p><b>5. Es gibt relevante Daten zu MammaPrint aus einer prognostischen Studie, die im Beschlussentwurf keine Erwähnung finden.</b></p> <p>Daten mit 10 Jahren Nachbeobachtungszeit einer prospektiv untersuchten Gruppe von Patientinnen, die MammaPrint erhalten hatten, ergab die microarRAY-prognOSTics-in-breast-cancER (RASTER) Studie.</p> <p>Die Studie zeigte kürzlich, dass MammaPrint mehr Niedrigrisiko-Patientinnen identifizieren konnte, als die Risikostratifizierung auf Basis klinisch-pathologischer Faktoren allein und damit möglicherweise den Einsatz der Chemotherapie reduzieren kann, ohne das Überleben zu beeinträchtigen (Druker et al., 2013).</p>	Die Angaben zur der zitierten Studie beziehen sich lediglich auf Fernrezidive. Maßgeblich sind alle Rezidive (bzw. das krankheitsfreie Überleben), wie in den Tragenden Gründen dargestellt. Es kann insbesondere auch nicht ausgeschlossen werden, dass die adjuvante Chemotherapie auch auf das Auftreten dieser Rezidive wirkt, auch wenn die Chemotherapie ihrer Intention nach primär auf das Auftreten von Fernrezidiven abzielt. Die Ergebnisse werden zudem hier nur in Form eines (Konferenz-)Abstracts dargestellt. Eine Vollpublikation wird nicht angegeben.	nein

		<p>Jetzt, da Resultat mit 10 Jahren Nachbeobachtungszeit zur Verfügung stehen, zeigt die RASTER-Studie, dass MammaPrint Niedrig-Risiko-Patientinnen eine exzellente Überlebensrate (Distant Relapse Free Interval or DRFI) von 93,7% nach 10 Jahren haben (Vliek et al., 2017). In einer Teilauswertung von MammaPrint Niedrig-Risiko-Patientinnen (n=177), lag die 10-Jahres DRFI bei 96,4%. Dies deutet darauf hin, dass nicht die Chemotherapie die Überlebensrate von mehr als 90% verursacht, sondern vielmehr bestimmte Patientinnen eine niedrige Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Fernrezidivs haben. Die Daten belegen somit, dass MammaPrint diese Patientinnen identifizieren kann.</p>		
35.	Agendia	<p><b>6. Eine neue Konkordanz-Studie zeigt, dass die Bestimmung des Risikos mit MammaPrint geringfügig besser als mit Oncotype DX ist.</b></p> <p>Zusammenfassend wird formuliert: „Für keinen der auf eine Konkordanz mit dem Oncotype DX geprüften biomarkerbasierten Tests ließ sich eine hinreichend hohe Übereinstimmung bei der Zuordnung der Getesteten zeigen. Erreicht wurden Werte zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint).“ (S. 81). 74 % (MammaPrint).“ (S. 81). Zudem wird formuliert: „Der Oncotype DX als Referenztest wurde in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. Nur in diesem Fall ließe sich auf diesem Weg die Nutzensaussage zum Oncotype DX auf weitere Tests übertragen, da der Nutzen für den Oncotype DX in der Nutzenbewertung des IQWiG (D18-01) auf Basis dieser Studie festgestellt wurde.“ Die Ergebnisse der Konkordanzstudien werden auch mit den Ergebnissen aus den Prognosestudien im Hinblick auf die Unsicherheiten bei der Zuordnung zu einer „Niedrigrisikogruppe“ in Zusammenhang gebracht (S. xii)“</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie Ibraheem et al. 2020 (vgl. Anmerkungen zu Nr. 4) zeigen nicht die notwendige, hohe Konkordanz zwischen den Ergebnissen die durch den Biomarker-Test OncoType und denjenigen die durch den Biomarker-Test MammaPrint erzielt werden, da es sich nicht um eine Konkordanzstudie (mehrere Biomarker werden bei denselben Patientinnen angewandt und die Ergebnisse jeweils verglichen) handelt, sondern um eine vergleichende, prognostische Studie.</p>	nein

		<p>Eine im Jahr 2020 publizierte Studie, deren Methodik und Resultate unter 2. erläutert ist, ergab neue Resultate zur Konkordanz von MammaPrint und Oncotype DX auch auf Basis von Konkordanzstufen mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie und zeigte einen geringfügig besseren prognostischen Wert von MammaPrint.</p>		
36.	Agendia	<p><b>7. Klinische Prognostik erlaubt nicht immer eine klare Aussage. Daher können biomarkerbasierte Tests einen Unterschied machen.</b></p> <p><b>In 2.3 wird ausgeführt: „Zunächst ist besonders auch im Hinblick auf die vorliegenden Prognosestudien zu bedenken, dass der Einsatz eines biomarkerbasierten Tests nur dann sinnvoll ist, wenn die Ergebnisse routinemäßig ohnehin erhobener prognostischer Merkmale (u. a. Differenzierungsgrad der Tumorzellen, Ki67-Wert, Tumorgroße, Alter, Menopausalstatus) keine klare Empfehlung ermöglichen1.“</b></p> <p>Die klinische Beurteilung betrifft außerhalb des Tumors liegende Charakteristika, wie die Tumorgroße und die Beteiligung von Lymphknoten. Mit der Entwicklung neuer Technologien ist jetzt auch die Bestimmung von Charakteristika im Tumor, wie beispielsweise Genexpressionsmuster, möglich.</p> <p>Frühe Studien von Gevensleben et al. (2010), die in Deutschland durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass klinische prognostische Faktoren nicht in allen Fällen Gewissheit und eine sichere Empfehlung ermöglichen. Daher sind molekulare Tests wichtig.</p> <p>Die Mehrzahl der Patientinnen der Studie (n=123) waren gemäß der St. Gallen Kriterien mit intermediärem Risiko eingestuft. Von diesen Patientinnen wurden 43% (53/123) auf Basis von MammaPrint mit schlechter Prognose reklassifiziert, während 57% (70/123) eine gute Prognose hatten. Zwei der 10 Patientinnen, die auf Basis der St. Gallen Kriterien als Hochrisiko-Patientinnen klassifiziert waren, hatten mit MammaPrint eine gute Prognose. Darüber hinaus hatte eine</p>	<p>Dass durch Biomarker-Testergebnisse zusätzliche Informationen gewonnen werden können, ist die grundlegende Voraussetzung, um solche Tests überhaupt in Erwägung zu ziehen. Eine Verbesserung der Prognose ist jedoch noch kein Beleg für eine Verbesserung der Therapieentscheidungen und daraus resultierender Verbesserungen der Therapieergebnisse. Die angegebenen Ergebnisse zu Abweichungen zwischen (auch) auf einem Biomarker-Test basierenden gegenüber den (nur) auf klinischen Kriterien beruhenden Therapieempfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie zeigen, dass vergleichende Studien hier sinnvoll und erforderlich sind (z. B. die MindAct-Studie).</p>	nein

		<p>nach St. Gallen Niedrigrisiko-Patientin eine Hochrisiko-Gen-signatur. Der Vergleich der MammaPrint-Resultate mit der Risikoklassifizierung nach Adjuvant!Online zeigte Abwei-chungen bei 57 von 140 (41%) der Patientinnen. 45 Patien-tinnen (47%) in der Hochrisiko-Gruppe nach Adjuvant!Online (n=95) hatten eine gute Prognose mit MammaPrint, während 12 Patientinnen (27%) in der Niedrigrisiko-Gruppe nach Ad-juvant!Online (n=45) hatten mit MammaPrint einer schlech-teren Prognose (Gevensleben et al., 2010). Die 70 Gen-Sig-natur von MammaPrint wurde retrospektiv als prognosti-sches Werkzeug validiert und die Resultate zeigen, dass Brustkrebspatientinnen in frühen Stadien in Kombination mit dem klinischen Risikoprofil stratifiziert werden können. MammaPrint stellt ein wertvolles Werkzeug dar, um präziser Patientinnen identifizieren zu können, denen eine adjuvante Chemotherapie und die damit verbundenen toxischen Ne-benwirkungen erspart werden können</p> <p>(Gevensleben et al., 2010).</p> <p>Darüber hinaus stellten Kunz und Kollegen in einer anderen Publikation bereits im Jahr 2011 fest, dass die Genexpressi-onsanalyse im Vergleich zu konventionellen klinisch-patholo-gischen Kriterien präzisere Informationen über das Risiko ei-nes Rezidivs liefert und daher zusätzliche Informationen für den zukünftigen klinischen Alltag bietet (Kunz, 2011).</p>		
37.	Agendia	<p><b>8. Es wird ausgeführt „Für Patientinnen mit Lymphkno-tenbeteiligung, die nicht Gegenstand der geltenden Spe-zifizierung sind, gilt, dass hier</b></p> <p><b>(erkrankungsbedingt) in der Regel noch von erheblich höheren Rezidivrisiken ausgegangen werden muss, so-dass die Erkenntnislage hier umso weniger ausreicht und Ergebnisse kontrollierter Studien erforderlich sind.“</b></p> <p><b>Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass es weitere Daten zum Einsatz von MammaPrint bei Patien-tinnen mit Lymphknotenbefall aus der MINDACT Studie gibt.</b></p>	Wie in den Anmerkungen zu Nr. 4 und Nr.5 dargestellt, können die MindAct-Studiener-ggebnisse wenn diese vollpubliziert vorliegen und in Übereinstimmung mit der Verpflich-tung des G-BA seine Richtlinien im Hinblick auf den aktuellen medizinischen Erkenntnis-stand ggf. jeweils zu prüfen, berücksichtigt werden. Dabei können auch Ergebnisse der MindAct-Studie zu Patientinnen mit Lymph-knotenbeteiligung berücksichtigt werden, die bisher nicht Gegenstand der Spezifikation	nein

		<p>Wie im 4. Abschnitt von 1. erläutert, umfasste die Population der MINDACT-Studie eine große Anzahl an Patientinnen mit Lymphknoten-beteiligung. Die Population von TAILORx enthielt keine Patientinnen mit positiven Lymphknoten, womit es nachvollziehbar ist, dass der Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode zunächst nur für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall bestätigt wurde. Jedoch sollten auch diese Patientinnen nicht einer Chemotherapie ausgesetzt werden, wenn keine medizinische Notwendigkeit besteht.</p> <p>Wie in 1. Abbildung 1 erläutert, liegt ein Befall von Lymphknoten vor allem bei Patientinnen mit klinischem hohem Risiko vor. Diese Patientinnen würden üblicherweise einer Chemotherapie ausgesetzt mit allen dazugehörigen Kosten und Belastungen für die Patientin. Die Resultate der MINDACT-Studie zeigen, dass die Hälfte der Patientinnen nach Testung keine Chemotherapie benötigt. Konkret lag die Differenz des fernrezidivfreien Überlebens bei Patientinnen mit Lymphknoten-beteiligung nach 5 Jahren mit versus ohne adjuvante Chemotherapie bei 0,1% (96,3% (95% Konfidenzintervall 93,5-97,8%) minus 96,2% (95% Konfidenzintervall 93,5-97,8%) und nach 8 Jahren bei 1,6% (91,8% (95% Konfidenzintervall 88,1-94,4%) minus 90,2% (95% Konfidenzintervall 86,3-93,0%)). Diese Daten werden zur Verfügung stehen, sobald die Resultate der Langzeitdaten der MINDACT-Studie in den nächsten Monaten publiziert sein werden.</p> <p>An dieser Stelle möchten wir auch auf die Leitlinie der European Group on Tumor Markers (EGTM) aus dem Jahr 2017 hinweisen, in der MammaPrint für die Prognose und Unterstützung bei der Entscheidungsfindung bei Patientinnen mit ER+/HER2-negativem, Lymphknoten-negativem und Lymphknoten-positivem (1-3 Lymphknoten) Brustkrebs empfohlen wird (Duffy et al., 2020).</p>	<p>der Methode in der Richtlinie zu Methoden der vertragsärztlichen Versorgung sind.</p>	
38.	Agendia	<b>9. Auf Seite 8/9 des Beschlussentwurfs wird angeführt:</b>	Die Erwähnung der zitierten Leitlinienformulierung in den Tragenden Gründen erfolgte,	nein

		<p><b>„Grundsätzlich kann bei diagnostischen Verfahren in Erwägung gezogen werden, mehrere Verfahren in demselben Fall anzuwenden. Dies wird auch in Bezug auf die hier gegenständlichen Verfahren diskutiert und hat, in der aktuellen S3-Leitlinie zu Brustkrebs zur Empfehlung geführt lediglich einen Test anzuwenden.“</b></p> <p>Agendia begrüßt, dass der GKV-SV die Empfehlung für Genexpressionstests der deutschen Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ in seiner Bewertung berücksichtigt.</p>	<p>um auf das ggf. auftretende Problem hinzuweisen, dass trotz Leitlinienempfehlungen in der Versorgung (die ja nicht verbindlich sind) die Anwendung mehrerer Test erfolgen könnte, mit den in den Tragenden Gründen dargestellten problematischen Folgen.</p>	
39.	Agendia	<p><b>10. In der Schlussfolgerung wird ausgeführt: „Weder auf der Grundlage neuerer Ergebnisse aus randomisierten Studien, noch auf der Grundlage heterogener und insgesamt nicht ausreichender Ergebnisse aus prognostischen Studien, noch aufgrund wesentlicher Übereinstimmung von Ergebnissen anderer Testvarianten mit der bereits verfügbaren Vorgehensweise, die ebenfalls nicht festgestellt werden kann, ist eine Änderung oder Erweiterung der geltenden Beschlusslage zur gegenständlichen Methode angemessen oder geboten.“</b></p> <p>Die Schussfolgerung basiert im Kern auf der Annahme, dass weder neue Ergebnisse aus randomisierten Studien noch ausreichend Resultate zur Konkordanz zur Verfügung stehen.</p> <p>Wie in 1. und 2. im Detail ausgeführt, stehen für MammaPrint neue Resultate aus dem Jahr 2020 einerseits aus der randomisierten MINDACT-Studie und andererseits aus einer Studie zur Konkordanz der Tests zur Verfügung.</p> <p>Die Langzeit-Daten der MINDACT-Studie bestätigen auch bei einem Follow-up von im Median 8,7 Jahren, dass 46% der Patientinnen mit gemäß klinischen Parametern hohem Risiko auf Basis des genomischen Risikos sicher auf eine Chemotherapie verzichten können.</p> <p>Der prognostische Wert von MammaPrint erweist sich als ebenso gut wie der von Oncotype DX. Damit können Ärzte</p>	<p>Wie in den Anmerkungen zu Nr. 4 und Nr.5 dargestellt, können die MindAct-Studienergebnisse wenn diese vollpubliziert vorliegen in Übereinstimmung mit Verpflichtung des G-BA seine Richtlinien im Hinblick auf den aktuellen medizinischen Erkenntnisstand ggf. jeweils zu prüfen berücksichtigt werden.</p>	nein

		<p>und Patientinnen bei Betrachtung der klinisch-pathologischen und genomischen Risiken eine auf soliderer Basis fundierte Entscheidung treffen.</p> <p>Oncotype DX wird primär für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall erstattet, obwohl MammaPrint auch bei Patientinnen mit Befall von bis zu drei Lymphknoten zum Einsatz kommen kann. Darüber hinaus wurde MammaPrint in der MINDACT-Studie in einer Patientinnenpopulation mit 100% klinisch hohem Risiko untersucht. Die guten Resultate in dieser Population geben Sicherheit bei der weiteren Entscheidung zur Therapie. Nach ca. 9 Jahren Nachbeobachtungszeit bestätigte die MINDACT-Studie, dass bei einem niedrigen genomischen Risiko gemäß MammaPrint 46% der Patientinnen eine Chemotherapie erspart bleiben kann. Im 5-Jahres Follow-up von 90% der Patientinnen zeigte sich bei der aktuell zur Verfügung stehenden Auswertung zwischen Patientinnen, die mit bzw. ohne adjuvante Chemotherapie behandelt wurden, bezüglich fernrezidivfreiem Überleben ein Unterschied von 0,9% im Vergleich zu 1,5% bei einer früheren Auswertung.</p> <p>Die Prognosefähigkeit klinisch-pathologischer Risikoprofile allein ist begrenzt. Daher ist es wichtig, zusätzliche Informationen durch die genomische Testung zu gewinnen, und diese Tests auch für die Unterstützung der Entscheidung durch Ärzte und Patientinnen bei Patientinnen mit klinisch hohem Risiko zur Verfügung zu stellen, die am besten in der MINDACT-Studie untersucht wurden.</p>		
40.	Agendia	<p><b>11. in „2.4. Schlussfolgerungen wird ausgeführt: „Der ggf. vorliegenden Notwendigkeit der Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ist ebenfalls durch dessen grundsätzliche Verfügbarkeit im Rahmen der bereits beschlossenen Spezifikation Rechnung getragen“ [...]</b></p> <p><b>Eine Aussetzung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 Verfo ist nicht erforderlich, da die Methode gemäß der aktuellen Spezifikation bereits zur Verfügung steht.“</b></p>	Die Methode ist gemäß der in der Richtlinie formulierten Spezifikation verfügbar. Ergänzend sei angemerkt, dass auch ggf. angenommene Probleme der Verfügbarkeit der Methode in Form einer bestimmten Spezifikation die Aufnahme einer weiteren Spezifikation, deren Nutzen noch nicht als belegt anzusehen ist, alleine nicht zu begründen vermag.	nein

	<p>Bezüglich des Zugangs und der Verfügbarkeit der Methode, welche maßgeblich auf der Benutzung eines Medizinprodukts beruht, merkt Agendia folgendes an:</p> <p>Aktuell ist die Leistungserbringung der Methode im Rahmen des deutschen Erstattungssystem, also für die Mehrheit der Patientinnen in Deutschland, nur unter Nutzung des Tests Oncotype DX möglich. Dieser Test hält aber weder eine CE Zertifizierung gemäß der IVD</p> <p>Richtlinie (98/79/EC) noch gemäß der Verordnung (EU) 2017/746 Dieses Produkt, das seine Leistung nicht durch das CE-zertifizierte Transportkit, sondern durch einen Labor-test, inklusive Datenverarbeitung und -auswertung in den USA erbringt, ist daher noch nicht im Europäischen Wirtschaftsraum in Verkehr gebracht worden oder steht ausschließlich als LDT (Laboratory developed test) zur Verfügung und entzieht sich damit den europäischen und deutschen regulatorischen, qualitäts- und datenschutzrechtlichen Standards und Kontrollen.</p> <p>Insbesondere im Hinblick auf den kürzlich erfolgten Rückzug des EU-US-Datenschutzschilds (EU-US Privacy Shield) zum Schutz personenbezogener Daten, die aus einem Mitgliedstaat der Europäischen Union in die USA übermittelt werden, muss anerkannt werden, dass die Methode mit der Technologie derzeit nicht in qualitätsgesicherter Weise verfügbar ist.</p> <p>Agendia hat aktuell in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der deutschen Pathologen ein NGS (Next-Generation-Sequencing)-Labor eingerichtet, damit die Proben lokal analysiert werden können</p> <p>(PathoNext in Leipzig). In diesem Labor werden alle deutschen Proben verarbeitet und analysiert.</p> <p>Durch die lokale Analyse der Proben wird sichergestellt, dass der Datenschutz eingehalten wird. Alle mit der Technologie assoziierten Datenverarbeitungsprozesse werden hierbei auf in der EU gehosteten Servern durchgeführt und es</p>		
--	---	--	--

		<p>erfolgt kein Datentransfer in Drittländer außerhalb der EU, der Prozess ist somit DSGVO-konform.</p> <p>Zudem ist eine lokale Testdurchführung widerstandsfähiger gegen internationale Lieferprobleme und garantiert den raschen Zugang zur Methode für deutsche Patientinnen. Darüber hinaus wird hierdurch die Bearbeitungszeit möglichst kurzgehalten, was Patientinnen in einer schwierigen Zeit unterstützt.</p> <p>Sollte also MammaPrint nicht unter die Regelungen der MVV-RL Nummer 30 aufgenommen werden, kann Agendia nicht zustimmen, dass die Methode qualitätsgesichert und konform der DSGVO für deutsche Patientinnen zur Verfügung steht.</p>		
41.	Agendia	<p><b>12. Darüber hinaus wird in 2.4 Schlussfolgerungen ausgeführt:</b></p> <p><b>[...] Der ggf. vorliegenden Notwendigkeit der Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ist ebenfalls durch dessen grundsätzliche Verfügbarkeit im Rahmen der bereits beschlossenen Spezifikation Rechnung getragen.</b></p> <p>Auch wenn Agendia dieser Schlussfolgerung, wie vorangegangen im Einzelnen begründet, nicht zustimmen kann, wird begrüßt, dass der Beschlussentwurf den Fortbestand der Regelungen in der ASV und in den §140a-Verträgen weiter unterstützt und die Anwendung von MammaPrint und weiteren Technologien für die intermediäre Risikogruppe mit 0-3 befallenen Lymphknoten, für die der Genexpressionstest als Entscheidungshilfe notwendig sein kann, unberührt lässt und die Regelungen der MVV-RL Nummer 30 § 3 Abs. 3 weiterhin die rechtlichen Voraussetzungen für einen zulässigen Einsatz biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ermöglicht.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	nein
42.	Agendia	<p><b>13. „2.4 Schlussfolgerungen [...] Eine Aussetzung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO ist nicht erforderlich, da</b></p>	Es wird darauf hingewiesen, dass die Bewertung der Methode bereits erfolgt ist und diese in die Richtlinie Methoden Vertragsärztliche	nein

