



Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation / Abschlussbericht

Beratungsverfahren Methodenbewertung
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**

Stand: 15. Oktober 2020

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

Anlagenverzeichnis

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. Abschlussbericht D-14-01 „Biomarkertests bei Mammakarzinom“
- e. Beschluss und Konkretisierung zur Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01
- f. Entscheidungshilfe des IQWiG zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01 (P17-03)
- g. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01 (D18-01)
- h. 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**



Spitzenverband
der Krankenkassen

GKV-Spitzenverband • Mittelstraße 51 • 10117 Berlin

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

Diedrich Bühler
Abteilung Medizin

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

diedrich.buehler@
gkv-spitzenverband.de

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

Berlin, 5. Juli 2011

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

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

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

Methode

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

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

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

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

Medizinischer Kontext

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

Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

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

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

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

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

Nutzen, Notwendigkeit

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

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

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

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

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

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

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

Wirtschaftlichkeit

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

Alternative Vorgehensweisen

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

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

Priorisierung

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

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

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlagen





Spitzenverband
der Krankenkassen

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

Dr. Diedrich Bühler
Ref. Methodenbewertung

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

Diedrich.Buehler@
gkv-spitzenverband.de

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

02.10.2013

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

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

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

Methode

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

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

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

Medizinischer Kontext und bisherige Vorgehensweise

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Die Inzidenz in Deutschland lag 2006 bei knapp 58.000 Frauen/Jahr (geschätzt in 2010: 59.510/Jahr) (Robert Koch Institut: Broschüre „Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends“ www.rki.de³). Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten (über alle Stadien) liegen bei 83 – 87 %. Die inzwischen deutlich verbesserte Behandlung der Brustkrebserkrankung beruht zum einen auf einer immer genaueren Erfassung von Merkmalen der Patientin und des Tumors, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden und zum anderen auf Weiterentwicklungen der (Hormon- und) Chemotherapie. Etablierte („klassische“) Prognosefaktoren beim Mammakarzinom sind Stadium gemäß TNM-Klassifikation, histologisches Tumorigradung, Rezeptorstatus (Östrogen [ER]- und Progesteron [PR]-Rezeptor-Status sowie human endothelial growth factor Rezeptor 2 [HER2]/neu-Status) und Alter. Bezüglich der Wirksamkeit bestimmter Medikationen gelten Menopausen-, Hormonrezeptor- und HER2/neu-Status als prädiktiv (Menopausenstatus: GnRH-Analoga, Hormonrezeptorstatus: endokrine Behandlung, HER2/neu-Status: HER2/neu-gerichtete Therapie). Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie kann anhand dieser traditionellen Kriterien – je nach Ausprägung der Faktoren und der Patientinnenensituation – aufgrund der Studienlage zu Nutzen und Risiken von Systemtherapien getroffen werden. In bestimmten Fallkonstellationen, insbesondere beim primären Mammakarzinom, welches einem niedrigen bis intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird, kann sich diese Nutzen-Risiko-Abwägung der adjuvanten Systemtherapie allerdings schwierig gestalten. Sofern ein niedriges Rezidivrisiko besteht, gilt es diejenigen Frauen zu identifizieren, die von einer Chemotherapie profitieren bzw. nicht relevant profitieren würden.

Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

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

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

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

³ Robert Koch Institut: Broschüre „Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends“ URL: <http://www.krebsgesellschaft.de/download/KiD2010.pdf> (Abruf am 30.09.2013)

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

Kurzbeschreibung der Tests

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

Oncotype DX[®]–

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

Endopredict[®] / Endopredict clin[®]

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

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

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

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

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

⁸ Filipits et al. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. Clin Cancer Res 2011;17:6012–6020

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

Als Anwendungsbereich für den Test wird die Therapieentscheidung bei ER-positiven, HER2-negativen Tumoren empfohlen. Während beispielsweise die Leitlinien überwiegend bei jeglichem Nodalbefall aufgrund einer hohen Risikoeinstufung eine adjuvante Chemotherapie empfehlen^{11, 12, 13}, setzt die Anwendung des Endopredict clin® noch vor Betrachtung des Nodalstatus an, der dann nachträglich in die Berechnung des klinischen Score einfließt. Ähnliches gilt für die Tumorgröße. Auch die Studien zur Validierung des Tests haben diesen Ansatz der frühzeitigen Anwendung noch vor der Betrachtung der üblichen Prognosefaktoren.