		<p><b>die Methode gemäß der aktuellen Spezifikation bereits zur Verfügung steht.“</b></p> <p>Vgl. Begründung zur Verfügbarkeit im deutschen Gesundheitssystem unter 11.</p> <p>Agendia schlägt somit vor, dass, sofern keine Technologie anerkannt werden kann, dass das Verfahren weiterhin ausgesetzt wird, bis die vollständigen Daten der MINDACT Studie vorliegen.</p> <p>Des Weiteren schlägt Agendia vor, dass die das Verfahren für die Patientinnen mit positivem Lymphknotenbefall (bis zu 3 Lymphknoten) und unklarer Entscheidungsfindung hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie weiterhin ausgesetzt wird, da zum einen neuere Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können (Langzeitdaten der MINDACT Studie initial vorgestellt auf dem ASCO Kongress) und auch diese Patientinnen ein Recht auf die Verfügbarkeit der Methode haben sollten.</p>	<p>Versorgung aufgenommen wurde. Die Beratung der Methode ist daher gegenwärtig nicht ausgesetzt, sondern es wird über die Formulierung ggf. veränderter oder erweiterter Spezifikationen beraten, wozu Beschlussentwürfe vorgelegt wurden. Zur Würdigung der Ergebnisse der MindAct-Studie s. Anmerkungen u. a. zu den Nr. 4, 5 und 36.</p>	
43.	DGGG	<p>Der GKV-SV befürwortet eine Nicht-Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):</p> <p>In den Tragenden Gründen schlussfolgert der GKV-SV unter Berücksichtigung der Ergebnisse des IQWiG (Rapid Report D19-01, Vers. 1.1) und der Bewertung des G-BA, dass Änderung oder Erweiterung der geltenden Beschlusslage zur gegenständlichen Methode weder angemessen oder geboten sei.</p> <p>Dier Beschlussentwurf des GKV-SV bezieht sich Rapid Report D19-1 des IQWiG mit folgendem Fazit:</p> <p>Prognosestudien zeigen sowohl für das Risiko eines Fernrezidivs als auch für die Gesamtmortalität der endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen vergleichbare Resultate der untersuchten Genexpressions-signaturen. Das IQWiG spricht allerdings kritisch an, dass die Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Niedrigrisikogruppen je nach Studie und Biomarker schwankt. Weiterhin</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Für die Bewertung der Biomarker-Tests ist hier nicht die möglichst genaue Prognose des Rezidivrisikos unter lediglich endokriner Therapie das Entscheidende. Entscheidend ist vielmehr, dass eine Gruppe von Patientinnen identifiziert werden kann, die nicht genügend von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren kann, angesichts der unerwünschten Wirkungen dieser Therapie. Rein prognostische Ergebnisse sind dafür nur geeignet, wenn das Risiko unter endokriner Therapie so gering ist, dass eine kontrollierte Studie nicht mehr sinnvoll wäre, wie in den Tragenden Gründen dargestellt. Darüber hinaus sind kontrollierte, randomisierte Studien ausschlaggebend. Diese haben haben zum Ziel unmittelbar den für Patientinnen relevanten</p>	nein

	<p>wird die Konkordanz zwischen Oncotype DX und den übrigen untersuchten kritisch beleuchtet.</p> <p><b>Aus den genannten Gründen sollte unter den oben ausgeführten Bedingungen ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden können, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Wir widersprechen daher dem Beschlussentwurf Variante 1 des GKV-SV und sehen die Gefahr, dass Mammakarzinompatientinnen in Deutschland durch eine solche „Biomarkermonokultur“ beeinträchtigt werden können.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass die Prognose der Patientinnen mit einem frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter rein endokriner Therapie möglichst genau abgeschätzt werden kann. Das IQWiG konzediert, dass das Gesamtüberleben sowie das Risiko, eine Fernmetastase zu erleiden, zwischen Oncotype DX und den In retrospektiven Analysen der prospektiven Studien untersuchten Biomarkern vergleichbar ist.</p> <p>Tatsächlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurden Leitlinien für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert (Andre et al. 2019; Harris et al. 2016; Krop et al. 2017).</p> <p>Der Stellenwert von Multigentests wird auch in der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms bestätigt (Leitlinienprogramm Onkologie 2018). Hier wird explizit aufgeführt, dass ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden kann, wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven</p>	<p>Nutzen zu ermitteln. Dieser kann bei prognostischen Studien nur mit zusätzlichen Annahmen insbesondere auch über die Wirkungen der Chemotherapie indirekt erschlossen werden. Das eigentlich Ziel ist, zu ermitteln, welche Patientinnen keinen oder zu geringen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen. Wie u. a. die TailorX-Studie gezeigt hat, kann aber durch einen Biomarker-Test auch eine Gruppe identifiziert werden, die, trotz höheren (jedenfalls nicht sehr geringen) Rezidivrisikos, keinen Nutzen aus einer adjuvanten Chemotherapie zieht, weil dieses Risiko durch die Chemotherapie nicht relevant gesenkt werden kann. Um solche Patientinnengruppen zu identifizieren sind kontrollierte Studien, wie die TailorX- oder die MindAct-Studie, erforderlich. Prognostische Studien reichen hier nicht aus. Im Übrigen wären, wäre das Ziel des Einsatzes der Biomarker-Test hier immer nur die Identifikation einer Niedrigrisikogruppe im Hinblick auf das Rezidivrisiko, kontrollierte, randomisierte Studien wie die vorliegenden tatsächlich auch nicht sinnvoll gewesen</p> <p>Die Empfehlungen von Leitlinien haben bei einer durchgeführten Nutzenbewertung keinen verbindlichen Charakter.</p> <p>Dass in multivariaten Analysen durch Biomarker-Testergebnisse zusätzliche Informationen gewonnen werden können, ist die grundlegende Voraussetzungen solche Tests überhaupt in Erwägung zu ziehen. Eine Verbesserung der Prognose ist jedoch noch kein</p>	
--	--	---	--

		<p>Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben:</p> <p>Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentsts multivariat unabhängige zusätzliche Informationen erzielt werden und so die Risikoeinschätzung in unklaren Fällen verbessert werden kann (Buus et al. 2016; Dubsy et al. 2013; Filipits et al. 2011; Gnant et al. 2014; Lænkholm et al. 2018; Sestak et al. 2018). In diesem Zusammenhang ist es von Relevanz, dass <i>in praxi</i> nur bei weniger als 20% HR-positiver, HER2-negativer Patientinnen ein Multigentest für die Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie erforderlich war (Almstedt et al. 2020). Der prognostische Wert von Multigentests konnte aktuell auch in großen populationsbasierten Kohorten nachgewiesen werden (Lænkholm et al. 2018; Vallon-Christersson et al. 2019).</p> <p>Die vom IQWiG kritisch angemerkte „geringe Übereinstimmung der Zuordnung von Patientinnen durch Oncotype DX und andere Biomarkertests sowie die damit einhergehenden unterschiedlich großen Anteile an Patientinnen, die je nach Test der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden“, sehen wir nicht als überraschend an. Zum einen muss berücksichtigt werden, dass die genannten Tests unterschiedliche Gene in ihrer Expression analysieren. Zum anderen wurden diese Biomarker an unterschiedlichen Patientenkollektiven entwickelt und validiert. Entscheidend ist, dass es, anders als vom IQWiG postuliert, keinen „Referenztest“ gibt, an dem die anderen validierten Tests gemessen werden können, auch wenn für zwei der Tests belastbare prospektive Daten (Cardoso et al. 2016; Sparano et al. 2015; Sparano et al. 2018; Sparano et al. 2019). Es liegt daher in der Natur der Sache, dass einzelne Patientinnen durch unterschiedliche Multigentests auch in unterschiedliche Risikokategorien zugeteilt werden können. Wichtig ist allerdings, dass für die untersuchten Multigentests das vorhergesagte Gesamtüberleben und das Risiko für Fernmetastasen bei nodal-negativen</p>	<p>Beleg für eine Verbesserung der Therapieentscheidungen und daraus resultierender Verbesserungen der Therapieergebnisse.</p> <p>Die Feststellung fehlender Konkordanz mag nicht erstaunlich sein, ist jedoch aus den in den Tragenden Gründen beschriebenen Gründen ggf. heterogener Therapieempfehlungen und gesteigerter Unsicherheit sowohl bei der Wahl ggf. des/eines Tests und der Nutzung der Ergebnisse von erheblicher Bedeutung. Dies gilt auch, falls die – nicht verbindliche – Empfehlung der Leitlinie nur einen Test pro Patientin bzw. Fall anzuwenden immer berücksichtigt würde.</p> <p>Es sei auch darauf verwiesen, dass die Bestätigung einer Konkordanz zur Vorgehensweise des OncoType DX (als einziger, die Methode konkretisierender Spezifikation, deren Nutzen als belegt angesehen werden kann und die demzufolge in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wurde) lediglich eine zusätzliche Möglichkeit darstellt, den Nutzen einer weiteren Spezifikation nachzuweisen. Daneben besteht primär die Möglichkeit mit Hilfe von Ergebnissen kontrollierter, randomisierter Studien den Nutzen zu zeigen oder (unter bestimmten, in den Tragenden Gründen formulierten Bedingungen) mit Hilfe prognostischer Studien. Nur in diesem Sinne ist der OncoType DX als „Referenzstandard“ anzusehen. Andere Möglichkeiten des Nutzennachweises werden dadurch in keiner Weise beschränkt.</p>	
--	--	---	---	--

		<p>Patientinnen vergleichbar ist, auch wenn im Einzelfall unterschiedliche Risikoeinteilungen resultieren können (Buus et al. 2016; Sestak 2016; Sestak et al. 2018). Um dem Rechnung zu tragen, wird in der Interdisziplinären S3-Leitlinie empfohlen, dass nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden soll:</p>		
44.	DGP/DGS/BDP	<p><b>S. 9: 2.4 Schlussfolgerungen</b></p> <p><b>„Weder auf der Grundlage neuerer Ergebnisse aus randomisierten Studien, noch auf der Grundlage heterogener und insgesamt nicht ausreichender Ergebnisse aus prognostischen Studien, noch aufgrund wesentlicher Übereinstimmung von Ergebnissen anderer Testvarianten mit der bereits verfügbaren Vorgehensweise, die ebenfalls nicht festgestellt werden kann, ist eine Änderung oder Erweiterung der geltenden Beschlusslage zur gegenständlichen Methode angemessen oder geboten.“</b></p> <p><b>Wir widersprechen diesen Schlussfolgerungen und dem daraus abgeleiteten Beschlussentwurf aus wissenschaftlicher Sicht.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Wir begrüßen die kritische und umfangreiche Auseinandersetzung mit der Literatur und den Ergebnissen der verschiedenen IQWiG-Berichte 1-3. Allerdings sind die Schlussfolgerungen wie sie in den „Tragenden Gründen“ zu dem Beschlussentwurf formuliert werden, aus fünf Gründen nicht nachvollziehbar oder gerechtfertigt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In dem zuletzt publizierten IQWiG-Bericht (D19-01) wurde der vergleichbare prognostische Wert von EndoPredict, MammaPrint, Prosigna und Oncotype DX festgestellt.</li> <li>2. Die in dem Bericht ebenfalls vorgenommene Auswertung der Konkordanzstudien lassen keine Aussage für oder gegen eine Übertragbarkeit der Nutzensaussage zum Oncotype DX auf die übrigen Tests zu. Der Oncotype DX wurde in keiner der ausgewerteten Konkordanzstudien mit den</li> </ol>	<p>Die Schlussfolgerung eines generell vergleichbaren prognostischen Wertes der einzelnen Biomarker-Tests, die der IQWiG Rapid Report formuliert, (zu 1.) ist für die Bewertung der einzelnen Tests letztlich unerheblich, wie auch die ggf. zusätzlichen prognostischen Informationen, die bei Einsatz eines Tests gewonnen werden (zu 4.). Dies ist vielmehr zunächst nur die Voraussetzung dafür, dass Biomarker-Tests hier überhaupt in Erwägung gezogen werden. Prognostische Ergebnisse sind, im Sinne eines Sonderfalles, hier nur dann ausreichend, wenn eine Patientinnengruppe mit so geringem Risiko identifiziert werden kann, dass eine vergleichende Studie nicht mehr sinnvoll erscheint, wie in den Tragenden Gründen dargestellt.</p> <p>Auch wenn zutrifft, dass keine Ergebnisse zu Konkordanz mit veränderten Grenzwerten zwischen dem OncoType DX und anderen Tests vorliegen, kann damit eine Konkordanz naturgemäß nicht bestätigt werden (zu 2.). Es sei auch darauf verwiesen, dass die Bestätigung einer Konkordanz zur Vorgehensweise des OncoType DX (als einziger, die Methode konkretisierender Spezifikation, deren Nutzen als belegt angesehen werden kann und die demzufolge in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wurde) lediglich eine zusätzliche</p>	

		<p>Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt, welche die Grundlage für die Zulassung des Oncotype DX durch den G-BA im Juni 2019 war. Zudem trifft die Annahme, dass ein bestimmter Test für einen Vergleich mit den anderen Tests als Goldstandard herangezogen werden kann, nicht zu und wird auch in den internationalen Evidenzbewertungen zu diesem Thema nicht verfolgt.</p> <p>3. Die strittige Forderung in der ursprünglichen Nutzenbewertung des IQWiG3, nach der das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreiten darf, wird entsprechend den Daten aus der TAILORx-Studie auch nicht vom Oncotype DX erfüllt.<sup>4,5</sup> In der Literatur wird üblicherweise für die Niedrigrisikogruppe ein 10-Jahresrisiko für ein Fernrezidiv unter 10% gefordert.<sup>6,7</sup> Dies wurde von allen analysierten Tests erfüllt.</p> <p>4. In der Literatur wurde nicht nur für den Oncotype DX, sondern für eine Reihe weiterer Multigentests (u. a. Endopredict, Prosigna, MammaPrint) eine prognostische Zusatzinformation jenseits der klassischen klinisch-pathologischen Faktoren (u. a. Grading, Tumorgroße, Nodalstatus, Alter) gezeigt.<sup>8-12</sup></p> <p>5. Es wurden keine Ergebnisse vorgelegt, die den Schluss nahelegen, dass die analysierten Multigentests (insbesondere EndoPredict, Prosigna, MammaPrint) nicht das Potential einer erforderlichen Alternative bieten, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam wären.</p> <p>Zusammenfassend sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen erfüllt, entsprechend der S3-Leitlinie<sup>13</sup>, einen methodisch standardisierten und klinisch validierten Multigentest bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unter den genannten Bedingungen heranziehen zu können, ohne dies auf einen einzelnen Multigentest zu beschränken. Vielmehr halten wir die Aufnahme von Endopredict, Prosigna und MammaPrint in die Regelversorgung unter den genannten Bedingungen entsprechend dem Be-</p>	<p>Möglichkeit darstellt, den Nutzen einer weiteren Spezifikation nachzuweisen. Nur in diesem Sinne ist der OncoType DX als „Referenzstandard“ anzusehen</p> <p>Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, sind in Bezug auf die Ableitung einer Grenze, unterhalb derer eine Chemotherapie keinesfalls mehr in Erwägung gezogen wird, strenge Anforderungen angemessen (zu 3.). Der G-BA folgt hier der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) dargestellten Ableitung. Dies begründet sich insbesondere daraus, dass hier lediglich ein Sonderfall der Bewertung der Biomarker-basierten Tests alleine auf der Grundlage prognostischer Daten berührt ist. Im Grundsatz ist immer eine vergleichende, prospektive (oder prospektiv-retrospektive), randomisierte Studie erforderlich, da diese auf zusätzliche Annahmen in Bezug auf die Wirksamkeit (und die unerwünschten Wirkungen) der Chemotherapie verzichten kann. Letztere sind bei Verwendung von prognostischen Studien nötig und führen, wie die Diskussion um die Grenzziehung in Bezug auf Risiken deutlich macht, zu erheblichen Unsicherheiten. Diese sind nur dann nicht zu vermeiden, wenn eine kontrollierte Studie nicht mehr durchgeführt werden könnte, weil die Erwartung des Rezidivrisikos so gering wäre, dass die Durchführung einer Chemotherapie auch im Rahmen einer Studien nicht mehr zu rechtfertigen wäre. Diese Situation ist, wenn lediglich von einem Fernrezidivrisiko &lt; 10 % ausgegangen werden kann nicht gegeben. Daher sind kontrollierte, randomisierte Studien in einer solchen Patientinnengruppe</p>	
--	--	---	--	--

		<p>schlussentwurf KBV/DKG/PatV für gerechtfertigt und notwendig, um die Versorgung der Patientinnen zu verbessern und langfristig sicherzustellen, Rechtssicherheit herzustellen, eine langfristige Monopolisierung zu verhindern sowie die Wahlfreiheit der Methode zu gewährleisten.</p> <p>Im Einzelnen ist folgendes anzumerken:</p>	<p>auch weiter möglich und auch zu fordern. Diese haben haben zum Ziel unmittelbar den für Patientinnen relevanten Nutzen zu ermitteln. Dieser kann, wie dargestellt, bei prognostischen Studien nur mit zusätzlichen Annahmen insbesondere auch über die Wirkungen der Chemotherapie indirekt erschlossen werden. Das eigentlich Ziel ist, zu ermitteln, welche Patientinnen keinen oder zu geringen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen. Dieser Schluss kann, im Sonderfall sehr geringen Rezidivrisikos, gezogen werden. Wie die durch den Stellungnehmer erwähnte TailorX-Studie gezeigt hat, kann aber durch einen Biomarker-Test auch eine Gruppe identifiziert werden, die, trotz höheren (jedenfalls nicht sehr geringen) Rezidivrisikos, keinen Nutzen aus einer adjuvanten Chemotherapie zieht, weil dieses Risiko durch die Chemotherapie nicht relevant gesenkt werden kann. Um solche Patientinnengruppen zu identifizieren sind kontrollierte Studien, wie die TailorX- oder die MindAct-Studie, erforderlich. Prognostische Studien reichen hier nicht aus. Im Übrigen wäre, wäre das Ziel des Einsatzes der Biomarker-Test hier immer nur die Identifikation einer Niedrigrisikogruppe im Hinblick auf das Rezidivrisiko, kontrollierte, randomisierte Studien wie die vorliegenden tatsächlich auch nicht sinnvoll gewesen.</p> <p>Die Bewertung des Potenzials einer Methode war nicht Gegenstand der Beratungen, da die Methode („Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“) bereits in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wurde und hier lediglich die Frage der Veränderung der Spezifikation zu der Methoden bzw. die Aufnahme weiterer</p>	
--	--	--	--	--

			Vorgehensweisen oder weiterer Tests gegenständiglich ist (zu 5.).	
45.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Tragende Gründe:</b></p> <p><b>2.3 Bewertung durch den G-BA</b></p> <p>Seite 6, Absatz 2:</p> <p>„Die Ergebnisse zur Konkordanz anderer Tests bzw. anderer Spezifikationen der Methode zeigen, keine hinreichenden Übereinstimmungen. Für die besondere Spezifikation der Risikobereiche im Beschluss liegen auch keine Ergebnisse vor, die eine Übereinstimmung der Ergebnisse anderer Tests mit den Ergebnissen die für Patientinnen mit Hilfe der bereits aufgenommenen Spezifikation erzielt werden zeigen können.“</p> <p><b>Wir widersprechen dieser Aussage und schlagen vor, die Passage zu streichen.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Diese Sätze sind irreführend und suggerieren, dass die durchgeführte Konkordanzanalyse als Argument gegen die Aufnahme weiterer Multigentests herangezogen werden kann. Dies ist aber nicht der Fall.</p> <p>1. Die im Rapid Report des IQWiG formulierten Kritikpunkte an den untersuchten Multigentests im Vergleich zum Oncotype DX basieren im Wesentlichen auf der Annahme, dass es einen „Referenztest“ unter den Biomarker-basierten Tests gäbe, an dem sich die anderen Tests messen ließen. Die Annahme, dass ein bestimmter Test für einen Vergleich mit den anderen Tests als Goldstandard herangezogen werden kann, trifft nicht zu und wird auch in den internationalen Evidenzbewertungen zu diesem Thema nicht verfolgt.<sup>7, 13-16</sup> Es erscheint auch sehr fragwürdig, für eine positive Nutzaussage zu den anderen Tests eine hohe Konkordanz zum Oncotype DX zu fordern, da dies auch bedeuten würde, dass nur solche Tests einen nachweisbaren Nutzen zeigen</p>	<p>Es sei (zu 1.) darauf verwiesen, dass die Bestätigung einer Konkordanz zur Vorgehensweise des OncoType DX (als einziger, die Methode konkretisierender Spezifikation, deren Nutzen als belegt angesehen werden kann und die demzufolge in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgenommen wurde) lediglich eine zusätzliche Möglichkeit darstellt, den Nutzen einer weiteren Spezifikation nachzuweisen. Daneben besteht primär die Möglichkeit mit Hilfe von Ergebnissen kontrollierter, randomisierter Studien den Nutzen zu zeigen oder (unter bestimmten, in den Tragenden Gründen formulierten Bedingungen) mit Hilfe prognostischer Studien. Nur in diesem Sinne ist der OncoType DX als „Referenzstandard“ anzusehen. Andere Möglichkeiten des Nutzenachweises werden dadurch in keiner Weise beschränkt.</p> <p>Ferner sei (zu 2.) darauf verwiesen, dass die Feststellung einer Konkordanz, auch wenn man die Ergebnisse vorliegender Analysen hierzu für nicht brauchbar hält, jedenfalls nicht getroffen werden kann und somit auch eine Begründung für die Aufnahme weiterer Spezifikationen der Methode bzw. Tests in Bezugnahme auf die Konkordanz mit einer bereits aufgenommenen Vorgehensweise nicht möglich ist.</p>	nein

		<p>würden, die zu den gleichen Fehlklassifikationen wie der Oncotype DX kommen; das heißt Patientinnen, die keine Chemotherapie benötigen, in die hohe Risikogruppe einzuordnen bzw. Patientinnen mit Indikation für eine Chemotherapie, irrtümlich in die niedrige Risikogruppe einzuordnen. So entwickelten in der TAILORx-Studie immerhin 7,4% der Frauen mit niedrigem Recurrence Score (RS) und 9,3% der Frauen mit intermediärem RS in der Gruppe der Patientinnen &gt; 50 Jahre und hohem klinischen Risiko, die nur eine endokrine Therapie erhielten, Fernmetastasen.<sup>4</sup> Letztlich würden nur solche Tests eine positive Nutzensaussage erhalten, die ähnlich hohe Fehlklassifikationen vornehmen. Die Genehmigung und damit letztlich auch die Entwicklung von besseren Tests mit geringerer Fehlerquote würden hierdurch verhindert.</p> <p>2. Unabhängig von diesen grundsätzlichen Bedenken ist festzuhalten, dass aus der Zusammenfassung des Rapid Reports selber hervorgeht, dass die Konkordanzanalysen unbrauchbar sind.<sup>1</sup> Im Rapid Report wird formuliert: „Der Oncotype DX als Referenztest wurde in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen.“ Dementsprechend sind die Ergebnisse der Konkordanzanalysen weder als Argument für noch gegen eine positive Nutzenbewertung verwendbar.</p>		
46.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Tragende Gründe:</b></p> <p><b>2.3 Bewertung durch den G-BA</b></p> <p>Seite 6, Absatz 3:</p> <p>„[...] insbesondere ist auf dieser Grundlage nicht beurteilbar, ob und in welchen Maße die beobachtete prognostische Leistungsfähigkeit in den Studien ganz oder teilweise bereits durch diese Faktoren erklärt ist, sodass dadurch der Nutzen einer Testdurchführung in Frage gestellt sein kann. In Bezug auf die in der Bewertung der prospektiven randomisierten</p>	Ein „Zusatznutzen“ entsteht nicht schon dadurch, dass eine genauere Prognose möglich erscheint, wenn zusätzlich zu klinischen Kriterien auch Biomarker-Ergebnisse herangezogen werden. Ein Biomarker-Test ist ohnehin überhaupt erst erwägenswert, wenn er solche Zusatzinformationen gibt. Die zitierte Passage der Tragenden Gründe sollte deutlich machen, dass hier insbesondere Unsicherheiten verbleiben, wenn nur Ergebnisse für eine prognostische Gruppe (z. B., dass in	nein

		<p>TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse war diese Problematik auch im Rahmen der Beratung zu der nach der aktuell geltenden Beschlusslage zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Spezifikation<sup>1</sup> diskutiert worden, da auch in dieser Studienpopulation der Anteil von Patientinnen mit klinisch bereits niedriger Risikoklassifikation erheblich war. Die vorliegenden prognostischen Studien enthalten hier nicht die notwendigen Informationen, um den Einfluss der bereits bekannten Faktoren gegenüber den nur durch den Test zusätzlich gewonnenen Daten hinreichend beurteilen zu können.“</p> <p><b>Wir widersprechen dieser Einschätzung. Sie sollte überarbeitet werden. Es sollte Erwähnung finden, dass mittlerweile ein unabhängiger Zusatznutzen zur Risikoabschätzung für verschiedene Multigentests gezeigt werden konnte.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Die Ausführungen in den Tragenden Gründen bezüglich des Zusatznutzens verschiedener Multigentests (u. a. EndoPredict, Prosigna, MammaPrint) treffen nicht zu.</p> <p>Für folgende prospektive Studien wurde der zusätzliche prognostische Nutzen von Multigentests im Vergleich zu klassischen klinisch-pathologischen Faktoren multivariat in retrospektiven Analysen gezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TransATAC11</li> <li>• ABCSG-6&amp;88-10</li> </ul> <p>Die Ergebnissicherheit dieser Studien wird vom IQWiG allerdings nur als gering bis mäßig eingeordnet.<sup>1</sup> Zusätzlich wurde der prognostische Wert von Multigentests aber auch in zwei aktuellen großen populationsbasierten Studien mit hoher Ergebnissicherheit laut IQWiG gezeigt.<sup>12,17</sup></p>	<p>einer solchen Gruppe weniger als x % Rezidive beobachtet wurden) herangezogen wurden und daraufhin noch nicht klar ist, ob das Ergebnis wesentlich anders ausgefallen wären, wenn diese Gruppe alternativ ohne Heranziehung von Biomarker-Ergebnissen gebildet worden wäre oder ob wesentlich andere Gruppen resultierten.</p>	
47.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Tragende Gründe:</b></p> <p><b>2.3 Bewertung durch den G-BA Seite 7, Absatz 2:</b></p>	<p>Die Darstellung des Stellungnehmers, dass nach dem Rapid Report des IQWiG eine generelle Vergleichbarkeit der prognostischen Leistungsfähigkeit der Tests vorliegt und</p>	nein

		<p>„Auch wenn eine definitive, numerische Grenze hier nicht benannt wird, so sind doch im Rahmen einer Gesamtabwägung die in den prognostischen Studien ermittelten Risikowerte für eine, zunächst nur einmal in Studien jeweils so deklarierte, „Niedrigrisikogruppe“ insgesamt als zu hoch zu bewerten, insofern hier strenge Anforderungen angemessen sind. Der G-BA folgt hier der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG</p> <p>(Bericht D14-01) dargestellten Ableitung, nach deren Ergebnis gefordert wird, dass das Rezidivrisiko insgesamt (krankheitsfreies Überleben) mit hoher Sicherheit nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreitet. Dabei ist auch von Bedeutung, dass – wie oben dargestellt – eine Grenzziehung jedenfalls erforderlich ist und keine überzeugenden anderen Darstellungen hierzu vorliegen.“</p> <p><b>Wir widersprechen dieser Einschätzung. Sie sollte überarbeitet/gestrichen werden.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>In der Kurzfassung des aktuellen Rapid Report wird festgestellt: „Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle untersuchten Tests (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. Gleiches gilt für das Risiko eines Fernrezidivs bei den Tests Breast Cancer Index, EndoPredict, EPclin, IHC4 und Prosigna, das überwiegend analog dem des Oncotype DX unter 10 % lag.“</p> <p>Dies erlaubt den Schluss, dass die genannten methodisch standardisierten und klinisch validierten Multigentests in gleicher Weise geeignet sind, Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal- negativen Mammakarzinom mit niedrigem Metastasierungsrisiko bzw. niedriger Gesamtmortalität zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.</p>	<p>diese das Ziel der Identifikation einer Patientinnengruppe mit einem Fernrezidivrisiko etwa &lt; 10 % erreichten ist generell zutreffend. Dies ist für die Bewertung jedoch nicht entscheidend, da, wie in den Tragenden Gründen dargestellt, ein strengeres Kriterium der Abgrenzung einer Niedrigrisikogruppe erforderlich ist.</p> <p>Zu Einen sind andere Rezidive zu berücksichtigen, die einen erheblichen Anteil ausmachen und für die ein Einfluss der adjuvanten Chemotherapie nicht ausgeschlossen werden kann, auch wenn diese primär der Verhinderung des Auftretens von Fernrezidiven gilt. Das krankheitsfreie Überleben ist hier somit von großer Bedeutung. Hierzu liegen ausweislich des IQWiG-Rapid Reports kaum Ergebnisse in Bezug auf die Biomarker-Tests vor. Allerdings stützen die Ergebnisse zu Gesamtmortalität (auch wenn diese teilweise auch auf nicht der Brustkrebs-Erkrankung zuzurechnende Ursachen zurückgehen kann) die Erwartung, dass der Anteil weiterer Rezidive erheblich ist. Wie in den Tragenden Gründen ausgeführt, sind in Bezug auf die Ableitung einer Grenze, unterhalb derer eine Chemotherapie keinesfalls mehr in Erwägung gezogen wird, strenge Anforderungen angemessen. Der G-BA folgt hier der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) dargestellten Ableitung.</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei der Demonstration, dass ein Biomarkers eine Gruppe von Patientinnen mit sehr geringem Risiko identifizieren kann lediglich um einen</p>	
--	--	--	--	--

		<p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum hier erneut die strittige Forderung in der ursprünglichen Nutzenbewertung des IQWiG (D14-01)<sup>3</sup>, nach der das 10-Jahres-krankheitsfreie Überleben nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreiten darf, als Argument herangezogen wird. Selbst entsprechend den Daten aus der TAILORx-Studie wird die Forderung auch nicht vom Oncotype DX erfüllt.<sup>5</sup> In der Literatur wird üblicherweise für die Niedrigrisikogruppe ein 10-Jahresrisiko für ein Fernrezidiv unter 10% gefordert.<sup>6,7</sup> Diese allgemein akzeptierte Forderung<sup>13</sup> wurde von allen analysierten Tests erfüllt.</p>	<p>Sonderfall bei der Bewertung der Biomarkerbasierten Tests alleine auf der Grundlage prognostischer Daten handelt. Im Grundsatz ist immer eine vergleichende, prospektive (oder prospektiv-retrospektive), randomisierte Studie erforderlich, da diese auf zusätzliche Annahmen in Bezug auf die Wirksamkeit (und die unerwünschten Wirkungen) der Chemotherapie verzichten kann. Letztere sind bei Verwendung von prognostischen Studien nötig und führen, wie die Diskussion um die Grenzziehung in Bezug auf Risiken deutlich macht, zu erheblichen Unsicherheiten. Diese sind nur dann nicht zu vermeiden, wenn eine kontrollierte Studie nicht mehr durchgeführt werden könnte, weil die Erwartung des Rezidivrisikos so gering wäre, dass die Durchführung einer Chemotherapie auch im Rahmen einer Studie nicht mehr zu rechtfertigen wäre. Diese Situation ist, wenn lediglich von einem Fernrezidivrisiko &lt; 10 % ausgegangen werden kann nicht gegeben.</p> <p>Daher sind kontrollierte, randomisierte Studien in einer solchen Patientinnengruppe auch weiter möglich und auch zu fordern. Diese haben zum Ziel unmittelbar den für Patientinnen relevanten Nutzen zu ermitteln. Dieser kann, wie dargestellt, bei prognostischen Studien nur mit zusätzlichen Annahmen insbesondere auch über die Wirkungen der Chemotherapie indirekt erschlossen werden. Das eigentlich Ziel ist, zu ermitteln, welche Patientinnen keinen oder zu geringen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen. Dieser Schluss kann, im Sonderfall sehr geringen Rezidivrisikos, gezogen werden. Wie die durch den Stellungnehmer erwähnte TailorX-</p>	
--	--	--	--	--

			<p>Studie gezeigt hat, kann aber durch einen Biomarker-Test auch eine Gruppe identifiziert werden, die, trotz höheren (jedenfalls nicht sehr geringen) Rezidivrisikos, keinen Nutzen aus einer adjuvanten Chemotherapie zieht, weil dieses Risiko durch die Chemotherapie nicht relevant gesenkt werden kann. Um solche Patientinnengruppen zu identifizieren sind kontrollierte Studien, wie die TailorX- oder die MindAct-Studie, erforderlich. Prognostische Studien reichen hier nicht aus. Im Übrigen wäre, wäre das Ziel des Einsatzes der Biomarker-Test hier immer nur die Identifikation einer Niedrigrisikogruppe im Hinblick auf das Rezidivrisiko, kontrollierte, randomisierte Studien wie die vorliegenden tatsächlich auch nicht sinnvoll gewesen.</p>	
48.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Tragende Gründe:</b>  <b>2.3 Bewertung durch den G-BA</b>  <b>Seite 8, Absatz 3:</b>          „In die Gesamtbewertung und -abwägung geht zusätzlich sowohl die Erkenntnis der Unsicherheit und fehlenden Konsistenz aufgrund der Heterogenität der Größe einer solchermaßen ausgewiesenen Gruppe nach den Ergebnissen des aktuellen Rapid Reports des IQWiG ein, als auch die Berücksichtigung der Tatsache, dass ein Test ja bereits gemäß Spezifikation den GKV-versicherten Patientinnen in der Regelversorgung zur Verfügung steht. Ebenfalls geht hier die Erkenntnis einer fehlenden Konkordanz von Testergebnissen ein: Wenn zwei Tests bzw. die Anwendung der Methode gemäß unterschiedlichen Spezifikationen zu unterschiedlichen Empfehlungen führt, wird dies sicherlich keinen Gewinn an Sicherheit bei der Entscheidungsfindung darstellen – die</p>	<p>Um die Aufnahme weiterer Tests als weitere spezifizierte Vorgehensweisen im Rahmen der bereits aufgenommenen Methode zu begründen (zu 1.), stellen Konkordanzstudien eine unter mehreren Möglichkeiten dar. Hierzu ist der Nachweis der Konkordanz zu einer bereits aufgrund der Nutzenanerkennung aufgenommenen Spezifikation (bisher: Vorgehensweise des OncoType DX) erforderlich. Diese Konkordanz kann nicht festgestellt werden.</p> <p>Zu 2.: Dass der Anteil der Patientinnen, den die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, zwischen den Studien und angewendeten Tests schwankt, mag nicht überraschend sein, ist aber ein Hinweis darauf – der durch</p>	nein

		<p>Therapieempfehlung hinge dann letztlich davon ab, in welcher Spezifikation bzw. mit Hilfe welchen Tests das Rezidivrisiko abgeschätzt würde und wäre somit willkürlich. Dies widerspräche im Kern dem, was die Anwendung der Methode leisten soll: Eine bessere Orientierung in einer schwierigen Entscheidungssituation zu geben. Fehlende Konkordanz zeigt überdies, dass die Leistungsfähigkeit der Tests zur Risikoermittlung insgesamt bisher begrenzt ist. Andernfalls wären die erzielten Ergebnisse nicht erklärbar: Könnte das Risiko eines Rezidivs zuverlässig vorhergesagt werden, so könnten die Ergebnisse verschiedener Tests nicht wesentlich unterschiedlich ausfallen, da sie die tatsächlichen Risiken wesentlich abbildeten.“</p> <p><b>Wir widersprechen dieser Bewertung. Sie sollte überarbeitet/gestrichen werden.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Hier werden verschiedene Aspekte gemischt, die getrennt betrachtet werden müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wie oben bereits ausgeführt, sind die im Rapid Report präsentierten Konkordanzanalysen nicht aussagekräftig, nicht zuletzt weil der Oncotype DX als Referenztest in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt wurde. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen.</li> <li>2. Dass der Anteil der Patientinnen, den die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, zwischen den Studien und angewendeten Tests schwankt, überrascht nicht. Die Zusammensetzung der verschiedenen Studienkollektive ist sehr heterogen. Auch in den vom GKV-SV vorgelegten Tragenden Gründen wird darauf hingewiesen, dass der Anteil an Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko in der TAILORx-Studie sehr hoch ist. Die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist daher nicht gegeben.</li> </ol>	<p>Ergebnisse zu (fehlenden) Konkordanz gestützt wird – dass durch die Tests jeweils nicht die gleichen Patientinnen Gruppen zugeordnet werden, die auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten können. Insofern ein Nutzen für einen oder mehrere Tests auf der Grundlage lediglich von Prognosestudien ermittelt werden soll, bedarf es auch nicht des Vergleichs prognostischer Ergebnisse zwischen Tests. Vielmehr ist jeweils zu zeigen, dass es einem bestimmten Test in einer bestimmten Patientinnengruppe gelingt eine Teilgruppe mit so geringem Risiko zu identifizieren, dass diese auf Chemotherapie auf jeden Fall verzichten kann. Dies ist in den Tragenden Gründen dargestellt. Es sei darauf verwiesen, dass es sich hier um einen Sonderfall handelt. Im Regelfall ist der Nutzenbeleg durch eine kontrollierte, randomisierte Studie erforderlich (vgl. Anmerkungen zu Nr. 14). Auch solche Studien können noch Unsicherheiten unterliegen, die in der Nutzung der Studienergebnisse berücksichtigt werden müssen.</p> <p>Zu 3.: Die zugrundeliegenden molekulargenetischen oder genetischen Analyseansätze sind für die Nutzenbewertung hier nicht ausschlaggebend, sondern die Ergebnisse die durch die Tests erzielt werden. Es trifft zu, dass keiner der verfügbaren Tests in der Lage ist das Rückfallrisiko individuell genau zu bestimmen. Dies ist allerdings auch nicht erforderlich. Es ist vielmehr darauf hinzuweisen, dass die Bestimmung des Rezidivrisikos lediglich ein intermediäres Ziel darstellt, dass nur im Sonderfall eines sehr geringen Rezidivrisikos, wie in den Tragenden Gründen</p>	
--	--	--	--	--