MammaPrint®

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Breast cancer index®

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

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

Mammostrat®

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PAM50 Test®

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

IHC4 Test®

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

Rotterdam 76 gene signature®

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

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

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

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

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

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

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

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

Randox BCA®

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

Genomic Grade Index (Gene Expression Grade Index)

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

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

Nutzen, Notwendigkeit

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wirtschaftlichkeit

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

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

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

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

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

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

Priorisierung

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

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlagen werden am 07.10.2013 nachgereicht.

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

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

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

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

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



**GKV
Spitzenverband**

GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 30 · 10117 Berlin
Frau
Dr. Monika Leigemann
Vorsitzende des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Dr. Diedrich Bühler
Ref. Methodenbewertung

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

Diedrich.Buehler@
gkv-spitzenverband.de

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

14.12.2018

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

Sehr geehrte Frau Dr. Leigemann,

die Beratungen des am 2. Oktober 2013 eingereichten Antrages auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom, welches einem niedrigen oder intermediärem Risiko zugeordnet wird, gehen in Kürze in das Stellungnahmeverfahren. Mit diesem wird grundsätzlich ein Beschlussentwurf vorgelegt, der die Aufnahme eines definierten Tests in die ambulante Versorgung nach § 135 SGB V vorsieht. Derzeit sehen wir in einer Weiterverfolgung der Beratungen zu einer Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung gemäß § 137c SGB V keinen erforderlichen Beitrag zur Ausgestaltung des Leistungskataloges.

Wir ziehen somit den Antrag – soweit er die Rechtsgrundlage gemäß § 137c SGB V betrifft – zurück und bitten um Einleitung der im Weiteren erforderlichen Schritte.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Diedrich Bühler



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 30 · 10117 Berlin
Frau
Dr. Monika Lelgemann
Vorsitzende des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Diedrich Bühler
Ref. Methodenbewertung

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

Diedrich.Buehler@
gkv-spitzenverband.de

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

15.02.2019

Antrag Bewertung von uPA und PAI-1 ELISA – Test beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V

Sehr geehrte Frau Dr. Lelgemann,

am 05.07.2011 stellte der GKV-Spitzenverband den Antrag zur Bewertung von uPA und PAI-1 ELISA-Test beim primären Mammakarzinom.

Mit Schreiben vom 14.12.2018 hatten wir den Antrag auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c SGB V – soweit er die Rechtsgrundlage gemäß § 137c SGB V betrifft – zurückgezogen und um die Einleitung der im Weiteren erforderlichen Schritte gebeten.

Bereits bei Stellung dieses Antrages hatten wir darauf hingewiesen, dass dieser erfolgte, da es neben dem immunologischen Nachweis spezifischer Eiweißstoffe, wie z. B. bei der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1, möglich ist, in Tumorgewebe bestimmte Gene nachzuweisen.

In der Folge der Annahme der Beratungen auf Bewertung biomarkerbasierter Tests vom 02.10.2013 wurde im Rahmen der Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom 17.04.2014 festgelegt, dass die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom

Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden sollen.

Entsprechend sehen wir mit der vorgesehenen Beschlussfassung zum Antrag vom 02.10.2013 („Biomarker“) in gleicher Weise keinen Anlass, die Beratungen zum Antrag vom 05.07.2011, soweit der den § 137c betrifft, aufrecht zu erhalten. Sofern hierfür weitere Schritte erforderlich sind, bitten wir, diese mit den zum Schreiben vom 14.12.2018 erforderlichen Maßnahmen zu synchronisieren.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diederich Bühler





**Bundesministerium
für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

**Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"**

HAUSANSCHRIFT 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

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 26. Juli 2019

AZ 213 - 21432 - 33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. Juni 2019
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:
Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante
systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 20. Juni 2019 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet und
sollte daher zeitnah in Kraft treten.

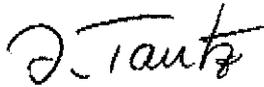
Es wird auf Folgendes hingewiesen:

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) begrüßt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss
(G-BA) unter Ziffer II. des o.g. Beschlusses bestimmt hat, dass er zu den weiteren
antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren
Anwendungsgebieten seine Beratungen fortsetzt. Das BMG geht - angesichts der Dauer des
Beratungsverfahrens - davon aus, dass der G-BA zeitnah nach Vorlage des bereits am 11. Juli 2019
beauftragten Rapid Reports des IQWiG darüber entscheiden wird, ob für die weiteren
antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren
Anwendungsgebiete eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung erfolgen kann.

Seite 2 von 2

Soweit diese von dem Antrag des GKV-Spitzenverbandes vom 2. Oktober 2013 erfassten Beratungsgegenstände bisher bereits in bestimmten, besonderen Versorgungsformen (z.B. Selektivverträge einzelner Krankenkassen, ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V) ambulant erbracht werden bzw. erbracht werden können, bleibt dies unberührt von dem o.g. Beschluss weiterhin möglich.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag



Dr. Josephine Tautz

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

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nichtänderung 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 (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 folgenden Beschluss zu seiner Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz Nr. 48 S. 1523), zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ** gefasst:

- I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert.
- II. Der Beschluss tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nichtänderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom 15. Oktober 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Ergebnisse des IQWiG	3
2.3	Bewertung durch den G-BA.....	6
2.4	Schlussfolgerungen	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	12
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
5.	Verfahrensablauf	13
6.	Fazit	16

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Basierend auf Anträgen des GKV-Spitzenverbandes aus den Jahren 2011¹ und 2013² hatte der G-BA am 20. Juni 2019 die Aufnahme der Methode der biomarkerbasierten Tests beim primären Mammakarzinom zur Unterstützung der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie in die vertragsärztliche Versorgung beschlossen³. Der Einsatz der Methode war demnach spezifiziert auf Fälle, in denen die Frage zur adjuvanten systemischen Chemotherapie aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig getroffen werden kann, bei Patientinnen mit primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nichtmetastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score®.

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.

Daher hatte der G-BA (Ziffer II des o. g. Beschlusses) zugleich beschlossen, die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten ggf. unter Einbeziehung weiterer Ergebnisse des IQWiG fortzusetzen, auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse sowie zusätzlich ggf. auch eine Betrachtung der Frage anzustellen, wie die Erkenntnislage relevant verbessert werden kann. Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hatte daraufhin am 20. Juli 2019 beschlossen, dass IQWiG mit Recherche, Darstellung und Bewertung der Evidenz zu biomarkerbasierten Tests zu beauftragen⁴. Dabei sollten neben randomisierten Studien auch prognostische Studien berücksichtigt und eine Eingrenzung auf Studien z. B. im Hinblick auf bestimmte festgesetzte Grenzwerte für das Rezidivrisiko oder im Hinblick auf den Anteil ausgewerteter Tumorproben nicht vorgenommen werden. Gemäß Auftragskonkretisierung sollte eine Auswertung im Sinne einer Nutzenbewertung nicht erfolgen.

1 <https://www.g-ba.de/beschluesse/1491/> (abgerufen am 21.09.2020)

2 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/beratungsthemen/1874/> (abgerufen am 21.09.2020)

3 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3809/> (abgerufen am 26.02.2020)

4 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3899/> (abgerufen am 26.02.2020)

2.2 Ergebnisse des IQWiG

Das IQWiG hat die Ergebnisse seiner Bewertung gemäß des o. g. Auftrages am 26. Februar 2020 in Form eines Rapid Report vorgelegt (Rapid Report D19-01, Vers. 1.1). Zur Bearbeitung wurden sowohl ggf. noch nicht berücksichtigte Ergebnisse aus randomisierten Studien gesucht und ggf. bewertet (Abschnitt 5.1), sowie Ergebnisse aus prognostischen Studien, insbesondere bezogen auf die Zielsetzung, eine Patientinnengruppe mit so geringem Risiko („Niedrigrisikogruppe“) zu identifizieren, dass eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen werden kann (Abschnitt 5.2). Zudem wurden Studien bzw. Publikationen berücksichtigt, die einen unmittelbaren Vergleich von Therapieempfehlungen bei jeweils derselben Patientin durch verschiedene Tests erlauben (Konkordanz), mit dem Ziel, herauszufinden ob hier insbesondere andere Tests mit den Ergebnissen des in der Spezifikation bereits genannten Tests (Oncotype DXBreast Recurrence Score®) hinreichend übereinstimmen (Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Ergebnisse aus randomisierten Studien

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, da ansonsten keine neuen Erkenntnisse aus randomisierten Studien identifiziert wurden⁵. Lediglich zu der die Nutzenbewertung des G-BA 2019 im Hinblick auf die Anerkennung des Nutzens tragenden TailorX-Studie liegt eine neue Publikation vor (Abschnitt 5.1.3). Diese wird in Bezug auf einzelne Annahmen für Untergruppen von Patientinnen (Risikoscore, klinische Risiken, Altersgruppe, menopausaler Status) differenziert diskutiert, mit dem Ergebnis, dass die in dem wesentlich dieser Studie geltenden Addendum (D18-01) getroffenen Annahmen bzw. daraus folgender Bewertungen keiner Korrektur bedürfen. Es werden fünf laufende und eine abgebrochene randomisiert-kontrollierte Studie verzeichnet (Abschnitt 5.1.1.6).