	<p>3. Außerdem unterscheiden sich die Tests in der Zusammensetzung der analysierten Gene und der angewendeten mathematischen Modelle zur Berechnung der Risikoscores. Im Einzelfall kann dies als Ausdruck der individuellen Tumorbilologie zu unterschiedlichen Risikoeinteilungen führen. Auch beim Oncotype DX besteht im Einzelfall eine Unsicherheit, ob das Risiko einer Patientin korrekt zugeordnet ist, insbesondere dann, wenn die klinisch-pathologischen Risikofaktoren in die entgegengesetzte Richtung zielen (siehe auch Kommentar oben).<sup>4</sup> Entscheidend ist, dass die vergleichbare prognostische Aussagekraft für die Gesamtheit der Patientinnen dennoch gegeben ist.</p> <p>4. Dass im Einzelfall nicht alle Prognosefaktoren in eine Richtung weisen, lässt sich in der Versorgung onkologischer PatientInnen täglich feststellen. Diese Diskordanzen bilden die Grundlage für den unabhängigen prognostischen Wert verschiedener Prognosefaktoren. Komplexere Prognosetools nutzen verschiedene Einzelfaktoren in einem mathematischen Modell, um zu einer exakteren Vorhersage zu kommen. Am Beispiel des „PREDICT online tools“ für Patientinnen mit Mammakarzinom, welches im Wesentlichen die konventionellen klinisch-pathologischen Parameter nutzt (u. a. Alter, Tumorgröße, Nodalstatus, ER, HER2), wurde gezeigt, dass eine Anpassung des mathematischen Modells alleine zu einer Verbesserung der Vorhersagekraft führte.<sup>18</sup> Die Performance des Prognosetools konnte außerdem durch die Hinzunahme eines weiteren Parameters (Ki67) verbessert werden.<sup>19</sup> Eine „zuverlässige“ Vorhersage des Überlebens im Einzelfall kann weder durch PREDICT noch durch einen der Multigentests garantiert werden. Diese Einschränkung kann aber nicht als Argument gegen den Nutzen eines neuen Prognosetools bzw. Multigentests herangezogen werden, dessen Signifikanz multivariat belegt wurde (siehe oben). Wie oben ausgeführt, trifft auch die Risikovorhersage des Oncotype DX in einem Teil der Patientinnen nicht zu.<sup>4,5</sup> Dem trägt das überarbeitete Patientinnenmerkblatt entsprechend dem aktuellen Beschlussentwurf Rechnung, indem</p>	<p>dargestellt, alleine ausreichen kann, um den Nutzen einer bestimmten Vorgehensweise bzw. eines bestimmten Biomarker-Tests hier zu begründen. Ansonsten ist eine kontrollierte Studie erforderlich, die zeigt, dass eine (ggf. auch unabhängig vom Rezidivrisiko) bestimmte Patientinnengruppe keinen relevanten Nutzen der Chemotherapie hat und daher auf diese verzichten kann.</p> <p>Zu 4.: Es trifft sicherlich zu, dass unterschiedliche Prognosefaktoren in unterschiedliche Richtungen weisen können. Daher werden diese ja auch häufig in Risiko-Scores o. ä. integriert, um zu einer Risikoeinschätzung insgesamt zu gelangen, die dann nutzbar zur Entscheidungsfindung ist. Allerdings wird man dann von der Verwendung zusätzlicher Prognosefaktoren und Entscheidungskriterien sinnvoll verlangen, dass diese die Prognose auch in einer Weise verändern die über bessere Entscheidungen zu letztlich besseren Behandlungsergebnissen führt.</p> <p>Zu 5.: Dass in der genannten Leitlinie von der Nutzung von mehr als einem Test bei einer Patientin bzw. in einem jeweiligen Fall abgeraten wird, ist begrüßenswert. Aufgrund der mangelnden Verbindlichkeit von Leitlinienempfehlungen kann dies aber ggf. durch eine bloße Empfehlung nicht verhindert werden. Vor diesem Hintergrund wurde die Leitlinienempfehlung in den Tragenden Gründen genannt. Im Fall der Aufnahme mehrerer Spezifikationen im Rahmen der Methode, wäre</p>	
--	---	--	--

		<p>darauf hingewiesen wird, dass die Testergebnisse nur ergänzende Informationen liefern und Wahrscheinlichkeiten ermitteln, aber nicht vorhersagen können, ob eine bestimmte Frau tatsächlich einen Rückfall erleiden wird oder nicht.</p> <p>5. Um zu verhindern, dass im Einzelfall mehrere Multigentests eingesetzt werden und hierdurch potentiell widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, wurde in der S3-Leitlinie empfohlen, dass nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden soll.<sup>13</sup></p>	<p>ggf. eine Bestimmung in der Richtlinie erforderlich.</p>	
49.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Tragende Gründe:</b></p> <p>2.4 Schlussfolgerungen</p> <p>Seite 9, Absatz 2:</p> <p>„Mit einer Öffnung in Bezug auf Spezifikationen oder Indikationen wäre das, im Einzelnen schwer kalkulierbare, Risiko falscher oder widersprüchlicher Therapieempfehlungen gegenüber der im Nutzen belegten Vorgehensweise der nach der aktuellen Beschlusslage empfohlenen Spezifikation verbunden und ist insofern nicht verantwortbar.“</p> <p><b>Wir widersprechen dieser Schlussfolgerung und schlagen eine Änderung bzw. Streichung vor.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Die verfügbaren Daten zum unabhängigen und reproduzierbaren prognostischen Wert der verschiedenen analysierten Multigentests (siehe Ausführungen oben) stehen der Annahme eines „schwer kalkulierbaren Risikos falscher und widersprüchlicher Therapieempfehlungen“, welches größer sei als der Nutzen, entgegen.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Die Aussage in den Tragenden Gründen wird aus den dort dargestellten Gründen aufrechterhalten.</p>	nein

## D-3.7.1.3 Position B (KBV/DKG/PatV): Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

## Position B: Allgemeine Hinweise

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
50.	Agendia	<p><b>Allgemeine Überlegungen</b></p> <p>Wir begrüßen, dass der Wert biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom anerkannt wird.</p> <p>Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast 9 Jahren bietet die MINDACT-Studie nun die Gewissheit, dass Frauen mit einem niedrigen genomischen Risiko auf Basis von MammaPrint die assistierte Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie sicher treffen und potenziell toxische Nebenwirkungen vermeiden können. Chemotherapie überwiegt in ihrem Nutzen nicht die potenziellen Schäden bei Patientinnen mit einem hohen klinischen Risiko und einem niedrigen MammaPrint-Risiko. Überbehandlung stellt eine erhebliche (physische, emotionale und finanzielle) Belastung für die betroffenen Personen, ihre Familien, ihre Arbeitgeber, nationale Gesundheitsdienstleister und die Gesellschaft als Ganzes dar.</p> <p>Wir schätzen die fundierte und gesamtheitliche Bewertung und unterstützen die Schlussfolgerungen, die den deutschen Patientinnen, der Gesellschaft und Gesundheitssystem zugutekommen werden.</p>	Zustimmung zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen im Beschlussentwurf
51.	BÄK	<p>Die Bundesärztekammer hatte zuletzt mit Stellungnahme vom 30.01.2019 nochmals die grundsätzliche Einschätzung hervorgehoben, dass die molekulare Diagnostik, insbesondere mittels Genexpressionsanalysen, über konventionelle klinisch-pathologische Parameter hinaus zusätzliche wichtige Informationen liefern kann und großes Potential hat, dazu beizutragen, eine Übertherapie bzw. die Wahl einer Chemotherapie mit ihrer nicht unbeträchtlichen Rate an unerwünschten Nebenwirkungen vermeiden zu helfen.</p> <p>In diesem Sinne hatte die Bundesärztekammer die Einschätzung des G-BA geteilt, wonach die Evidenzlage für den Einsatz von biomarkerbasierten Tests als Entscheidungshilfen für die Durchführung oder den Verzicht auf Chemotherapie verbesserungsbedürftig sei und dringender Forschungsbedarf für die weitere Untersuchung und klinische Validierung besteht. Die</p>	Zustimmung zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen im Beschlussentwurf

		<p>rasche Einbeziehung aktueller Studienergebnisse und die daraus abgeleitete zeit-nahe Erstellung der Beschlusssentwürfe durch den G-BA hatte die Bundesärztekammer daher begrüßt.</p> <p>Gleichzeitig hatte die Bundesärztekammer zu bedenken gegeben, dass der G-BA per Richtlinie einzelnen Medizinprodukten möglichst keine Markt Vorteile verschaffen und sich zudem nicht in Abhängigkeiten von deren Herstellern begeben sollte, vor allem, wenn die Hersteller nicht oder nur bedingt deutschem bzw. europäischem Recht unterliegen Die fortgesetzte Prüfung der Gleichwertigkeit anderer biomarkerbasierter Testverfahren zum Oncotype-DX®-Test sollte daher nicht von vornherein ausgeschlossen, sondern forciert werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund unterstützt die Bundesärztekammer den gemeinsamen Beschlusssentwurf von KBV, DKG und Patientenvertretung, wonach die Vorgehensweise Oncotype DX Breast Recurrence Score® um die Vorgehensweisen EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® ergänzt wird.</p> <p>Die Bundesärztekammer betont an dieser Stelle nochmals, dass bei Entscheidungen über den Behandlungsverlauf und -umfang immer auch weitere Faktoren jenseits klinischer und pathologischer Kriterien zu berücksichtigen und zwischen Arzt und Patientin gemeinsam abzuwägen sind.</p>		
52.	<b>DGGG</b>	<p>Die KBV, DKG und die PatV wiederum legen einen modifizierten Beschlusssentwurf zur Aufnahme weiterer Tests in die MVV-RL vor. Sie schlagen vor, dass zusätzlich zur bereits anerkannten Vorgehensweise Oncotype DX® auch EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® in die Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung aufgenommen werden.</p> <p>Dieser Beschlusssentwurf steht im Einklang mit evidenzbasierten nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen (Andre et al. 2019; Burstein et al. 2019; Ditsch et al. 2019; Harris et al. 2016; Krop et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie 2018).</p> <p>In der Schlussfolgerung der Tragenden Gründen für den Beschlusssentwurf von KBV, DKG und PatV werden nach einem umfassenden Abwägungsprozess unter Berücksichtigung der Ergebnisse des IQWiG und der Bewertung durch den G-BA die Vorgehensweisen EndoPredict®, MammaPrint®</p>	Zustimmung zum Beschlusssentwurf von KBV/DKG/PatV wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderungen im Beschlusssentwurf

		<p>und Prosigna® zusätzlich zur bereits anerkannten Vorgehensweise Oncotype DX® in die vertragsärztliche Versorgung ergänzt.</p> <p><b>Aus den genannten Gründen sollte unter den oben ausgeführten Bedingungen ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest eingesetzt werden können, ohne dass dies auf einen einzelnen Multigentest beschränkt wird. Wir unterstützen daher den Beschlussentwurf Variante 2 von KBV, DKG und PatV nachdrücklich.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass die Prognose der Patientinnen mit einem frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom unter rein endokriner Therapie möglichst genau abgeschätzt werden kann. Das Gesamtüberleben sowie das Risiko, eine Fernmetastase zu erleiden, ist zwischen Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® vergleichbar wie auch aktuell in einer populationsbasierten Kohorte von ~3.500 konsekutiven Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom umfassend gezeigt werden konnte (Vallon-Christersson et al. 2019). Die umfassende vorliegende Evidenz, die nicht nur an prospektive Studien gebunden ist, deckt sich mit der Ermittlung und Auswertung der vorliegenden Erkenntnisse nach § 4 MBVerfV. Des Weiteren stimmt die positive Bewertung dieser oben genannten Multigentests mit nationalen und internationalen evidenzbasierten Leitlinien und Empfehlungen überein (Andre et al. 2019; Burstein et al. 2019; Ditsch et al. 2019; Harris et al. 2016; Krop et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie 2018)</p>		
53.	<b>Exact Sciences</b>	<p>Der Beschlussentwurf von KBV/ DKG/PatV wird abgelehnt, da er eine Abkehr vom bislang praktizierten Verfahrensgrundsatz des G-BA darstellt, Entscheidungen auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin zu treffen.</p> <p>Die Grundlagen evidenzbasierter Medizin dienen dem Schutz der Patientinnen vor ungeprüften, unwirksamen oder schädlichen Maßnahmen. Der Beschlussentwurf von KBV/ DKG/ PatV erhöht hingegen das Risiko falscher oder widersprüchlicher Therapieempfehlungen gegenüber der im Nutzen belegten Vorgehensweise.</p> <p>In Kenntnis der Tatsache, dass verwertbare RCTs zu weiteren biomarkerbasierten Tests fehlen und die vorliegenden Konkordanzstudien erhebliche</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>S. auch lfd. Nr. 3</p>	Keine Änderung

	<p>Unterschiede zwischen den verschiedenen Tests aufzeigen, wird aufbauend auf einer Missinterpretation des vom IQWiG geforderten Grenzwerts für das krankheitsfreie Überleben lediglich aus Prognosestudien eine vergleichbare Aussagekraft unterschiedlicher Biomarkertests abgeleitet.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Zwischen den Beschlussentwürfen von GKV-SV und KBV/DKG/PatV besteht Einigkeit darüber, dass keine neuen Erkenntnisse aus RCTs zur maßgeblichen Fragestellung vorliegen.</p> <p>Ebenfalls Einigkeit besteht darin, dass die Studien, die durchgeführt wurden, um eine Vergleichbarkeit des Oncotype® DX Tests mit anderen biomarkerbasierten Tests zu untersuchen („Konkordanzstudien“), erhebliche Unterschiede bzw. lediglich eine Übereinstimmung zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint) ergaben. Wobei nicht nur die fehlende Übereinstimmung, sondern weitere methodische Mängel (abweichende Grenzwerte, fehlende Altersdifferenzierung) anzuführen sind.</p> <p>Bereits auf Basis der stark diskordanten Ergebnisse der Konkordanzstudien äußert das IQWiG grundlegende Skepsis an der Eignung von Prognosestudien. Diese werden im vorliegenden Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV offensichtlich ausgeblendet. Vor dem Hintergrund der stark unterschiedlichen Ergebnisse zeigt das IQWiG auf, dass bei sehr vielen Frauen unterschiedliche Therapieempfehlungen resultieren würden. Je nach verwendetem Test würde Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie ab- bzw. zugeraten. Unterschiedliche Therapieempfehlungen beinhalten einerseits erhebliche Verunsicherung von Ärzten und Patientinnen. Zugleich beinhalten sie auch immer Fehlentscheidungen, so dass Frauen von einer Chemotherapie abgeraten wird, die davon profitieren würden, und umgekehrt.</p> <p>Das IQWiG zieht daher auch folgerichtig das Resümee: <i>“Ein bloßer Vergleich von Rezidivraten in der jeweils identifizierten Niedrigrisikogruppe ist deshalb insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Konkordanz sehr kritisch zu betrachten.“</i> [2].</p> <p>Bei der konkreten Diskussion der Prognosestudien wird im Beschlussentwurf KBV/DKG/PatV dieses Fazit des IQWiG ausgeblendet. Ohne daraus</p>		
--	---	--	--

		<p>Rückschlüsse auf die fehlende Vergleichbarkeit der Tests bzw. die Nichteignung der Studien zu ziehen, führt der Beschlussentwurf zutreffend an, dass der Anteil testnegativer Ergebnisse stark (19 % bis 86 %) nach Studie und Biomarkertest variiert. Auch dass in keiner der Studien - außer für den Oncotype DX® Test - Daten zum relevanten Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ vorliegen, wird erwähnt, ohne daraus Rückschlüsse zu ziehen.</p> <p>Die Begründung des Beschlussentwurfes beruht maßgeblich auf dem Vergleich zum Endpunkt Gesamtmortalität aus der Studie Vallon-Christersson [7]. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Auswertung einer populationsbasierten Kohortenstudie. Auswertbar für diese Analyse war lediglich das Gesamtüberleben nach 5 Jahren, wobei die testnegative Risikoschätzung zwischen 7,1 % und 10,3 % schwankte. Diese Risikoschätzung beruht zudem auf bedeutsam unterschiedlichen Anteilen testnegativer Ergebnisse, die zwischen 19,5 % (Endopredict) und 64,1 % (Prosigna) schwanken [8]. Das bedeutet, dass eine Entscheidung eher dem Zufall überlassen wäre.</p> <p>Das IQWiG bewertete die Studie von Vallon-Christersson auch als Konkordanzstudie. An dieser Stelle stimmt der Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV dem Fazit des IQWiG zu, dass sie nicht für einen Evidenztransfer geeignet sei. Dass sie – nun als Prognosestudie betrachtet – dennoch die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Biomarkertests belegen soll, ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>Ungeachtet dessen basiert die Einbeziehung jeglicher im Studienpool befindlicher Prognosestudien auf einer Missinterpretation des vom IQWiG ermittelten Grenzwertes von 5 % für das krankheitsfreie Überleben zur Einbeziehung von Prognosestudien. Dieser Grenzwert bezieht sich auf die Frage, ab wann es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern [5]. Erst dann ist die Einbeziehung von Studien niedrigerer Evidenzstufen zu erwägen. In fehlerhafter Analogie zur randomisierten, kontrollierten TAILORx-Studie kommt der Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV zu dem Ergebnis, vom Grenzwert bei der Betrachtung von Prognosestudien abweichen zu können.</p>		
54.	<b>Exact Sciences</b>	Die Umsetzung des Beschlussentwurfes von KBV/DKG/PatV würde das Risiko falscher oder widersprüchlicher Therapieempfehlungen erhöhen, da	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung

	<p>die unterschiedlichen Tests zu unterschiedlichen Empfehlungen führen würden. Dies beinhaltet neben einer erheblichen Verunsicherung von Ärzten und Patientinnen letztlich auch therapeutische Fehlentscheidungen, so dass Frauen von einer Chemotherapie abgeraten würde, die davon profitieren würden, und umgekehrt.</p> <p>Die Verwendung unterschiedlicher Tests mit widersprüchlichen resultierenden Therapieempfehlungen ist gegenüber der im Nutzen belegten Vorgehensweise ist nicht verantwortbar.</p> <p>Diesem Risiko steht auch anderweitig kein Mehrwert gegenüber, da mit dem nutzenbelegten Verfahren die Versorgung betroffener Patientinnen sichergestellt ist.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Aus der Perspektive der Patientinnen ist das Ziel der Prädiktion eine Abwägung des erwartbaren Schadens gegen den erwartbaren Therapienutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Um diese Abwägung vornehmen zu können, ist die Prognose einer Patientin nicht ausreichend, da sie keine Aussage zum potentiellen Schaden bzw. Nutzen einer Chemotherapie enthält. Lediglich in einem randomisierten Studiendesign, das diese Fragestellungen in einem hinreichend langen Zeitraum untersucht, kann demnach eine Prädiktion vorgenommen werden. Eine solche Studie liegt bislang lediglich für den Oncotype DX® Test vor.</p> <p>Die vorliegenden Konkordanzstudien hatten das Ziel, die Vergleichbarkeit der verschiedenen biomarkerbasierten Testverfahren zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass die Testergebnisse untereinander nicht vergleichbar waren bzw. stark variierten. So wurden je nach Test 19 % bis 86 % der Patientinnen einer „Niedrigrisikogruppe“ zugeordnet. Eine Vergleichbarkeit jeglicher prognostischen Aussage ist vor dem Hintergrund derart variierender Patientenanteile nicht gegeben.</p> <p>Studien, die hingegen Therapieempfehlungen anderer Tests mit dem Oncotype DX® Test verglichen („Konkordanzstudien“) kamen lediglich auf 43 % - 74 % Übereinstimmung. Wenn die Anwendung unterschiedlicher Tests offensichtlich zu unterschiedlichen Therapieempfehlungen führt, ist eine erhebliche Verunsicherung von Ärzten und Patientinnen absehbar.</p>	<p>Wir weisen darauf hin, dass es sich bei dem Ergebnis eines biomarkerbasierten Tests nur um eines von mehreren Kriterien für die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer Chemotherapie handelt. Im individuellen Fall basiert die Entscheidung zudem auf den Wertvorstellungen, Bedürfnissen und der Lebenssituation der Patientin. Im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung mit der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt werden die verschiedenen Aspekte berücksichtigt.</p>	
--	---	--	--

Widersprüchliche Therapieempfehlungen beinhalten immer auch falsche Therapieempfehlungen. Dies bedeutet, dass Frauen von einer Chemotherapie abgeraten wird, obwohl sie davon profitieren würden bzw. eine Chemotherapie mit allen negativen Begleiterscheinungen vorgenommen wird, ohne dass ein Nutzen daraus erwartbar ist.

Das Ausmaß unterschiedlicher Therapieempfehlungen basierend auf den unterschiedlichen biomarkerbasierten Tests wird im Folgenden anhand der Ergebnisse der Studie Vallon-Christersson [7] verdeutlicht. Zugleich wird deutlich, dass die Studie keinesfalls herangezogen werden kann, um wie in der Beschlussvorlage von KBV/DKG/PatV vorgeschlagen, den Schluss zu erlauben, „dass die Spezifizierungen der Methode EndoPredict, MammaPrint und Prosigna in gleicher Weise wie die bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Spezifizierung geeignet sind, Patientinnen [...] zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.“ [9].

Tabelle 36: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EndoPredict

Studie	N	EndoPredict	Oncotype DX		Total, n EndoPredict	Gesamt- Konkordanz n, (%) <sup>a</sup>
			niedrig, mittel, n (Konkordanz [%]) <sup>a</sup>	hoch, n (Konkordanz [%])		
Varga 2013	34	niedrig, n	11 (44,0)	0	11 <sup>a</sup>	
		hoch, n	14	9 (100 <sup>a</sup> )	23 <sup>a</sup>	
		total, n Oncotype DX	25	9 <sup>a</sup>	34	
Vallon-Christersson 2019 <sup>c</sup> ; LN+	888	niedrig, n	110 (22,6)	11	121	
		hoch, n	377	390 (97,3)	767	
		total, n Oncotype DX	487	401	888	
Vallon-Christersson 2019 <sup>c</sup> ; LN-	1583	niedrig, n	254 (27,1)	34	288	
		hoch, n	683	612 (94,7)	1295	
		total, n Oncotype DX	937	646	1583	

a: eigene Berechnung

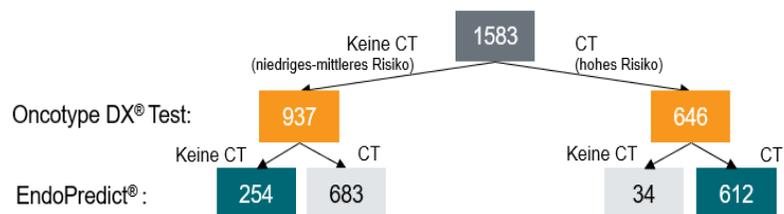
b: Werte selbst berechnet aus patientinnenindividuellen Daten

Die Prozentangaben zur Konkordanz beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der entsprechenden Oncotype DX-Risikokategorie.

LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen; N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Quelle: [IQWiG \(2020\)](#), Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom [10]

Die folgende grafische Darstellung verdeutlicht das Ausmaß an Entscheidungen, die nach der Studie von Vallon-Christersson abweichend vom evidenzbasierten Standard getroffen würden:



Von den 937 Patientinnen mit niedrigem Risiko (gemäß Oncotype DX® Test) werden mit EndoPredict

- 254 (27,1 %) als niedriges Risiko klassifiziert und erhalten in Übereinstimmung mit dem evidenzbasierten Standard keine Chemotherapie
- 683 (72,9 %) als hohes Risiko klassifiziert und erhalten abweichend vom evidenzbasierten Standard eine Chemotherapie

Von den 646 Patientinnen mit hohem Risiko (gemäß Oncotype DX® Test) werden mit EndoPredict

- 34 (5,3 %) als niedriges Risiko klassifiziert und erhalten abweichend vom evidenzbasierten Standard keine Chemotherapie

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 612 (94,7 %) als hohes Risiko klassifiziert und erhalten in Übereinstimmung mit dem evidenzbasierten Standard eine Chemotherapie</li> </ul> <p>Insgesamt hätten 43 % der Gesamtgruppe (1.583) eine Chemotherapie erhalten, von der Ihnen anhand des evidenzbasierten Standards abgeraten würde.</p> <p>Innerhalb der Studie wurden die Patientinnen nicht mit einer Chemotherapie, sondern ausschließlich endokrin behandelt, so dass der für die Fragestellung des Verfahrens relevante Nutzen oder Schaden der Therapie lediglich auf Annahmen basieren kann.</p> <p>Die Studie von Vallon-Christersson verdeutlicht das erhebliche Ausmaß an widersprüchlichen Therapieempfehlungen bzw. Fehlentscheidungen. Das Inkaufnehmen von therapeutischen Fehlentscheidungen anstelle der Anwendung der im Nutzen belegten Vorgehensweise ist gegenüber den betroffenen Patientinnen nicht verantwortbar.</p>		
55.	<b>Myriad</b>	<p>Executive Summary</p> <p>Myriad unterstützt den Beschlussentwurf von KBV, DKG und PatV.</p> <p>Der vorliegende Beschlussentwurf orientiert sich an der im Rapid Report des IQWiG identifizierten Evidenz auf Basis der prognostischen Leistungsfähigkeit, die auch das IQWiG durchgehend als „in einer ähnlichen Größenordnung“ im Vergleich zum Referenzbiomarker charakterisiert hat.</p> <p>Myriad ist überzeugt, auch den Kritikpunkt der Prognosestudien als „Studien geringer Ergebnissicherheit“ im Rahmen der Stellungnahme entkräften zu können.</p> <p>Myriad bittet um Klarstellung in Bezug auf den Gegenstand des Beschlussentwurfes: EndoPredict® oder EndoPredict®/EPclin (zur Differenzierung siehe unten).</p> <p>Myriad unterstützt den vorliegenden Beschlussentwurf, neben dem Referenzbiomarker, EndoPredict® in die Anlage I Nummer 30 (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) aufzunehmen.</p> <p>Als Hersteller von EndoPredict® werden wir nachfolgend ausschließlich zu unserem Produkt Stellung nehmen.</p>	Zustimmung zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wird zur Kenntnis genommen.	

<p>56.</p>	<p><b>Myriad</b></p>	<p>Myriad unterstützt den Beschlussentwurf von KBV, DKG und PatV und schlägt daher vor, die Nummer 30 der Anlage I der Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) zu ändern und EndoPredict® als weitere Methode (wenn möglich) unter Berücksichtigung der nachfolgenden Klarstellung) zu ergänzen.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Myriad begrüßt, dass im Rapid Report des IQWiG nunmehr alle relevanten EndoPredict®-Studien mit ihren Ergebnissen aufgelistet sind, sowohl die Studiendaten des molekularen EP Scores (in der Literatur und im Produkt auch 12-gene molecular score genannt) wie auch diejenigen des EPclin Scores, der algorithmischen -Ergänzung des molekularen Scores unter Einschluss der beiden patientenindividuellen klinischen Faktoren Tumorgroße und Nodalstatus (Filipits et al., 2011).</p> <p>Myriad begrüßt, dass durch die Berücksichtigung der Prognosestudien im Rapid Report die prognostische Aussagekraft von EndoPredict® als positiv belegt und als vergleichbar mit derjenigen des Referenzbiomarkers bei nodal negativen Patientinnen bewertet wird. Alle EndoPredict®-Studien zeigen konsistent, dass die prognostische Aussagekraft von EndoPredict® in nodal-negativen Patientinnen vergleichbar mit derjenigen des Referenzbiomarkers ist.</p> <p>Die Vergleichbarkeit der prognostischen Aussagekraft von EndoPredict® mit dem Referenzbiomarker gilt sowohl für den rein molekularen EP Score als auch für den EPclin Score.</p> <p>Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten nodal negativen Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen liegt für EndoPredict® (molekularer EP Score) in der gleichen Größenordnung wie beim Referenzbiomarker.</p> <p>Dieses wurde in einer Studie mit hoher Ergebnissicherheit für den molekularen EP Score gezeigt (Vallon-Christerssen et al., 2019). In dieser Studie wurde der EPclin Score nicht untersucht, da hierfür bei den beteiligten Wissenschaftlern das notwendige Softwaremodul nicht vorlag (persönliche Kommunikation mit Seniorautor der Arbeit, Prof. Johan Staaf, Lund Universität, Schweden).</p>	<p>Zustimmung zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der Stellungnehmer bekräftigt die Vergleichbarkeit beider auf EndoPredict® beruhenden Scores. Die Notwendigkeit der geforderten Klarstellung bleibt hierbei unklar.</p>	<p>Keine Änderung</p>
------------	----------------------	--	--	-----------------------

	<p>In drei weiteren Studien (TransATAC, ABCSG6, ABCSG-8) konnte konsistent gezeigt werden, dass gleiches für das Risiko eines Fernrezidivs gilt (Sestak et al., 2018, Buus et al., 2016, Filipits et al., 2011: Filipits et al., 2019).</p> <p>In der TransATAC-Studie waren EndoPredict® und der Referenzbiomarker in der Lage, bei nodal negativen Patientinnen eine Niedrigrisikogruppe mit einem Fernmetastaserisiko von &lt;10% nach 10 Jahren (molekularer EP-Score: 3% [95% KI: 1,5; 6%], EPclin: 6,6% [95% KI: 4,5; 9,7]; Oncotype DX: 5,9% [95% KI: 3,8; 9,1]) (Buus et al., 2016; Sestak et al., 2018) zu identifizieren.</p> <p>In den ABCSG6&amp;8-Studien lag bei nodal negativen Patientinnen das Fernmetastase-Risiko der Niedrigrisiko-Gruppe nach 10 Jahren für den molekularen EP Score bei 3,6% (95% KI: 1,2%-6%) und für den EPclin Score bei 4,5% (95% KI: 2,9%-6%), was die Ergebnisse der TransATAC-Studie bestätigt.</p> <p>Somit lag das Risiko für ein Fernrezidiv in der Niedrigrisiko-Gruppe bei EndoPredict® (molekularer EP Score und EPclin Score) analog dem des Referenzbiomarkers konsistent in allen Studien unter 10% (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls), was ein international und durch Leitlinien anerkannter Schwellenwert für eine Niedrigrisikogruppe ist (siehe unten).</p> <p>Damit wurden durch TransATAC und ABCSG6&amp;8 das Ergebnis der Studie von Vallon-Christerssen auch für den Endpunkt Fernrezidiv und für den EPclin Score bestätigt.</p> <p>Myriad stimmt der Bewertung des vorliegenden Beschlussentwurfes zu, dass die genannten prognostischen Studien die Vergleichbarkeit von EndoPredict® mit dem Referenztest bei nodal-negativen Patientinnen zeigen. Wir weisen aber zugleich darauf hin, dass dieses nicht nur für den molekularen EP Score, sondern in gleicher Weise auch für den EPclin Score gilt.</p> <p>Beide EndoPredict®-Scores (molekularer EP Score, EPclin) zeigen den Nutzen von EndoPredict®.</p> <p>Der Schlussfolgerung, dass EndoPredict® in der Lage ist, Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2- negativen, nodal negativen Mammarkarzinom mit niedriger Gesamtmortalität und niedrigem Fernmetastaserisiko zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann, stimmen wir vollumfänglich zu. Dieses wird durch</p>		
--	--	--	--

		die positiven Empfehlungen von EndoPredict® in allen relevanten klinischen Leitlinien bestätigt wird.		
57.	Myriad	<p><b>Bitte um Klarstellung</b></p> <p>Myriad hält eine Aufnahme von EndoPredict®: niedrig/hoch: <math>\geq 5</math> in die Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung verfahrenstechnisch und erstattungsrechtlich für gut begründbar, möchte aber gleichwohl auf den EPclin Score hinweisen und würde eine Klarstellung, die den EPclin Score ebenfalls aufführt, begrüßen.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Bei EndoPredict® handelt es sich um ein mehrstufiges Verfahren zur Untersuchung des Rezidivrisikos für Patientinnen mit Brustkrebs.</p> <p>Das Testergebnis ermöglicht eine Risikoeinschätzung, die als Grundlage für die ärztliche Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie dient.</p> <p>Als Grundlage dient eine Probe des Tumorgewebes, aus dem dann im Labor isolierte RNA gewonnen wird. Die Analyse der RNA erfolgt durch ein spezielles Test-Kit (Expressionsmessung). Im Anschluss werden die so gewonnenen Expressionswerte durch eine speziell entwickelte EndoPredict® Software ausgewertet.</p> <p>EndoPredict® untersucht insgesamt 12 für die Diagnostik relevante Gene, von denen vier als Referenz- bzw. Kontrollgene dienen. Als ein erstes Ergebnis dieser Auswertung liefert das Verfahren den Molekularen 12-Gen-Score (molekularer EP-Score).</p> <p>Neben diesem Molekularen 12-Gen-Score werden zwei patientenindividuelle klinische Faktoren zur Laborauswertung herangezogen: dieses sind die Tumorgröße und die Anzahl der befallenen Lymphknoten (Nodalstatus).</p> <p>Aus diesen drei Faktoren – dem molekularen 12-Gen-Score (molekularer EP Score) sowie den patientenindividuellen Faktoren Tumorgröße und Nodalstatus – wird mit der EndoPredict® Software der EPclin Score (EndoPredict®/EPclin) als Testergebnis mit patientenindividuellen Faktoren berechnet.</p> <p>Aus den genannten Gründen schlagen wir vor, dieses im Rahmen des weiteren Verfahrens zu berücksichtigen und den Beschlussentwurf um die</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. S. lfd. Nr. 56.	Keine Änderung

		vollständige Bezeichnung der Vorgehensweise EndoPredict® inklusive patientenindividueller Faktoren zu ergänzen (EndoPredict®/EPclin®: niedrig/hoch $\geq 3.3$ ).		
58.	<b>Myriad</b>	<p>Ergänzender Hinweis zum Umstand fehlender Konkordanzstudien zum Referenzbiomarker</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Wir stimmen zu, dass die gefundenen analytischen Konkordanzstudien nicht geeignet sind, um die Nutzensaussage vom Referenzbiomarker auf die anderen Biomarker zu übertragen, möchten aber grundsätzlich anmerken dass Konkordanzstudien lediglich der Evaluation der analytischen Übereinstimmung der Ergebnisse von zwei Tests dienen.</p> <p>Konkordanzstudien liefern eine Angabe darüber, wie viele Patientinnen durch zwei Tests in die gleiche Risikogruppe (konkordante Klassifikation) und wie viele Patientinnen in unterschiedliche Risikogruppen (diskordante Klassifikation) klassifiziert werden. Sie erlauben aber keinen Rückschluss darauf, welcher Biomarker bei einer diskordanten Klassifikation das „richtige“ Ergebnis bezüglich der Prognose der Patientin liefert.</p> <p>Studien, die die prognostische Aussagekraft zweier Biomarker miteinander vergleichen, sind deshalb klinisch relevanter, da sie das Überleben der Patientin berücksichtigen (Prognosestudien), als solche Studien, die nur das analytische Testergebnis miteinander vergleichen (Konkordanzstudien).</p> <p>Darüber hinaus ist das Konzept von analytischen Konkordanzstudien beim Vergleich mit dem Referenzbiomarker in diesem Verfahren, wie bereits in den tragenden Gründen aufgeführt, kritisch zu sehen, da der Referenzbiomarker unterschiedliche Schwellenwerte für die Niedrigrisikoklassifikation in nodal positiven und nodal negativen Patientinnen sowie in jüngeren (&lt;50 Jahre) und älteren Patientinnen (&gt;50 Jahre) verwendet. Von daher kann die Konkordanz nur in klar definierten Subgruppen von Patientinnen und nicht in einer Mischpopulation untersucht werden.</p> <p>Wir möchten in diesem Zusammenhang aber nochmals ausdrücklich darauf hinweisen, dass für EndoPredict® mit der Studie von Vallon-Christerssen und mit der TransATAC-Studie zwei direkte prognostische Vergleichsstudien mit dem Referenzbiomarker vorliegen, in der die prognostische</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung

		<p>Aussagekraft beider Tests unabhängig voneinander in denselben Patientinnen verglichen wird.</p> <p>Beide Studien zeigten in nodal negativen Patientinnen eine vergleichbare prognostische Aussagekraft von EndoPredict® wie der Referenzbiomarker (Buus et al., 2016; Sestak et al., 2018; Vallon-Christerssen et al., 2019). Da in den genannten direkten Vergleichsstudien dieselben Patientinnen mit EndoPredict® und dem Referenzbiomarker untersucht wurden, ist das Risiko einer Verzerrung durch heterogene Populationen mit unterschiedlichen Basalrisiken eher unwahrscheinlich und die Ergebnissicherheit hoch.</p>		
59.	Myriad	<p>Ergänzender Hinweis zum vom IQWiG geforderten Niedrigrisikowert von 5%</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Myriad stimmt der Aussage zu, dass der vom IQWiG gesetzte Niedrigrisikogrenzwert von 5% für eine Nutzenfeststellung in Prognosestudien selbst in der TAILORx-Studie für den Punktschätzer nicht erreicht wurde, obwohl ein Nutzen von Oncotype DX in der randomisierten Studie belegt wurde.</p> <p>Das Ergebnis der prospektiv-randomisierten TAILORx-Studie zeigt klar, dass ein Niedrigrisikogrenzwert von 5% für den Nutzen einer Chemotherapie zu niedrig ist und dass der seit Jahren international akzeptierte Grenzwert von 10% für Fernrezidive bestätigt wird.</p> <p>Die Bestätigung des 10% Niedrigrisikogrenzwertes kann aus der Abb. S5 im Supplement der Publikation der TAILORx-Studie abgeleitet werden (Sparano et al., 2018). Diese Abbildung zeigt das individuelle Fernrisiko in Abhängigkeit vom Recurrence Score (und nicht das „Gruppenrisiko“ in einer Kaplan-Meier-Schätzung). Nach dieser Abbildung beträgt das individuelle Risiko für eine Fernmetastase nach 9 Jahren ohne Chemotherapie für eine Patientin mit RS 25 ca. 9% (was extrapoliert 10% nach 10 Jahren entspricht). Die Abbildung zeigt, dass selbst Patientinnen mit einem Fernrezidiv-Risiko von 9% nach 9 Jahren keinen signifikanten Benefit von einer Chemotherapie haben. Somit wurde 10% nach 10 Jahren als Niedrigrisikogrenzwert für Fernrezidive bestätigt.</p> <p>Das bedeutet, dass eine prospektiv-randomisierte Studie mit einem Niedrigrisikogrenzwert von 5% schon aus ethischen Gründen mit EndoPredict® nicht mehr durchführbar ist. Aufgrund der existierenden Studienlage von EndoPredict® und aufgrund der Ergebnisse der TAILORx-Studie können</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung

		<p>Patientinnen mit einem Fernmetastaserisiko unter 10% aus ethischen Gründen nicht in einen Chemotherapiearm randomisiert werden. Hierbei würden schwerwiegende Nebenwirkungen bei einer Niedrigrisikoerkrankung in Kauf genommen werden, ohne dass ein entsprechender Nutzen der Chemotherapie zu erwarten ist.</p>		
60.	Myriad	<p>Ergänzender Hinweis zur Bewertung von einem Teil der EndoPredict® Prognosestudien als Studien geringer Ergebnissicherheit.</p> <p>Wir möchten nochmals auf die aus unserer Sicht zu kritisierende Bewertung der Ergebnissicherheit prognostischer Studien durch das IQWiG - basierend auf willkürlich festgelegten Grenzwerten hinweisen.</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>So sehr Myriad es begrüßt, dass nun alle Prognosestudien mit EndoPredict® Gegenstand der Entscheidung des G-BA geworden sind, so verstehen wir weiterhin nicht, warum allein die Tatsache eines Anteils von weniger als 70% in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen die Aussagequalität von Prognosestudien in Frage stellen bzw. verringern sollen.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht gerechtfertigt, da die angeblich geringe Ergebnissicherheit dieser Studien lediglich mit dem Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Proben begründet wird und die Schwellenwerte des IQWiG &lt;70%, 70-90% und &gt;90% rein willkürlich und ohne Angabe einer Begründung oder Referenz gewählt sind.</p> <p>Die Frage der Ergebnissicherheit bzw. der Schwellenwerte wurde im bisherigen Verfahren bereits mehrmals von verschiedenen Beteiligten in unserem Sinne beantwortet und entsprechend in den S3-Leitlinien auch kommentiert (S3-Leitlinie 2020, S. 126).</p> <p>Um eine hohe Ergebnissicherheit unserer Studien zu gewährleisten und das Risiko einer Verzerrung zu minimieren, sind wir für EndoPredict dem international von Leitlinienkommissionen und auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier (Abschnitt 3.5) akzeptierten Ansatz von Simon et al (2009) gefolgt:</p> <p>(1) Alle drei Prognosestudien von EndoPredict®, ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC verwenden Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Diese bezieht sich hauptsächlich auf den Bericht des IQWiG. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p>	Keine Änderung

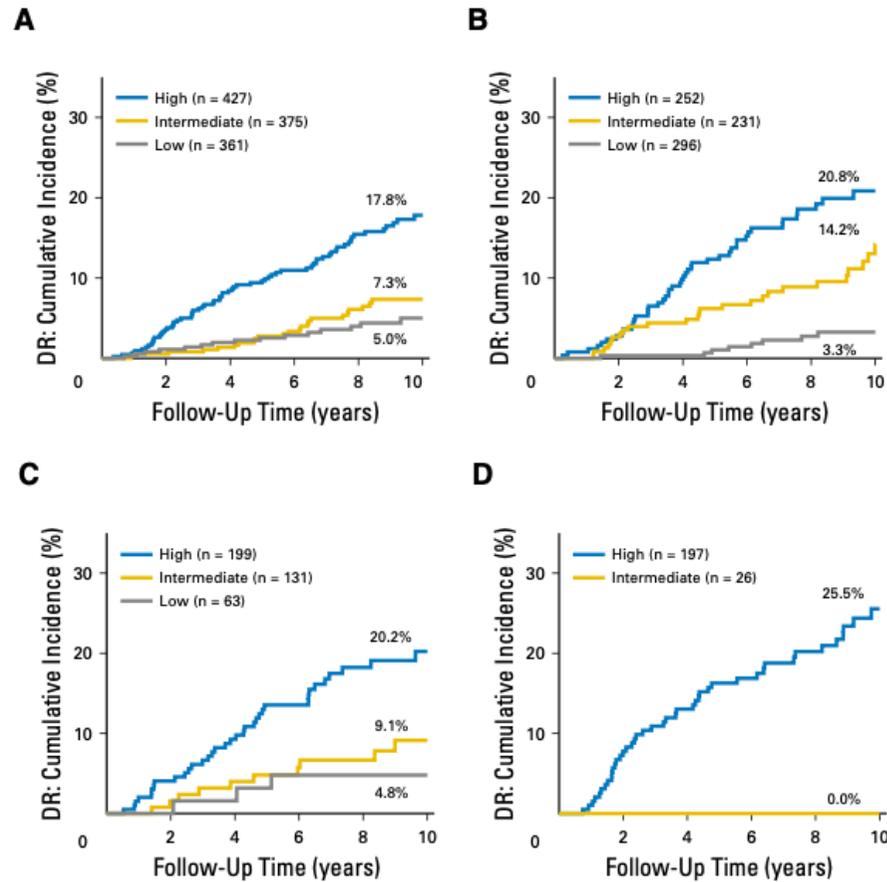
		<p>(2) Die in die Biomarker-Analysen eingeschlossenen Patientinnen haben vergleichbare klinische Charakteristika, wie die Patientinnen der Gesamtstudien.</p> <p>(3) Alle Studien haben eine ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können.</p> <p>Alle drei Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse und sind aus den geschilderten Gründen keinesfalls als "Studien geringer Ergebnissicherheit" zu qualifizieren.</p> <p>In der Arbeit von Simon et al. (2009) werden 66% berücksichtigter Patienten als Richtschnur genannt. Zusätzlich wird darauf hingewiesen, dass diese Anforderung nicht universell anwendbar sei und alternativ auch durch andere Methoden ein Selektions-Bias vermieden werden könne.</p> <p>In den EndoPredict®-Studien (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) wurden diese alternativen Ansätze verwendet, um einen Selektions-Bias zu vermeiden:</p> <p>(1) Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.</p> <p>(2) Patientinnen mit vergleichbaren klinischen Charakteristika, wie in den Gesamtstudien</p> <p>(3) Ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können</p> <p>Darüber hinaus wurden in der direkten Vergleichsstudie mit dem Referenzbiomarker, der TransATAC-Studie, dieselben Patientinnen mit EndoPredict und dem Referenztest untersucht, was die Ergebnissicherheit einer vergleichenden Betrachtung beider Biomarker erhöht.</p> <p>ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC, die vom IQWiG Studien mit geringer oder mäßiger Ergebnissicherheit bewertet wurden, sind in den nationalen Leitlinien in Deutschland (AGO 2020, S3 2020) sowie in den internationalen Leitlinien (ESMO 2019, ASCO 2019, NCCN 2020) als EndoPredict® Validierungsstudien anerkannt und bilden die Grundlage für die Empfehlung des EndoPredict Tests durch diese Leitlinien.</p>		
--	--	---	--	--

		Aus diesen Gründen handelt es sich auch bei den Studien ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC nicht um Studien geringer oder mäßiger Ergebnissicherheit, sondern um Prognosestudien mit hoher Ergebnissicherheit, die den Nutzen von EndoPredict® vollumfänglich belegen.		
61.	Veracyte	<p><i>“Konkordanzstudien sind nicht geeignet, um die Nutzensaussage zu übertragen, da fehlender Index-Biomarker, an verschiedenen Populationen und mit divergierenden Cut-offs von ODX durchgeführt”:</i></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p><u>Divergierende Cut-offs</u> werden zu einem Diskussionspunkt für alle anderen Studien, da diese für den Test Oncotype DX in der als maßgeblich betrachteten TAILORx -Studie anders sind und die Niedrigrisikoschwelle weiter nach unten verschiebt. Aber die Vergleichsstudie von z.B. <sup>2</sup>Dowset et al, JCO 2013 wertet Daten von ODX und Prosigna in derselben Patientengruppe von 1.017 Patientinnen mit dem gleichen Endpunkt (vom IQWiG in D14-01 aufgrund der sog. Simon-Kriterien nicht akzeptiert) aus und kommt zu ähnlichen Ergebnissen für diese beiden Tests. Für eine Vergleichsstudie sind die verglichenen Daten relevant, nicht die für jeden Test ausgewerteten Proben aus der ursprünglichen Studienpopulation.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p> <p>Wir weisen darauf hin, dass die vorliegenden Konkordanzstudien aufgrund der in den Tragenden Gründen aufgeführten Mängel keinerlei Aussage zur Übertragung der Nutzensaussage des Oncotype zulassen und daher weder für noch gegen den Nutzen weiterer Tests sprechen.</p>	Keine Änderung
62.	Veracyte	<p><b>Gesamtkonkordanz</b>, Tabelle 41</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Bei den Schwankungen der DFS-Daten von 43-74% zwischen den Tests werden nodal negative und nodal positive Daten gemischt. Betrachtet man nur die nodal negativen Patientengruppen, so ist für IHC keine Differenzierung und für Mammaprint nur ein Wert angegeben. Für die nodal negative Gruppe allein beträgt die Datenabweichung innerhalb eines Tests 10% (BCI, Endopredict, Prosigna). Der Gesamtbereich für N- variiert dann zwischen 43%-63%; N+ (1-3) bewegt sich zwischen 47-66%. ODX wird in dieser Tabelle nicht berücksichtigt! Vallon-Christersson und Alvarado erörtern die Gründe für diese Ergebnisse und was den Vergleich dieser Tests so schwierig macht. Hinweis: Epiclin wird allein klinisch nicht angewendet.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Diese bezieht sich hauptsächlich auf den Bericht des IQWiG. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p>	Keine Änderung
63.	Veracyte	<p><b>Vergleich ODX-Prosigna</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p><sup>9</sup>Costa et al, JCO 2018 äußerten sich zum Vergleich von Tests: Tumore, die nach dem PAM50-basierten ROR-Score als im Niedrigrisiko eingestuft</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Konkrete Ände-</p>	Keine Änderung

		wurden, wiesen eine niedrigere DR nach 10 Jahren auf, verglichen mit Tumoren mit niedrigem Risiko gemäß dem üblichen RS-Tool, bei dem die meisten Patientinnen Tumore von weniger als 2 cm aufwiesen und alle nodal negativ waren. Dieser Artikel unterstreicht die Unterschiede zwischen den Tests, insbesondere im Hinblick darauf, wie Risikogruppen definiert und eingestuft werden.	rungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.	
64.	Veracyte	<p><b>Ergebniszuverlässigkeit/-sicherheit</b> (90%-70% der Patientinnen in der Auswertung mit mäßiger Sicherheit, weniger als 70% der Patientinnen in der Auswertung mit niedriger Datensicherheit).</p> <p><b>Begründung:</b> Der Maßstab für die Ergebnissicherheit in dieser Auswertung unterscheidet sich nicht sehr von den Simon-Kriterien. Wir sind der Meinung, dass andere Kriterien relevanter sind als die Anzahl der aus der gesamten Population ausgewerteten Patientinnen, solange die statistisch relevanten Voraussetzungen erfüllt sind.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.	Keine Änderung
65.	Veracyte	<p><b>Prognosestudien:</b> a. mit hoher Ergebnissicherheit für den patientenrelevanten Endpunkt OS: <u>„Daten aus <sup>3</sup>Laenkhalm et al JCO 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da eine Auswertung der nodal negativen Patientengruppe fehlte.“</u></p> <p><b>Begründung:</b> <u>Dies ist nicht richtig!</u> Die Daten werden für nodal negative Patientinnen dargestellt, die einem niedrigen und hohen ROR zugeordnet wurden und ein DR-Risiko von 5,0% (95% CI, 2,9% bis 8,0%) respektive 17,8% hatten. In dieser landesweiten Kohorte wurden 1.163 nodal negative und 1.395 nodal positive Patientinnen ausgewertet. Nach 10 Jahren wiesen Patientinnen mit einem beliebigen Lymphknotenstatus (d.h. jeweils betrachtet, null bis drei positive Lymphknoten) und einem niedrigen ROR-Score, ohne Chemotherapie, mit adjuvanter endokriner Behandlung (ET) über 5 Jahre, eine DR-Rate von 4,3% auf. Bemerkenswert ist, dass Tumore, die nach dem PAM50-basierten ROR-Score dem niedrigen Risiko zugeordnet wurden, eine niedrigere DR nach 10 Jah-</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer kritisiert die Aussage in den Tragenden Gründen, dass zum Endpunkt Gesamtüberleben Daten aus der Studie Laenkhalm 2018a nicht berücksichtigt werden konnten, da sich diese auf Patientinnen mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten bezogen. In seiner Begründung bezieht sich der Stellungnehmer jedoch auf Auswertungen zum Endpunkt Fernrezidivrisiko.  Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.	Keine Änderung

ren aufwiesen, als Tumoren mit niedrigem Risiko nach dem allgemein verwendeten RS-Tool. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 9,2 Jahre für DR und 12,5 Jahre für OS. Siehe Die Abbildungen unten zeigt die

*Kumulative Inzidenz nach Rezidivrisikogruppen jeweils für null, einen, zwei und drei positive Lymphknoten. (A) Nodal negativ, (B) ein positiver Lymphknoten, (C) zwei positive Lymphknoten und (D) drei positive Lymphknoten. DR, Fernrezidiv.*



66.	Veracyte	<p><b>Neue Daten</b> – fehlend im Rapid Report, da nach Sept. 2019 publiziert</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Neben der berücksichtigten Vergleichsstudie <sup>4</sup>Vallon-Christersson 2019 wollen wir Daten hinzufügen, die von beim letzten SABCS vorgestellt wurden und deshalb nicht im Rapid Report enthalten sind (<sup>5</sup>Sestak et al, SABCS Dec 2019 P5-06-05, explorative Analyse der TransATAC-Studie). Diese Studie berücksichtigt beide Cut-offs von ODX und berichtet über eine Risikostratifizierung mit DR-Raten nach 10 Jahren bei 663 Patientinnen, die unterschiedliche Risikokategorien hinsichtlich ROR und RS aufwiesen. Die dargestellten Ergebnisse stimmen mit den in Anlage 3 zusammengefassten Ergebnissen überein und stützen die Sicherheit der TransATAC-Daten. Patientinnen, die nach beiden Cut-off-Punkten als mit niedrigem Risiko für RS, aber nach ROR mit mittlerem oder hohem Risiko eingestuft wurden, hatten ein signifikant schlechteres Ergebnis nach 10 Jahren. In der TransATAC-Population wurden nodal negative Frauen durch Prosigna-ROR besser den entsprechenden Risikogruppen zugeordnet. Bei Anwendung der neuen TailorX-Cut-offs zeigte die revidierte Risikokategorie der abweichenden Patientengruppe mit RS niedrig/ROR mäßig bis hoch eine geringere Prognosegenauigkeit im Vergleich zu früheren kommerziellen Cut-offs.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über eine neue Auswertung der TransATAC-Studie, die als Poster beim letzten SABCS vorgestellt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p>	Keine Änderung
67.	Veracyte	<p><b>unterstützende</b>, nicht berücksichtigte Daten</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Daten aus der prospektiven, randomisierten OPTIMA Prelim-Studie, bei der <sup>6</sup>Bartlett et al JNCI JNatI Cancer Inst. 2016 die prognostizierte Risikostratifizierung und Subtyp-Klassifizierung verschiedener Multiparameter-Tests an derselben Population verglich. 330 Frauen wurden randomisiert einer Standard-Chemotherapie (Chemotherapie und endokrine Therapie) oder einer testgesteuerten Chemotherapie zugeordnet, wenn der RS-Wert mit ODX höher als 25 war. Im Ergebnis wurde Prosigna die höchste Priorität für weiterführende Untersuchungen zuerkannt - die derzeit rekrutierende klinische RCT „OPTIMA-Studie“ an Patientinnen mit mehr als 3 positiven Lymphknoten und größeren Tumoren als 2 cm.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über weitere Daten, die nicht berücksichtigt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p>	Keine Änderung
68.	Veracyte	<p><b>Prognosestudien</b>  <u>b. mit mäßiger Ergebnissicherheit für den Endpunkt DRFS:</u></p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über weitere Daten,</p>	Keine Änderung

		<p>die zitierte Studie von Sestak et al 2018 enthält entgegen der Ausführungen wichtige zu berücksichtigende Daten</p> <p>Begründung:</p> <p>Wir möchten darauf hinweisen, dass die erwähnte Studie von <sup>1</sup>Sestak et al JAMA Oncol 2018 (<b>Evidenzlevel 1b</b>) <b>auch über Prosigna im Vergleich zu ODX berichtet - nicht nur Endopredict!</b> In dieser Untersuchung wies Prosigna im Vergleich zu anderen Tests sowohl bei nodal negativen als auch bei nodal positiven Patientinnen die niedrigsten Raten von DR nach 10 Jahren bei Patientinnen der Niedrigrisikogruppe auf.</p> <p>Die berichteten Ergebnisse sind: Fernrezidivrisiko in den Jahren 5-10 bei nodal negativen Patientinnen</p> <p>ODX: 4,8% NIEDRIG; 9,6% MITTEL; 16,1% HOCH</p> <p>EP: 4,3% NIEDRIG; 14,6% HOCH</p> <p><b>PROSIGNA: 1,4% NIEDRIG; 10,0% MITTEL; 23,2% HOCH</b></p> <p><u>Patientinnen mit niedrigem Risiko hatten eine DR-Spätrezidivrate von 1,4% (5-10 Jahre), was im Vergleich zu anderen Tests die niedrigste Rate darstellt.</u></p>	<p>die nicht berücksichtigt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p>	
69.	Veracyte	<p>Einbeziehung der klinisch-pathologischen Parameter in den Algorithmus das Testergebnisses</p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Außer ODX beziehen alle anderen Tests die klinisch-pathologischen Parameter in das Ergebnis mit ein. <sup>7</sup>Dowsett et al 2019 weisen auf diese wichtige Tatsache hin und wie dies die Risikozuweisung bei ODX beeinflussen würde! Und dies unabhängig von einer Bewertung der Ergebnissicherheit mittels einer RCT oder prospektiven Studie generierten Daten.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung</p>

**Position B: Hinweise zum Beschlussentwurf**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
-----	--------------	---	------------	-------------------------------------

70.	DGP/DGS/BDP	<p><b>„I. Die Anlage I wird in der Nummer 30 („Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“) wie folgt geändert:</b></p> <p>1. In § 2 („Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen“) wird Absatz 1 wie folgt geändert:</p> <p>a) In Satz 1 werden nach dem Wort „Score®“ folgende Wörter eingefügt „, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.“.</p> <p>b) In Satz 2 werden nach dem Doppelpunkt folgende Wörter eingefügt „Oncotype DX Breast Recurrence Score®:“ und der Punkt durch ein Semikolon ersetzt. Nach dem Semikolon werden folgende Wörter eingefügt</p> <p>„EndoPredict®: niedrig / hoch: <math>\geq 5</math>; MammaPrint®: niedrig: <math>&gt; 0</math>, hoch: <math>&lt; 0</math>; Prosigna®: niedrig / mittel / hoch: <math>\geq 41</math>, <math>&gt; 60</math>.“</p> <p><b>Wir halten die Aufnahme der im Beschlussentwurf genannten Multigentests in die Regelversorgung unter den genannten Bedingungen für gerechtfertigt und unterstützen nachdrücklich den Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Wir begrüßen die umfassende, kritische und sorgfältige Auseinandersetzung mit der Literatur und den Ergebnissen der verschiedenen IQWiG-Berichte1-3. Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde entsprechend §4 der MBVerfV unter Heranziehung verschiedener prospektiver und retrospektiver Studien sowie populationsbezogener Serien ermittelt.</p> <p>Zusammenfassend wird in den Tragende Gründen festgestellt:</p> <p>„Die eingehende Prüfung des aktuellen Stands der Erkenntnisse hat somit ergeben, dass die in Prognosestudien mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit untersuchte Vorhersagemöglichkeit bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben unter der Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score® und der Anwendung weiterer im An-</p>	Zustimmung zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung
-----	-------------	--	--	----------------

		<p>trag des GKV-SV genannter Vorgehensweisen hinreichend vergleichbar ist. In Prognosestudien mit hoher Ergebnissicherheit konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben für andere Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie für die bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Spezifizierung. Die Ergebnisse für den ergänzend betrachteten Endpunkt fernrezidivfreies Überleben unterstützen dies. Die Kriterien für einen hinreichenden Beleg des Nutzens werden als erfüllt betrachtet für die Vorgehensweisen EndoPredict, MammaPrint und Prosigna. Somit liegen die Voraussetzungen vor, um festzustellen, dass auch für diese Spezifizierungen der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom der Nutzen hinreichend belegt ist. Daher werden die Vorgehensweisen EndoPredict, MammaPrint und Prosigna zusätzlich zur bereits anerkannten Vorgehensweise Oncotype DX Breast Recurrence Score® in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen. In Anlage I der MVV-RL wird die Spezifizierung der Nummer 30 biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom ergänzt um die Vorgehensweisen EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna®.“</p> <p>Damit steht dieser Beschlussentwurf im Einklang mit internationalen, evidenzbasierten Leitlinien und Empfehlungen, insbesondere auch der S3-Leitlinie.7,13-15,20,21</p> <p>Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie sollte ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unter den genannten Bedingungen herangezogen werden können, ohne dies auf einen einzelnen Multigentest zu beschränken. Wir halten die Aufnahme der im Beschlussentwurf genannten Multigentests in die Regelversorgung unter den genannten Bedingungen für gerechtfertigt und unterstützen daher nachdrücklich den Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV.</p>		
71.	<b>EbM</b>	<b>Eigenes Verständnis des Beschlussentwurfs</b>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung

		Die KBV, die DKG und die PatV wollen neben Oncotype DX® auch EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna® als GKV-Leistung einführen. Man argumentiert darüber, dass die prognostische Güte der anderen Biomarker ähnlich gut wie bei Oncotype DX® sei. Auch könne man von der initial festgelegten 5%-Grenze auf eine 10%-Grenze abweichen, weil auch der RCT-geprüfte Biomarker die 5%-Grenze nicht erfülle.	Wir weisen darauf hin, dass in den Tragenden Gründen von KBV/DKG/PatV keine 10%-Grenze festgelegt wurde.  S. auch lfd. Nr. 3	
72.	<b>EbM</b>	<p><b>Ablehnung des Beschluss-entwurfs von KBV/DKG/PatV</b></p> <p>Für die neuen Testverfahren liegen keine Langzeit-Ergebnisse aus RCTs vor.</p> <p>Die prognostischen Studien zeigen relevante methodische Limitierungen. Prognostische Daten alleine lassen nur im Extremfall auf einen Nutzen des Einsatzes der Tests schließen. Es reicht für einen Nutznachweis nicht aus, dass ein Biomarker eine ähnlich hohe prognostische Güte wie der RCT-geprüfte Biomarker erreicht, selbst wenn diese Daten in derselben Population gewonnen wurden. Es muss auch der Nutzen einer aufgrund der Testergebnisse gewonnenen Risikoeinschätzung unterlassenen bzw. eingesetzten Chemotherapie dokumentiert werden. Dies ist üblicherweise nur durch RCTs möglich. Da die Konkordanz der neuen Biomarkertests mit dem Standardverfahren Oncotype DX nicht gegeben ist, bleibt die Wirksamkeit der Tests unklar. Ein patientenrelevanter Schaden durch den Einsatz der neuen Tests kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Das EbM-Netzwerk empfiehlt zudem die Beibehaltung der in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) dargestellten Ableitung, nach deren Ergebnis gefordert wird, dass das Rezidivrisiko insgesamt (krankheitsfreies Überleben) mit hoher Sicherheit nicht den Wert von 5% in der Niedrigrisikogruppe überschreitet. Die Prognosestudien zu den neuen Testverfahren können eine solche Abgrenzung / Definition einer Niedrigrisikogruppe nicht nachweisen. Dass der RCT-geprüfte Biomarker die 5%-Grenze ebenfalls nicht erfüllt, ist kein stichhaltiges Gegenargument, weil eine solche Argumentation die Bewertung von RCTs und Prognosestudien in unangemessener Weise miteinander vermischt.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Wir weisen darauf hin, dass die vorliegenden Konkordanzstudien aufgrund der in den Tragenden Gründen aufgeführten Mängel keinerlei Aussage zur Übertragung der Nutzensaussage des Oncotype zulassen und daher weder für noch gegen den Nutzen weiterer Tests sprechen.</p> <p>s. auch lfd. Nr. 3</p>	Keine Änderung