Ergebnisse aus prognostischen Studien

Es wurden 12 prognostische Studien mit z. T. mehreren Publikationen bzw. unterschiedlichen Datenauswertungen identifiziert (s. Tabelle 8⁶). Es wurden Studien betrachtet bei denen mindestens ein Test durchgeführt worden war, die Patientinnen lediglich endokrin behandelt worden waren, bei denen eine Nachbeobachtung über mindestens 5 Jahre gewährleistet und bei denen zumindest eine patientenrelevante Zielgröße (Gesamtüberleben, brustkrebs-spezifisches Überleben, krankheitsfreies Überleben, fernrezidivfreies Überleben) zum Erkrankungsverlauf berichtet wurde. Am häufigsten wurden Ergebnisse zum fernrezidivfreien Überleben berichtet, gefolgt vom Gesamtüberleben. Krankheitsfreies- und brustkrebs-spezifisches Überleben wurde nur selten berichtet (s. Tabelle 12 des IQWiG-Berichts).

Bei den Studien handelte es sich um retrospektive Analysen prospektiver Studien, Datenbanken bzw. Kohorten (s. Tabelle 10). Die Bewertung der Ergebnissicherheit erfolgte ausschließlich anhand des in der Auswertung berücksichtigten Anteils der Patientinnen der jeweils der Auswertung zugrundeliegenden Datenquellen (s. Abschnitt 4.3, S. 6). Dabei wurde eine hohe Ergebnissicherheit bei einem Anteil von mehr als 90 %, eine mäßige Ergebnissicherheit bei einem Anteil von mehr als 70 % und ansonsten eine geringe Ergebnissicherheit zugeordnet. Insgesamt wurden 4 Studien einer hohen, eine Studie einer mäßigen und 6 Studien einer geringen Ergebnissicherheit zugeordnet. Bei einer Studie war die

⁵ Hiervor zu unterscheiden ist die Nutzung von Ergebnissen aus (einzelnen Studienarmen) kontrollierter Studien als Prognosestudien (z. B. der Ergebnisse von Paik et al. 2006, vgl. S. 11 des Rapid Reports).

⁶ Hier und im Folgenden beziehen sich Angaben zu Tabellen, Abbildungen oder Textabschnitten auf den IQWiG-Rapid Report, falls nichts anderes angegeben ist.

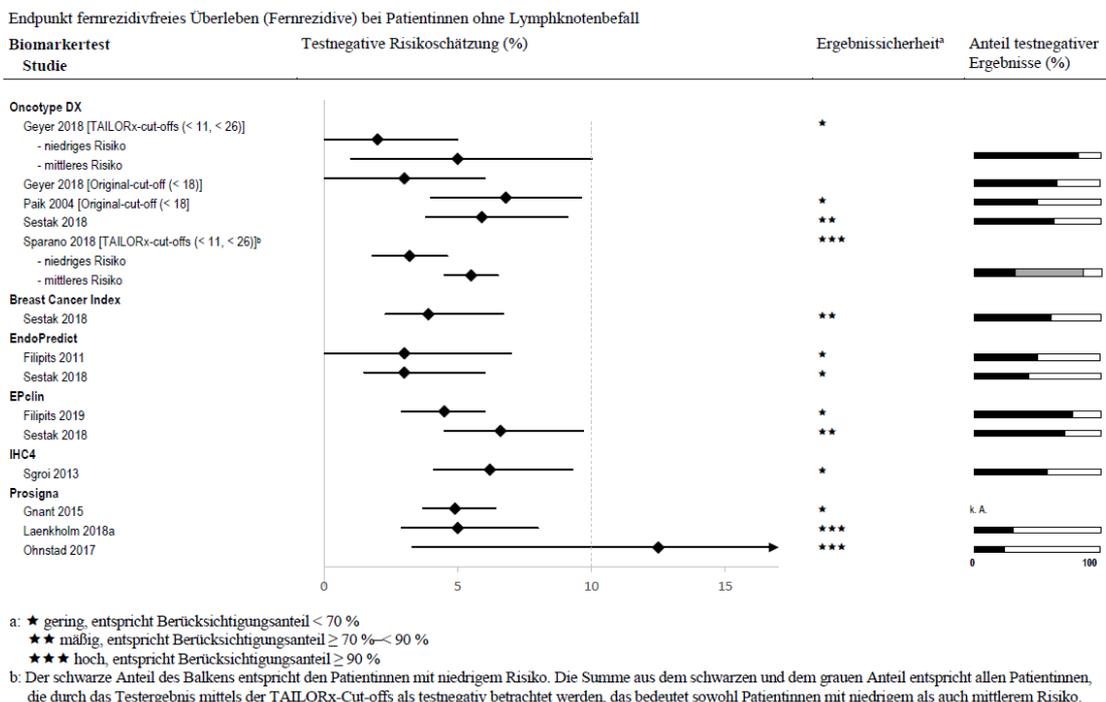
Ergebnissicherheit mäßig bis gering, abhängig von der zugrunde gelegten Publikation bzw. Zielgröße (s. Tabelle 13).