**Position B: Hinweise zu den Tragenden Gründen**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
73.	Agendia	<p><b>14. Auf Seite 3 wir ausgeführt: „Es wurden insgesamt 7 Konkordanzstudien eingeschlossen, in denen die Übereinstimmung der Zuordnung von Patientinnen zu den verschiedenen Risikogruppen zwischen Oncotype DX und anderen Tests untersucht wurde.“</b></p> <p><b>Vorgeschlagener Zusatz: Zusätzlich wurde die Studie Ibraheem et al., 2020 berücksichtigt, die die Konkordanz von MammaPrint und Oncotype DX analysiert.</b></p> <p>Seit Publikation des IQWiG-Berichts im Februar 2020 wurde eine Studie einer unabhängigen Arbeitsgruppe an der University of Chicago publiziert, die die Konkordanz der Tests MammaPrint und Oncotype DX untersuchte (Ibraheem et al., 2020).</p> <p>Die Studie umfasste eine Kohorte von Frauen aus der amerikanischen National Cancer Data Basis (NCDB), die mit hormonrezeptor-positivem Brustkrebs (HR+) diagnostiziert waren und zwischen 2010 und 2016 mit Oncotype DX oder MammaPrint behandelt wurden.</p> <p>Mittels Propensity Score Matching wurden zwei Gruppen auf Basis klinischer und demographischer Charakteristika gebildet: eine Gruppe erhielt Oncotype DX, die andere MammaPrint. Die Autoren untersuchten die Assoziation zwischen der Anwendung von Oncotype DX oder MammaPrint mit dem Gesamtüberleben.</p> <p>Das Propensity Score Matching erfolgte auf Basis von Alter, Ethnizität, Jahr der Diagnose, Charlson Komorbiditäts-Index, Anzahl positiver Lymphknoten, Tumorgroße, Tumorart in der Histologie, Grad, Progesteronrezeptor-Status, Befall von Lymphgefäßen, medianem Einkommen und Zensus-Region.</p> <p>Um die Resultate zwischen Niedrig- und Hochrisiko Oncotype DX und MammaPrint Patientinnen besser vergleichen zu können, wurden Patientinnen, die Oncotype DX erhalten hatten, in zwei</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über eine Studie, die nicht berücksichtigt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.	Keine Änderung

	<p>Kategorien aufgeteilt. Die Kriterien für die dichotome Aufteilung bei Patientinnen mit Erkrankung ohne Lymphknotenbefall basieren auf den Resultaten aus der TAILORx-Studie, die gezeigt hatte, dass Patientinnen mit Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall und einem Risikoscore &lt; 25 nicht von einer Chemotherapie profitieren (Sparano et al., 2018). Die Autoren verglichen schließlich 5042 Patientinnen, die Oncotype DX erhalten hatten, mit 5042 Patientinnen, die MammaPrint erhalten hatten.</p> <p>Das 5-Jahres-Risiko zu versterben lag bei 3,4% in der MammaPrint-Gruppe mit niedrigem Risiko und bei 4,7% in der Oncotype DX-Gruppe mit niedrigem Risiko. Der prognostische Wert von MammaPrint ähnelt dem von Oncotype DX; der C-Index betrug 0,614 (95% Konfidenzintervall, 0,572-0,657) für MammaPrint und 0,581 (95% Konfidenzintervall, 0,530-0,631) für Oncotype DX, vgl. nachstehende Übersicht.</p> <p><i>Die <b>Übersicht</b> ist im Volltext der Stellungnahme in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> abrufbar.</i></p> <p>Die Resultate der vorliegenden Studie sind sehr wichtig für die klinische Praxis, weil sie den prognostischen Wert von MammaPrint und Oncotype DX anhand von Real World Daten vergleichen. Obwohl die beiden Tests moderat ähnlich sind, zeigt die vorliegende Studie, dass ihr prognostischer Wert vergleichbar ist. Der C-Index, der die Fähigkeit eines Biomarkers zwischen Risikogruppen zu unterscheiden abbildet, erwies sich als ähnlich für die beiden Test mit 0,614 für MammaPrint sowie 0,581 für Oncotype DX in der 3-er Kategorie und 0,608 für Oncotype DX in der 2-er Kategorie in den entsprechenden Kohorten (Ibraheem et al., 2020, vgl. Tabelle 2, nachstehend). Diese Studie zeigt, dass die Konkordanz moderat ist, wie auch der IQWiG-Bericht konstatiert. Die Studie bestätigt jedoch die vergleichbare prädiktive Power der Tests (der für MammaPrint geringfügig höher lag als für Oncotype DX), was für eine Entscheidung hinsichtlich Kosten-erstattung im Vordergrund stehen sollte.</p>		
--	--	--	--

		<p>Aufgrund gleichen prognostischen Werts sollte MammaPrint ebenfalls vergütet werden, da der Nutzen der Methode bereits mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Juni 2019 festgestellt wurde.</p> <p><i>Die <b>Tabelle Prognostic Value of MammaPrint and Oncotype DX in Matched Samples</b> ist im Volltext der Stellungnahme in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter <a href="http://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> abrufbar.</i></p>		
74.	Agendia	<p><b>15. Seite 3: „Die Übereinstimmung zwischen der Zuordnung von Patientinnen durch den Oncotype DX und der Zuordnung durch andere Tests lag zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint).“ Vorgeschlagener Zusatz:</b></p> <p><b>Die Ergebnisse legen nahe, dass die Separation zwischen den Risikogruppen in Bezug auf das Überleben bei Anwendung des der Genexpressionstests Oncotype DX oder MammaPrint ähnlich war, obwohl der prognostische Wert für Patientinnen der MammaPrint Kohorte etwas höher war. Daher kann geschlussfolgert werden, dass sowohl Oncotype DX als auch MammaPrint-Tests valide Patientinnen identifizieren können, welche zur Niedrigrisikogruppe gehören und somit auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten können (Ibraheem et al. 2020).</b></p> <p>Zur Begründung dieses Vorschlags verweisen wir auf die Ausführungen zu der Studie Ibraheem et al., 2020 unter Punkt 14.</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über eine Studie, die nicht berücksichtigt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.	Keine Änderung
75.	Agendia	<p><b>16. Seite 7: „Die gefundenen Konkordanzstudien waren nicht geeignet, um die Nutzensaussage zu übertragen. Hierfür hätte ein Index-Biomarker eine Teilpopulation identifizieren müssen, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker, dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist, identifiziert. Allerdings wurde der Referenztest in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt, was erforderlich gewesen wäre, um zu prüfen, ob die Risikoklassifizierungen der</b></p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über eine Studie, die nicht berücksichtigt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.	Keine Änderung

		<p>anderen biomarkerbasierten Tests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen.</p> <p><b>Vorgeschlagener Zusatz: MammaPrint zeigt ausreichende Konkordanz.</b></p> <p>Zur Begründung dieses Vorschlags verweisen wir auf die Ausführungen zu der Studie Ibraheem et al., 2020 unter Punkt 14.</p>		
76.	Agendia	<p><b>17. Seite 10: „Eine Ergänzung der anerkannten Indikation erfolgt nicht. Zu Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten liegen keine neuen Erkenntnisse vor, die für eine Anerkennung des Nutzens biomarkerbasierter Tests in diesem Anwendungsgebiet ausreichen. Daher ist dem G-BA auch keine Vorgehensweise bekannt, die als Maßstab für den Vergleich mit weiteren Vorgehensweisen herangezogen werden könnte.“</b></p> <p><b>Seite 11: „Eine Änderung der anerkannten Indikation erfolgt nicht; umfasst ist weiterhin der Einsatz biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptorpositivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht-metastasierten Mammakarzinom. Wie bereits mit Beschluss zur Aufnahme der Methode in die vertragsärztliche Versorgung festgestellt, setzt die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests weiterhin voraus, dass die Empfehlung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-karzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann.“ Vorgeschlagener Zusatz: Aufgrund der dargelegten ergänzenden Datenlage wird das Verfahren für die Patientinnen mit Lymphknotenbefall (bis zu 3 Lymphknoten) und unklarer Entscheidungsfindung hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie weiterhin ausgesetzt, bis in naher Zukunft die neuen Daten vollumfänglich zur Verfügung stehen.</b></p> <p>Wie im 4. Abschnitt von Punkt 1. In der Stellungnahme zum Beschlussentwurf des GKV-SV erläutert, umfasste die Population der MINDACT-Studie eine große Anzahl an Patientinnen mit Lymphknoten-beteiligung. Die Population von TAILORx enthielt</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über Ergebnisse einer Studie, die nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Ob eine weitere Befassung mit den Ergebnissen notwendig ist, kann der G-BA erst nach Vorliegen einer Vollpublikation beurteilen.</p>	Keine Änderung

		<p>keine Patientinnen mit positiven Lymphknoten, womit es nachvollziehbar ist, dass der Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode zunächst nur für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall bestätigt wurde. Diese Patientinnen sollten nicht einer adjuvanten Chemotherapie ausgesetzt werden, sofern keine medizinische Notwendigkeit besteht.</p> <p>Wie in 1. Abbildung 1 erläutert, liegt ein Befall von Lymphknoten vor allem bei Patientinnen mit klinischem hohem Risiko vor. Diese Patientinnen würden üblicherweise einer Chemotherapie ausgesetzt mit allen dazugehörigen Belastungen und Kosten für die Patientin. Die Resultate der MINDACT-Studie zeigen, dass die Hälfte der Patientinnen nach Testung keine Chemotherapie benötigt. Konkret lag die Differenz für den Endpunkt fernrezidiv-freies Überleben bei Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung nach 5 Jahren mit versus ohne Chemotherapie bei 0,1% (96,3% (95% Konfidenzintervall 93,5-97,8%) minus 96,2% (95% Konfidenzintervall 93,5-97,8%)) und nach 8 Jahren bei 1,6% (91,8% (95% Konfidenzintervall 88,1-94,4%) minus 90,2% (95% Konfidenzintervall 86,3-93,0%)).</p> <p>An dieser Stelle möchten wir auch auf die Leitlinie der European Group on Tumor Markers (EGTM) aus dem Jahr 2017 hinweisen, in der MammaPrint für die Prognose und Unterstützung bei der Entscheidungsfindung bei Patientinnen mit ER+/HER2-negativem, Lymphknoten-negativem und Lymphknoten-positivem (1-3 Lymphknoten) Brustkrebs empfohlen wird (Duffy et al., 2020).</p> <p>Aufgrund der dargelegten ergänzenden Datenlage schlägt Agendia vor, dass das Verfahren für die Patientinnen mit Lymphknotenbefall (bis zu 3 Lymphknoten) und unklarer Entscheidungsfindung hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie weiterhin ausgesetzt wird, da zum einen neuere Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können Cardoso et al. 2020 und auch diese Patientinnen ein Recht auf die Verfügbarkeit der Methode haben sollten.</p>		
77.	Agendia	<p><b>18. Seite 3: „Die Übereinstimmung zwischen der Zuordnung von Patientinnen durch den Oncotype DX und der Zuordnung durch andere Tests lag zwischen 43 % (Prosigna) und 74 %</b></p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Der Stellungnehmer berichtet über eine Studie, die	Keine Änderung

	<p><b>(MammaPrint).“ Vorgeschlagener Zusatz</b></p> <p><b>Die Ergebnisse legen nahe, dass die Separation zwischen den Risikogruppen in Bezug auf das Überleben bei Anwendung des der Genexpressionstests Oncotype DX oder MammaPrint ähnlich war, obwohl der prognostische Wert für Patientinnen der MammaPrint Kohorte etwas höher war. Daher kann geschlussfolgert werden, dass sowohl Oncotype DX als auch MammaPrint-Tests valide Patientinnen identifizieren können, welche zur Niedrigrisikogruppe gehören und somit auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten können (Ibraheem et al. 2020).</b></p> <p>Zur Begründung dieses Vorschlags verweisen wir auf die Ausführungen zu der Studie Ibraheem et al., 2020 unter Punkt 14.</p>	<p>nicht berücksichtigt wurden. Konkrete Änderungsvorschläge zum Beschlussentwurf von KBV/DKG/PatV wurden nicht übermittelt.</p>	
--	--	--	--

**D-3.7.1.4 Hinweise zum Patientinnenmerkblatt (Position PatV, KBV, DKG)**

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf geändert (ja/nein)
78.	Agendia	Agendia stimmt den vorgeschlagenen Änderungen zum Patientinnenmerkblatt zu und hat keine Ergänzungen.	Kenntnisnahme	nein
79.	BÄK	<p>Die Bundesärztekammer unterstützt die vorgeschlagenen Änderungen einzelner Text-passagen im Patientinnenmerkblatt, die auf eine bessere Verständlichkeit für die Patientinnen abzielen und dazu u. a. Fachbegriffe noch näher erläutern.</p> <p>Der neue Abschnitt „<i>Was kann ich von einer Chemotherapie erwarten?</i>“ sollte überarbeitet und dazu möglichst mit dem IQWiG abgestimmt werden, sofern noch nicht geschehen. So passt etwa die gewählte Überschrift nicht ganz zu den vermittelten Inhalten, bei denen es nicht um die Erläuterung der Funktionsweise medikamentöser Tumortherapien unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiken geht, wie die Überschrift vermuten lässt, sondern um die Darstellung fiktiver Rechenbeispiele. Die Überschrift sollte dementsprechend geändert werden und könnte z. B. lauten „<i>Was bedeutet Rückfallrisiko in konkreten Zahlen?</i>“.</p>	<p>Zustimmung</p> <p>Es wird folgende Präzisierung vorgeschlagen:</p> <p>Was kann ich von einer Chemotherapie in Bezug auf das Rückfallrisiko erwarten?</p>	Die Zwischenüberschrift „Was kann ich von einer Chemotherapie erwarten?“ wird ersetzt durch: „Was kann ich von einer Chemotherapie in Bezug auf das Rückfallrisiko erwarten?“

80.	DGGG	<p><b>Die Position der Patientenvertretung wird von uns nachdrücklich unterstützt.</b></p> <p><b>Begründung:</b> Die Umformulierung und Ergänzung des Patientenmerkblatts führt zu einer besseren Verständlichkeit für betroffene Frauen.</p>	Zustimmende Kenntnisnahme	
81.	DGP/DGS/BDP	<p><b>Wir unterstützen nachdrücklich die Position der Patientenvertretung und befürworten die Überarbeitung des Patientinnenmerkblatts entsprechend dem vorgelegten Entwurf.</b></p> <p><b>Begründung:</b> Die Überarbeitung und Ergänzung des Patientinnenmerkblatts hat den Informationsgehalt und die Verständlichkeit verbessert.</p>	Zustimmende Kenntnisnahme	
82.	EbM	<p><b>Nutzertestung und Abgleich mit IQWiG-Entscheidungshilfe</b></p> <p>Die PatV schlägt zusätzlich ein Merkblatt für betroffene Frauen vor. Aus den vorgelegten Unterlagen lässt sich nicht erkennen, warum und in welchen Punkten dieses Merkblatt von der Entscheidungshilfe abweicht, die das IQWiG im Auftrag des G-BA erstellt hat</p> <p>(<a href="https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-03-entscheidungshilfe-zu-biomarker-tests-bei-brustkrebs-addendum-zum-auftrag-d14-01.7880.html">https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-03-entscheidungshilfe-zu-biomarker-tests-bei-brustkrebs-addendum-zum-auftrag-d14-01.7880.html</a>). Auch wäre für ein neues Merkblatt eine Nutzertestung sinnvoll.</p>	Anmerkung unklar, da die zitierten IQWiG-Merkblätter OncotypeDX-spezifisch sind. Das vorgelegte Patientinnenmerkblatt bezieht sich auf Biomarkertests generell.	
83.	Exact Sciences	<p>Die Neufassung des Patientinnenmerkblatts soll nach vorliegendem Entwurf im vorletzten Abschnitt den folgenden Einschub erhalten: <i>„Mit Biomarker-Tests lassen sich - wie mit den klinischen Kriterien – nur Wahrscheinlichkeiten 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.“</i></p>	Kenntnisnahme	Keine Änderung

	<p>Wir schlagen anstelle dessen in Anlehnung an die Gesundheitsinformation des IQWiG zu Brustkrebs [11] folgende Formulierung vor:</p> <p><i>„Mit geeigneten Biomarkertests lassen sich zwei Gruppen von Frauen unterscheiden.</i></p> <p><i>1. Gruppe: Diese Frauen profitieren nicht von einer Chemotherapie. Diese Gruppe kann ohne Nachteile auf eine Chemotherapie verzichten und so die Nebenwirkungen vermeiden.</i></p> <p><i>2. Gruppe: Diese Frauen können von einer Chemotherapie profitieren.“</i></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Mit dem vorliegenden Formulierungsvorschlag wird unseres Erachtens überbetont, dass ein individueller Krankheitsverlauf nicht vorhersagbar ist. Dies gilt letztlich für jedes Krankheitsbild und stellt vermutlich für die meisten Menschen eine allgemeingültige Lebenserfahrung dar.</p> <p>Der eingefügte Satz führt somit nicht zu einer nutzbaren Mehrinformation.</p> <p>Unterlassen wird stattdessen der Verweis, dass der Biomarker-Test es ermöglicht, eine Patientin aufgrund ihrer individuellen Testergebnisse einer Patientengruppe zuzuordnen, die evidenzbasiert von einer daraus resultierenden Therapieempfehlung profitiert.</p> <p>Wir gehen davon aus, dass diese Information zur intendierten Aufklärung der Patientinnen besser beitragen kann, als die vorgeschlagene Textpassage.</p>		
--	---	--	--

84.	Myriad	<p><b>Myriad begrüßt die Aushändigung eines Merkblatts an die betroffenen Patientinnen und die in der revidierten Fassung vorgenommenen Ergänzungen.</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Myriad begrüßt die vorgenommenen Änderungen des Patientinnenmerkblatts. Insbesondere der Hinweis, dass sich mit Biomarker-Tests nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln lassen, halten wir für sehr hilfreich.</p> <p>Auch die nun eingefügten Rechenbeispiele, was z.B. 10% Risiko bedeutet, veranschaulichen das komplexe Thema sehr gut. Da bei der Therapieentscheidung das Rückfallrisiko und der Chemotherapiebenefit im Kontext der Nebenwirkungen zu sehen sind, wäre es zu überlegen, ob man nicht auch ein entsprechendes Rechenbeispiel zu den schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einfügt (z.B. „zwei bis drei von 100 Patientinnen erleiden schwerwiegende potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen“).</p>	<p>PatV: Ergänzungsvorschlag zu "schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen" wird zur Kenntnis genommen. Der Hinweis ist moderat bereits enthalten. Eine Ergänzung würde zu sehr dramatisieren. Das Hauptthema ist Biomarker.</p>	Keine Änderung
85.	Veracyte	<p><b>Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Ab Zeile 6: ....., um anhand einer molekular-biologischen Analyse der Tumorzellen mehr Information über Eigenschaften des Tumorgewebes zu erhalten, die etwas über das Rückfallrisiko der Erkrankung (nicht der Frau) aussagen soll.</p>	Zustimmung	<p>Der Satz wird wie folgt geändert: „Der Biomarker-Test kann beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall – also bei frühem Brustkrebs – herangezogen werden, um anhand einer genetischen Analyse der Tumorzellen mehr Informationen über Eigenschaften des Tumors darüber zu erhalten, die etwas über das Rückfallrisiko <del>einer Frau</del> <b>der Erkrankung</b> aussagen sollen.“</p>

86.	Veracyte	<p><b>Weglassen: im Erbgut</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Dies können z.B. bestimmte Veränderungen in der Tumorzelle sein.</p>	<p>Der Streichung wird nicht gefolgt. Der Begriff „Erbgut“ soll erhalten bleiben.</p>	<p>Keine Änderung</p>
87.	Veracyte	<p><b>Weglassen: Viele</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests.</p>	<p>Zustimmung.</p>	<p>Der Satz wird wie folgt geändert: „<del>Viele</del> Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests.“</p>
88.	Veracyte	<p><b>Sorgt der Biomarker-Test für eine klare Empfehlung?</b></p> <p><b>Begründung:</b></p> <p>Die Ergebnisse des Tests liefern ergänzende Informationen, die zu einer fundierten Empfehlung führen können.</p> <p>Mit Biomarker-Tests lassen sich zusätzlich zu den klinischen Kriterien Wahrscheinlichkeiten über das Rückfallrisiko ermitteln, weil Biomarker-Tests biologisch spezifische Informationen auf molekularer Ebene Ihres Gewebes aufzeigen.</p> <p>Ob und wann eventuell doch ein Tumor wiederkehrt, lässt sich damit nicht 100%ig vorhersagen.</p>	<p>KBV/PatV. Zustimmung</p>	<p>Der Satz wird wie folgt geändert: „Mit Biomarker-Tests lassen sich - wie mit den klinischen Kriterien – nur Wahrscheinlichkeiten <b>über das Rückfallrisiko</b> ermitteln.“</p>

### D-3.8 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 27. August 2020 eingeladen

### D-3.9 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

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](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 27. August 2020 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
Agendia	C. van der Meijden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Univ.-Prof. Dr. Med. M. Untch	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. K.-F. Bürrig	ja	nein	nein	nein	ja	ja
	Prof. Dr. med. A. Lebeau	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. H. Tesch	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Prof. Dr. med. B. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	Prof. M. Schmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Exact Sciences Germany GmbH	Prof. Dr. U. Nitz	nein	nein	ja	ja	nein	nein
	E. Morawski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Myriad Service GmbH	Dr. R. Kronenwett	ja	nein	nein	nein	ja	ja
	B. Tonagel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Veracyte, Inc.	Prof. Dr. med. M. Gnant	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Dr. med. vet. U. Mellert	ja	nein	nein	nein	nein	nein

**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?

**D-3.10 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

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

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
DGHO	<b>GKV-SV</b>	<b>GKV-SV</b>	
	(Prof. Wörmann): „Damals [Ende 2018] haben wir in dem Papier <sup>29</sup> , was dann Januar 2019 von allen Fachgesellschaften - auch der für Gynäkologie, Senologie und anderen - publiziert worden ist, gesagt: Wir müssen sauber trennen zwischen prognostisch relevanten und prädiktiven Markern. Wir hatten damals die Forderung aufgestellt, dass es für einen prognostisch relevanten Parameter notwendig ist, im Rahmen einer prospektiven randomisierten oder einer hochwertigen prospektiv retrospektiven Therapiestudie den Einfluss des jeweiligen molekularen Markers auf die Therapie nachzuweisen, und dass dann auf der Basis solcher Daten auch die Kriterien für einen prädiktiven Marker erfüllt sind.“	Der Aussage wird zugestimmt und sie stützt den Beschlussentwurf zur Nichtänderung der Richtlinie, da die beschriebenen Kriterien gegenwärtig nur durch die Spezifikation der Methode in der aktuellen Fassung der Richtlinie erfüllt wird.	Keine Änderung
	<b>KBV/DKG/PatV</b>	<b>KBV/DKG/PatV</b>	
Fortsetzung der Aussage (Prof. Wörmann):: „Die zweite Ebene, die ich eben angesprochen habe, ist die, dass in der deutschen Versorgung selbst diese beiden Tests nicht die gesamte Realität widerspiegeln, sondern in der deutschen Versorgung sind zwei weitere Tests eingeführt und aufgrund von prognostischen Markern ebenfalls validiert. Und sie werden auch im Rahmen von ASV- und Selektivverträgen bezahlt.	Der (vollständigen) Aussage wird zugestimmt. Die Anerkennung der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom bezog sich zu-	Keine Änderung	

29 <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positions-papier-2019-1.pdf> (Zugriff: 09.09.2020)

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Das heißt, wir haben das Problem, dass wir zum einen die „reine“ Lehre haben, prospektiv randomisierte Studien - ich glaube, jetzt mit zwei guten, publizierten Studien. Auf der anderen Seite ist es für uns auch schwierig, durchzuziehen, dass unterschiedlichen Patienten in unterschiedlichen Versorgungsverträgen unterschiedliche Tests angeboten werden. Das heißt, die Grundentscheidung - und das ist nicht viel anders als beim PET-CT, was Sie nachher diskutieren mit den ASV-Regelungen - ist: Bleiben Sie bei der Regelung wissenschaftlich basiert - das ist die randomisierte prospektive Studie -, dann wären jetzt, glaube ich, TAILORx und Mindact, also die beiden Tests dazu, anzuerkennen. Oder erweitern Sie das, um eine Homogenität der Versorgung zu haben, allerdings dann „zulasten“ der stärksten Evidenz?“</p>	<p>nächst nur auf die in der nutzenbe- gründenden randomisiert-kontrollier- ten Studie verwendete Vorgehens- weise. Für die Nutzenfeststellung für weitere Vorgehensweisen dieser Me- thode ist es nicht zwingend notwendig, jeweils erneut einen randomisiert-kon- trollierten Vergleich heranzuziehen. Um zu zeigen, dass die verschiede- nen biomarkerbasierten Tests hinrei- chend vergleichbare Ergebnisse lie- fern und somit über eine mit dem be- reits eingeführten Test vergleichbare prognostische Aussagekraft verfügen, können auch Prognosestudien heran- gezogen werden.</p>	
DGP	<p><b>GKV-SV</b></p> <p>(Prof. Lebeau): „Ich möchte hier auch anmerken, was die Unterscheidung zwischen prognostisch und prädiktiv angeht, dass sich die Anwendung dieser Tests im Laufe der letzten Jahre ja etwas geändert hat. Wir benutzen diese Tests ja hauptsächlich, um die Patientin zu identifizieren, bei der wir mit hoher Sicherheit auf eine Chemotherapie verzichten können. Das heißt, wir wollen die Patientinnen mit der besonders guten Prognose identifizieren. Das heißt, die prognostische Wertigkeit wird heute besonders angerechnet, wird auch in den anderen internationalen evidenzbasierten Leitlinien eigentlich als der Hauptfaktor gesehen, und deshalb ist es nur konsequent, wie wir das in den S3-Leitlinien und auch in anderen Leitlinien formuliert haben: dass wir sozusagen diese Tests aufgrund ihrer vergleichbaren prognostischen Wertigkeit anerkennen und der nachgewiesenen Validität, was die Technik angeht [...]“</p>	<p><b>GKV-SV</b></p> <p>Es ist nicht erkennbar ob und in wie- fern sich die Anwendung der Tests im Laufe der letzten Jahre geändert ha- ben sollte. Der Einschätzung, dass die prognostische Wertigkeit wesent- lich sei wird, wie in den Tragenden Gründen dargelegt, widersprochen. Entscheidend ist die „prädiktive“ Wer- tigkeit, d. h. die Fähigkeit, Patientin- nen zu identifizieren, die nicht oder nicht im ausreichenden Maße Nutzen aus der adjuvanten Chemotherapie ziehen können.</p>	Keine Änderung

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
		<b>KBV/DKG/PatV</b>	
		Die Aussage stützt die Begründung zur Aufnahme weiterer Tests in die vertragsärztliche Versorgung. Für deren Nutzenfeststellung sollte die prognostische Aussagekraft vergleichbar mit der des bereits eingeführten Tests sein.	Keine Änderung
<b>Exact Sciences</b>	<b>GKV-SV</b> (Herr Morawski:) „Zur Frage der Versorgungssicherheit: Ich glaube, das ist für alle Patientinnen in Deutschland sehr relevant: Kann auf Basis des G-BA-Beschlusses eine Versorgungssicherheit dargestellt werden? - Die Antwort ist ganz klar: Ja, weil durch den G-BA-Beschluss alle Patientinnen, die relevant sind und für den Test infrage kommen, abgedeckt sind und b) durch die praktische Durchführung, wie sie zurzeit in Deutschland läuft, in Kooperation mit einer Vielzahl deutscher Pathologen eine Versorgung in jedem Fall gesichert werden kann.“	<b>GKV-SV</b>	
		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es liegen keine Informationen vor, die zeigten, dass die Versorgungssicherheit im Sinne der Verfügbarkeit der Methode in der aktuellen Spezifikation in Frage gestellt wäre.	Keine Änderung
		<b>KBV/DKG/PatV</b>	
		Durch die Aufnahme weiterer Tests in die vertragsärztliche Versorgung wird die Versorgungssicherheit nicht in Frage gestellt.	Keine Änderung
<b>Myriad</b>	<b>GKV-SV</b>  (Herr Tonagel): „[...] weise ich ganz deutlich darauf hin, dass die Versorgungssicherheit lediglich kurzfristig als gewährleistet angesehen werden kann. Die derzeitige Versorgung wird offensichtlich nicht in einer SGB-V-adäquaten Form - jedenfalls in einer längerfristig SGB-V-adäquaten Form	<b>GKV-SV</b>	
		Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es liegen keine Informationen vor, die zeigten, dass die Versorgungssicherheit im Sinne der Ver-	Keine Änderung

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	– durchgeführt“	fügbarkeit der Methode in der aktuellen Spezifikation in Frage gestellt wäre.	
		<b>KBV/DKG/PatV</b>	
		Durch die Aufnahme weiterer Tests in die vertragsärztliche Versorgung wird die Versorgungssicherheit nicht in Frage gestellt.	Keine Änderung
<b>Myriad</b>	<b>GKV-SV</b>  Dr. Kronenwett): „[...] zu Konkordanz und Ergebnissen der verschiedenen Tests: Das ist ein Punkt. Dass das so ist, ist nicht verwunderlich, weil ja die verschiedenen Tests unterschiedliche Dinge messen und hier letztendlich auch prognostische, also Aussagen in der Zukunft und nicht - wie zum Beispiel bei Virus-Tests - augenblickliche Zustände wie „infiziert“ oder „nicht infiziert“ gemessen werden“	<b>GKV-SV</b>	
		Es ist für die Bewertung nicht von Belang welche Aspekte des Tumors durch den Test erfasst werden. Es kommt vielmehr auf die patientenrelevanten Ergebnisse an. Auch die Verwendung prognostischer Ergebnisse muss sich wie die Verwendung diagnostischer Ergebnisse an diesem Maßstab messen lassen.	Keine Änderung
		<b>KBV/DKG/PatV</b>	
		Kenntnisnahme	Keine Änderung
<b>Veracyte</b>	<b>GKV-SV</b>  (Dr. Mellert:) „[...] ich bringe jetzt noch einen Punkt -, nodalnegativ sind wir hier nur im Moment, nodalpositiv wird gar nicht mehr in Betracht gezogen, weil dazu keine prospektiv randomisierten Studien vorliegen und die Qualität der Tests in der nodalpositiven Situation dazu beitragen, dass	<b>GKV-SV</b>	
		Nodalpositive Fallkonstellationen werden ggf. in Betracht gezogen. Wie in den Tragenden Gründen dargestellt, ermöglichen die sehr wenigen	Keine Änderung

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
	tatsächlich manchmal mehr Evidenz vorliegt.“	vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht die Anerkennung des Nutzens eines biomarkerbasierten Tests für diese Patientinnengruppe. Es werden jedoch randomisierte Studien durchgeführt, die auch Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung einschließen. Deren Ergebnisse können, sofern und sobald sie vollständig vorliegen, berücksichtigt werden.	
		<b>KBV/DKG/PatV</b>	
		Zu Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten liegen keine neuen Erkenntnisse vor, die für eine Anerkennung des Nutzens biomarkerbasierter Tests in diesem Anwendungsgebiet ausreichen.	Keine Änderung
<b>Veracyte</b>	<b>GKV-SV</b>  (Prof. Gnant): „[...] wir sind ja in der Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms einen ganz weiten Weg gegangen von der Mehrheit der Patientinnen, die adjuvante Chemotherapie bekommen, bis hin zu mittlerweile einer Minderheit - darum geht, jene Frauen korrekt und sicher und verlässlich zu identifizieren, die ein so geringes Rezidiv-Risiko haben, dass selbst die beste Therapie der Welt es nicht in einer wertbaren und sinnvollen Weise verbessern würde. Und das können diese Tests.“	<b>GKV-SV</b>  Der Einschätzung, dass die prognostische Wertigkeit wesentlich sei wird, wie in den Tragenden Gründen dargestellt, widersprochen. Entscheidend ist die „prädiktive“ Wertigkeit, d. h. die Fähigkeit, Patientinnen zu identifizieren, die nicht oder nicht im ausreichenden Maße Nutzen aus der adjuvanten Chemotherapie ziehen können. Die Identifizierung einer Niedrigrisikogruppe stellt hier einen	Keine Änderung

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
		Sonderfall da. Gegenwärtig ist nicht erkennbar, dass die Tests eine solche Gruppe identifizieren können, wenn ein hinreichend geringes Rezidivrisiko zugrunde gelegt wird.	
		<b>KBV/DKG/PatV</b>	
		Die Aussage stützt die Begründung zur Aufnahme weiterer Tests in die vertragsärztliche Versorgung. Die Identifizierung einer Gruppe von Patientinnen, die aufgrund ihres niedrigen Rezidivrisikos auf eine Chemotherapie verzichten können, ist Grundlage für die Anerkennung.	Keine Änderung
<b>DGHO</b>	<b>GKV-SV</b>  (Prof. Wörmann): „Mir ist trotzdem sehr wichtig, dass wir sehr deutlich machen, dass es hier natürlich um Empfehlungen für Patientinnen geht. [...] Deswegen habe ich mit größter Freude gesehen, dass die Anlage 5 so differenziert kommentiert worden ist [...] um eine differenzierte Darstellung dessen zu machen, worüber die Patientin selbst dann für sich entscheiden muss, wenn sie das Ergebnis von einem der prädiktiven Tests bekommen hat.[...] Ich wollte nur deutlich machen, dass wir nicht nur über Evidenz reden, sondern wie das erarbeitet werden muss. Gerade die Mammakarzinom-Patientinnen sind heute extrem gut informiert und brauchen diese Guidance auch durch den G-BA.“	<b>GKV-SV</b>  Dem Stellungnehmer wird im Hinblick auf die Bedeutung der Entscheidung der Patientin und der Bedeutung der Verwendung eines „prädiktiven“ Tests zugestimmt. Der vorgeschlagene Ausbau der Formulierungen im Patientinnenmerkblatt zu Rückfallrisiken, Analyseverfahren und Wahrscheinlichkeiten erscheint daher nicht notwendig und ggf. ablenkend. Für sehr gut informierte Patientinnen ist das Merkblatt sowohl in seiner aktuell gültigen Form als auch in der vorge-	Keine Änderung

Inst./ Org.	Einwände/Änderungsvorschläge	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>schlagenen erweiterten Form vermutlich nicht notwendig oder erinnert lediglich an die generell notwendigen Abwägungen. Dann ist die aktuell gültige Fassung zu bevorzugen. Für bisher wenig informierte Patientinnen ist ein einfacheres Merkblatt ebenfalls zu bevorzugen, da die vorgeschlagenen Erweiterungen hier ohnehin nicht ausreichen. Das Merkblatt kann dann nur als Einstieg gesehen werden und die Patientinnen benötigen ggf. weitere Informationen.</p>	
		<p><b>KBV/DKG/PatV</b></p>	
		<p>Die Aussage unterstützt die vorgeschlagenen Änderungen des Merkblatts für Patientinnen, denen KBV/DKG auch aufgrund ähnlicher Aussagen in den schriftlichen Stellungnahmen nun zustimmen.</p>	Keine Änderung

## D-4 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündliche vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

### D-4.1 Erstes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 8. März 2018)

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

Alle schriftlichen Stellungnahmen und das Wortprotokoll der Anhörung werden im Original in Abschnitt D 1.6 abgebildet.

### D-4.2 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 ZD) 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.	<p>§ 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 <i>Oncotype DX Breast Recurrence Score®</i>.</p> <p>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“</p>	<p>Als Grundlage des konsentierten Teils der Entscheidung wurden folgende Stellungnahmen gewürdigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abschnitt 1a Lfd. Nr. 4</li> <li>- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 7</li> <li>- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 9</li> <li>- Abschnitt 1b Lfd. Nr. 10</li> </ul>
4.	§ 3 Absatz 1 wird konsentiert und wie folgt gefasst:	Abschnitt 1c Lfd. Nr. 1 und 9

	<p>„Die Aufklärung über den Einsatz biomarkerbasierter Tests muss unter Einbeziehung des Patientinnenmerkblattes (siehe Abschnitt B.) durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder</li> <li>b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</li> <li>c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumortherapie“ oder</li> <li>d) eine an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztin oder einen an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmenden Arzt einer anderen Fachgruppe</li> </ul> <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>	
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>	<p>Abschnitt 1a Lfd. Nr. 7 und 24          Abschnitt 1b Lfd. Nr. 5</p>
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>	<p>Abschnitt 1c Lfd. Nr. 2, 3, 6, 7, 8 und 10</p>

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).

**D-4.3 Drittes Stellungnahmeverfahren (Einleitung: 25. Juni 2020)****Position GKV-SV:**

	<b>Änderung im BE</b>	<b>Begründung in Auswertungstabelle der ZD (D-3.7),</b>
	Keine Änderungen in der Anlage I Nr. 30 der MVV-RL	Abschnitt: Position A (GKV-SV) Nicht-Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) Zeilen 4 bis 49

**Position KBV, DKG, PatV**

	<b>Änderung im BE</b>	<b>Begründung in Auswertungstabelle der ZD (D-3.7),</b>
1.	Keine Änderungen in Abschnitt A der Anlage I Nr. 30 der MVV-RL	Abschnitt: Position B (KBV/DKG/PatV): Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) Zeile 50 bis 77
2.	<p>Folgende Änderungen in Abschnitt B der Anlage I Nr. 30 der MVV-RL werden vorgenommen:</p> <p>Es werden die in grau markierten Sätze im Patientinnenmerkblatt ergänzt:</p> <p><b>Biomarkerbasierte Tests beim frühen Brustkrebs</b></p> <p><b>Weshalb erhalte ich dieses Merkblatt?</b></p> <p>Sie erhalten dieses Merkblatt, da Sie vor der Frage stehen, ob das Rückfallrisiko ihrer Brustkrebserkrankung zusätzlich mithilfe eines Biomarker-Tests bestimmt werden soll.</p> <p><b>Worum geht es bei der Entscheidung?</b></p> <p>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.</p> <p>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:</p>	<p>Abschnitt: Hinweise zum Patientinnenmerkblatt (Position PatV, KBV, DKG)</p> <p>Zeilen 78 bis 88</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Je höher das Rückfallrisiko, desto empfehlenswerter ist eine Chemotherapie, da davon auszugehen ist, dass die Vorteile einer Chemotherapie die Nachteile überwiegen werden.</li> <li>- Je höher das Rückfallrisiko, desto empfehlenswerter ist eine Chemotherapie, da davon auszugehen ist, dass die Vorteile einer Chemotherapie die Nachteile überwiegen werden.</li> </ul> <p><b>Was kann ich von einer Chemotherapie in Bezug auf das Rückfallrisiko erwarten?</b></p> <p><i>[Darstellung als Graphik in gelayouteten Fassung]</i></p> <p><b>Rückfallrisiko beträgt 5 %</b></p> <p>Ohne Chemotherapie: 5 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.</p> <p>Mit Chemotherapie: Etwa 4 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.</p> <p>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.</p> <p><b>Rückfallrisiko beträgt 10 %</b></p> <p>Ohne Chemotherapie: 10 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.</p> <p>Mit Chemotherapie: 7 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.</p> <p>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.</p> <p><b>Rückfallrisiko beträgt 20 %</b></p> <p>Ohne Chemotherapie: 20 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.</p> <p>Mit Chemotherapie: 14 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.</p> <p>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.</p> <p>Beispielhafte Graphiken für mögliche Risikokonstellationen – entnommen aus dem IQWiG-Bericht Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01 (15.11.2017)</p> <p>Da eine Chemotherapie durch Nebenwirkungen die Lebensqualität sowie die Frucht-</p>	
--	---	--

	<p>barkeit beeinträchtigen kann, ist die entscheidende Frage: „Hat eine Chemotherapie für mich mehr Vor- oder mehr Nachteile?“</p> <p><b>Wie wird das Rückfallrisiko ohne den Biomarker-Test bestimmt?</b></p> <p>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), WachstumsKennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktorrezeptor (HER2/neu-Ausprägung), Tumorgroße, Lymphknotenbefall sowie Alter und Menopausalstatus der Patientin.</p> <p><b>Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?</b></p> <p>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 beim hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Brustkrebs 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.</p> <p>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.</p> <p>Eine zusätzliche Gewebeentnahme ist nicht notwendig; der Biomarker-Test kann aus Gewebe erfolgen, das Ihnen bereits entnommen wurde.</p> <p><b>Sorgt der Biomarker-Test für eine klare Empfehlung?</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p>	
--	---	--

	<p>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.'</p>	
--	---	--

## E Gesamtbewertung

### E-1 Gesamtbewertung im stationären Bereich

Der G-BA stellt das Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V für die Methode der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß 2. Kap. § 9a Abs. 2 Satz 1 VerfO ein.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden. Das Bewertungsverfahren nach § 135 SGB V bleibt von dieser Einstellung unberührt.

### E-2 Gesamtbewertung in der vertragsärztlichen Versorgung

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](http://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.

### E-3 Gesamtbewertung zur Weiterberatung nach Beschlussfassung vom 20. Juni 2019

#### I. Positionierung GKV-SV

Im Ergebnis der Ergänzung des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ist eine Änderung der Richtlinie im Hinblick auf die Spezifizierung und die Indikationen bei der Methode der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom weder erforderlich noch geboten. Daher wird die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung nicht geändert.

II. Positionierung KBV, DKG, PatV

Zusammenfassend wird die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung im Hinblick auf die Spezifizierung der Methode biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom geändert. Zusätzlich zur Vorgehensweise *Oncotype DX Breast Recurrence Score*® werden die Vorgehensweisen *EndoPredict*®, *MammaPrint*® und *Prosigna*® in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

## **F Bürokratiekostenermittlung**

*Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten (siehe auch Tragende Gründe Kapitel A-1.5).*