Es wurden Ergebnisse zu den Tests Oncotype DX (6 Studien), Breast Cancer Index/BCI (1 Studie), EndoPredict (3 Studien), EPclin (2 Studien), IHC4 (1 Studie), MammaPrint (1 Studie) und Prosigna (4 Studien) berichtet (s. Tabelle 12)⁷.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen sind zusammengefasst in Abschnitt 5.2.3.7 für die Patientinnen bzw. Studien und Studienarme ohne Lymphknotenbeteiligung (Stadium N0) dargestellt, sowie detailliert auch für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium N1, 1 bis 3 befallene Lymphknoten, ganz vereinzelt auch für Patientinnen mit mehr als 3 beteiligten Lymphknoten) in Abschnitten 5.2.3.1 bis 5.2.3.6.

Von primären Interesse und sowohl im IQWiG-Rapid Report prominent als auch nachfolgend dargestellt sind die jeweiligen Ereignisraten in den durch den jeweiligen Test als „Niedrigrisikogruppe“ ausgewiesenen Gruppen von Patientinnen, da die Zielrichtung der Tests vorrangig darin besteht den Patientinnen ggf. den Verzicht auf eine Chemotherapie zu empfehlen, insofern sie einer ausgewiesenen Niedrigrisikogruppe angehören. In den detaillierten Ergebnissen des Berichts sind jedoch auch die komplementären Gruppen erhöhten Risikos und deren Ergebnisse beschrieben, die im Falle einiger Tests bzw. Studien auch nochmals, z. B. im Sinne mäßig oder stark erhöhten Risikos, unterschieden werden.

Die Ergebnisse aus der Zusammenfassung des IQWiG-Rapid Reportes zu dem am häufigsten berichteten Endpunkt, dem fernrezidivfreien Überleben (Abbildung 4) bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, sind in der nachstehenden Abbildung wiedergegeben:



In der Ergebnisdarstellung der Kurzfassung des Berichts (S. xii) wird dieses Ergebnis so zusammengefasst: „Das Risiko ohne Chemotherapie ein Fernrezidiv zu erleiden, wurde in 10 Prognosestudien untersucht, von denen 6 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Bei den in 4 Studien mithilfe des Oncotype DX® der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen trat im Bereich von maximal 5 % bis 10 % ein Fernrezidiv auf (obere Grenzen des Konfidenzintervalls der 4 Studien). Die entsprechenden Werte für die Tests Breast Cancer

7 Die Summe ist hier höher als die Zahl der 12 eingeschlossen Studien, da in manchen Studien mehr als ein Test Gegenstand war.

Index (7 %), EndoPredict (6 % und 7 %), EPclin (6 % und 10 %), IHC4 (9 %) und Prosigna (6 % und 8 % sowie 41 % aus 1 kleinen Studie) lagen in einer ähnlichen Größenordnung.“

In Bezug auf die Gesamtmortalität, die andere patientenrelevante Zielgröße, die häufiger in Studien berichtet wurde (s. Abbildung 3), wird in Bezug auf die N0-Patientinnen zusammengefasst (S. xi): „Das Risiko, ohne eine Chemotherapie zu versterben (Gesamtmortalität), wurde in 4 Prognosestudien untersucht, von denen 2 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Die mithilfe des Oncotype DX® der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen wiesen eine Mortalität im Bereich von maximal 7 % bis 14 % auf (obere Grenzen des Konfidenzintervalls der 4 Studien). Die entsprechenden Werte für die untersuchten Tests EndoPredict (11 %), MammaPrint (12 %) und Prosigna (13 %) lagen in einer ähnlichen Größenordnung.“

Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall wurden, über einzelne Studien und Tests hinweg, Risiken für Fernrezidive in den jeweiligen Niedrigrisikogruppen von 6 % bis 32 % (jeweils obere Grenzen des Konfidenzintervalls) beobachtet, in Bezug auf die Gesamtmortalität wurde eine Spannweite von 8 % bis 15 % beobachtet (S. xii).

Es wird insgesamt angemerkt, dass durch die Tests jedenfalls nicht nur marginale Anteile von Patientinnen jeweils der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden, jedoch der Anteil der Patientinnen, die jeweils als einer Niedrigrisikogruppe zugehörig ausgewiesen werden, über Studien und Test hinweg stark schwankt, mit Werten von 19 % bis zu 86 % (S. xii).

Es werden drei laufende Studien bzw. Studien ohne berichtete Ergebnisse verzeichnet (Abschnitt 5.2.1.7).

Ergebnisse aus Konkordanzstudien

Es wurden insgesamt 7 Studien als Konkordanz-Studien eingeschlossen. Es wurden Studien bzw. Publikationen berücksichtigt, die einen unmittelbaren Vergleich von Therapieempfehlungen bei jeweils derselben Patientin durch verschiedene Tests erlauben (Konkordanz), mit dem Ziel, herauszufinden ob hier insbesondere andere Tests wesentlich mit den Ergebnissen des in der Spezifikation bereits genannten Tests (Oncotype DXBreast Recurrence Score®) übereinstimmen, der somit als Referenztest betrachtet wurde. Studien, bei denen nicht die Konkordanz mindestens eines weiteren Tests mit den Oncotype DX-Test (also z. B. Vergleiche zwischen anderen Tests) analysiert wurde, wurden nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse zur Konkordanz (Anteil der übereinstimmenden Empfehlungen der jeweils verglichenen Tests) sind zusammenfassend (Tabelle 41) nachfolgend dargestellt:

Tabelle 41: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz

Test	Studie	Anzahl befallener Lymphknoten	Gesamt-Konkordanz mit dem Oncotype DX (%)
Breast Cancer Index	Jerevall 2019	0 ^a	48,9
	Sestak 2016	0	58,2
EndoPredict	Varga 2013	0 bis ≥ 4	58,8
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	56,3
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	54,7
EPclin	Varga 2013	0 bis ≥ 4	64,7
IHC4	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	50,2
MammaPrint	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	74,4
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	66,6
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	63,5
Prosigna	Alvarado 2015	0	53,9
	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	50,3
	Dowsett 2013	0 bis ≥ 4	56,6
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	46,6
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	43,2

a: Anteil > 90 %
LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen

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). 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.“

2.3 Bewertung der Ergebnisse des IQWiG

Es liegen keine neueren Erkenntnisse aus randomisierten Studien vor, die eine Erweiterung oder Veränderung der Spezifikation der Methode erfordern. Die die Aufnahme der Methode begründenden Ergebnisse der TailorX-Studie, im Kern die Erkenntnis, dass bei einer Gruppe mit aufgrund konventionell verwendeter Kriterien der Risikoermittlung unklarer Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei einer bestimmten Ausprägung des spezifischen Testergebnisses auf eine solche Therapie verzichtet werden kann, bleibt bestehen³.

Die vorliegenden Ergebnisse aus prognostischen Studien führen nicht zu einer positiven Bewertung weiterer Tests bzw. Spezifikationen da die in den prognostischen Studien ermittelten Risikowerte für eine, zunächst nur einmal in Studien jeweils so deklarierte, Niedrigrisikogruppe insgesamt als zu hoch zu bewerten sind⁸ (vgl. auch Abschnitt 2.4). Insbesondere das Kriterium der Sicherung eines Gesamtrezidivrisikos von höchstens 5 %

⁸ Dies wurde bereits in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) ausführlich dargestellt und somit auch die konventionelle Grenze eines Fernrezidivrisikos < 10 % sowohl im Hinblick auf die numerische Festlegung als auch im Hinblick auf die Nicht-Berücksichtigung anderer Rezidive kritisch hinterfragt.

wird, nach den oben dargestellten Ergebnissen des aktuellen Rapid Reports, von keinem untersuchten Test erfüllt, insofern bereits das Risiko für Fernrezidive, definitionsgemäß lediglich eine Teilgruppe aller Rezidive (deren Komplement das krankheitsfreie Überleben ist) in den durch die Tests ausgewiesenen Niedrigrisikogruppen regelhaft > 5 % (obere Grenze der Konfidenzintervalle) beträgt (vgl. Abbildung 4 und Tabelle 29 im Rapid Report). In Bezug auf die Gesamtrate an Rezidiven ist von noch höheren Werten auszugehen. Die entsprechenden Ergebnisse zur Rate der Gesamtmortalität (vgl. Abbildung 3 und Tabelle 27 im Rapid-Report) liegen noch höher, was auf andere als Fernrezidive (trotz Rezidivbehandlung) oder auf nicht durch die Brustkrebserkrankung verursachte Todesfälle zurückzuführen ist.

Zudem 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, Tumorgröße, Alter, Menopausalstatus) keine klare Empfehlung ermöglichen. Die zur Bewertung vorliegenden und herangezogenen prognostischen Studien enthalten hier häufig nur sehr unvollständige Informationen⁹ und 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. 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.

Die Ergebnisse zur Konkordanz anderer Tests bzw. anderer Spezifikationen der Methode im Vergleich zu der bereits anerkannten Spezifikation zeigen keine hinreichenden Übereinstimmungen, denn es wären Übereinstimmungswerte von mindestens 90 % (anhand des Kriteriums des IQWiG, Bericht D14-01) notwendig, die nicht erreicht werden. Dabei ist auch nicht entscheidend, dass die ermittelten nicht ausreichenden Konkordanzwerte im Vergleich mit anderen Schwellenwerten der Risikokategorien der Vorgehensweise gemäß der bereits aufgenommenen Spezifikation (Vorgehensweise gemäß des Oncotype DX®) ermittelt wurden. Dies ist nicht entscheidend, weil jedenfalls keine Konkordanz positiv festgestellt werden kann.

Auf der Grundlage der bereits durchgeführten Nutzenbewertung durch den G-BA (Bericht D14-01 sowie D18-01-Addendum) und dem vorliegenden zusätzlichen Rapid Report (vgl. Abschnitt 2.2) geht der G-BA davon aus, dass alle für die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten notwendigen Erkenntnisse aktuell berücksichtigt wurden.

2.4 Gesamtbewertung und Schlussfolgerungen des G-BA

Die adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit primären Mammakarzinom im Anschluss an die initiale Therapie führt generell zu einer Reduzierung des Auftretens von Rezidiven, weitgehend unabhängig vom Rezidivrisiko. Dies ist durch viele randomisierte, kontrollierte Studien auf hohem Evidenzniveau belegt¹⁰. Es kann mit einer erheblichen Reduktion der Rezidivhäufigkeit gerechnet werden und der darauf basierenden Reduktion von Krankheitsfolgen und Todesfällen. Dennoch nutzt die Chemotherapie nicht allen Patientinnen, was schon daran erkennbar ist, dass die Chemotherapie nicht alle Rezidive verhindert. Da nur ein Teil der Patientinnen auch ohne Chemotherapie überhaupt Rezidive erleben, ist auch deutlich, dass nicht alle Patientinnen die Chemotherapie, die ja sehr belastend sein kann, wirklich benötigen. Vor diesem Hintergrund wurden eine Reihe Biomarker-basierter Tests

⁹ Vgl. hierzu z. B. Tabelle 11 der aktuellen IQWiG-Bewertung (D19-01, Vers. 1.1.)

¹⁰ 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

entwickelt, die den Versuch machen, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die keine Chemotherapie benötigen.

Um zu verhindern, dass durch aufgrund von Ergebnissen solcher Tests nicht durchgeführte Chemotherapien vermehrt Rezidive und deren Folgen bis hin zu Todesfällen auftreten – weil durch einen Test auch die falschen Patientinnen identifiziert werden könnten, die noch erheblichen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen können – ist eine Nutzenbewertung dieser Tests grundsätzlich erforderlich. Diese muss auch dem hohem Evidenzniveau Rechnung tragen, auf dem die Chemotherapie belegt ist. Daher sind grundsätzlich randomisierte, kontrollierte Studien¹¹ hier erforderlich, die auch ansonsten ein hohes Maß an Erkenntnis-sicherheit ermöglichen. In diesen Studien muss gezeigt werden können, dass in einer Teilgruppe der Patientinnen, für die der Nutzen der Chemotherapie insgesamt belegt ist, die Wirkung der Chemotherapie nicht vorhanden oder zu gering ist, um deren Belastungen zumindest aufzuwiegen. Hierzu ist auch eine lange Nachbeobachtung der Patientinnen weit über 5 Jahre nach Therapie notwendig, da bei den Brustkrebserkrankungen viele Rezidive erst spät auftreten.

Solche Studien wurden und werden auch durchgeführt. So waren die Ergebnisse der randomisierten TailorX-Studie Grundlage der Einführung der Methode in Bezug auf die Vorgehensweise des OncoType-Tests da in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass Patientinnen einer bestimmten Teilgruppe keinen hinreichenden Nutzen der Chemotherapie erwarten können, und diesen Patientinnen somit keine Chemotherapie mehr empfohlen werden muss. Die aktuellen Recherchen im vorliegenden Rapid Report des IQWiG zeigten, wie oben dargestellt (s. Abschnitte 2.2. und 2.3.), dass gegenwärtig keine weiteren entscheidenden Erkenntnisse aus solchen randomisierten Studien vorliegen.

In der Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) wurde allerdings bereits eine weitere Studie (MindAct-Studie) diskutiert, die einen anderen Biomarker-Test als die TailorX-Studie untersucht. In der MindAct-Studie waren Patientinnen, denen nach klinischen Kriterien zu einer adjuvanten Chemotherapie zu raten war, gemäß des eingesetzten Tests jedoch nicht, randomisiert entweder mit oder ohne die Chemotherapie behandelt worden. Aufgrund der Zwischenergebnisse nach 5-Jahren schien der Verzicht auf Chemotherapie zweifelhaft. In der Gruppe der Patientinnen, die gemäß der Empfehlung des Biomarker-Tests keine Chemotherapie gemacht hatten, traten vermehrt Rezidive und Todesfälle auf. Im Stellungnahmeverfahren sind nunmehr neuere Ergebnisse dieser Studie (nach 8 Jahren oder mehr) benannt worden, die diese Problematik für die Gesamtgruppe der Patientinnen erneut vermuten lassen. Insbesondere aufgrund einer Kongresspräsentation (die in der Stellungnahme eines Herstellers enthalten ist¹²) können hier zukünftig jedoch unter bestimmten Voraussetzungen auch abweichende Ergebnisse für Subgruppen (Patientinnen > 50 Jahre bzw. postmenopausale Patientinnen) und für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung bedacht werden. Für letztere liegen bisher insgesamt zu wenige Ergebnisse vor, um den Nutzen eines Test bewerten zu können¹³. Gegenwärtig sind die Ergebnisse der MindAct-Studie über 5-Jahre hinaus noch nicht vollpubliziert. Sie können zukünftig ggf. im Rahmen der Überprüfungspflicht des G-BA für getroffene Beschlüsse berücksichtigt werden. Eine relevante Verbesserung der Erkenntnislage auf der Grundlage kontrollierter Studien, die insbesondere darin bestehen könnte, dass für weitere Patientinnengruppe ein Verzicht auf Chemotherapie empfehlenswert wäre, scheint hier möglich.

11 Dies schließt hier generell auch sogenannte "prospektiv-retrospektive"-Studiendesigns ein, in denen nachträglich (retrospektiv) Daten aus einer prospektiv-randomisierten Studien genutzt werden, indem z. B. Proben nachträglich analysiert werden. Unter bestimmten Bedingungen sind die Ergebnisse solcher Studien prospektiv-randomisierten Studien gleichwertig (s. IQWiG-Bericht D14-01)

12 siehe Zusammenfassende Dokumentation Abschnitt D-3.6

13 Für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung, die nicht Gegenstand der geltenden Spezifizierung sind, gilt, dass hier (erkrankungsbedingt) in der Regel noch von erheblich höheren Rezidivrisiken ausgegangen werden muss.

Während grundsätzlich kontrollierte, randomisierte Studien erforderlich sind, um den Nutzen eines Biomarker-Tests nachzuweisen, ist dies im Rahmen der vorliegenden Bewertung in Bezug auf zwei begründbare Sonderfälle nicht zwingend erforderlich. Einen ersten Sonderfall bildet die Bewertung und ggf. Anerkennung des Nutzens eines Biomarker-Tests auf der Grundlage prognostischer Studien.

Generell sind prognostische Ergebnisse alleine nicht ausreichend, um den Nutzen eines Tests zu begründen, da diese ja lediglich die Erwartung des Eintretens eines Ereignisses beschreiben, hier des Auftretens von Rezidiven, wenn keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wird. Handlungsleitend können solche Ergebnisse erst sein, wenn durch zusätzliche Annahmen nachvollziehbar begründete Schlussfolgerungen aus der Prognose gezogen werden können. Hier bedeutet dies, dass zumindest zusätzliche Annahmen in Bezug auf die Wirksamkeit (und die unerwünschten Wirkungen) der Chemotherapie erforderlich sind, während diese in kontrollierten, randomisierten Studien direkt beobachtbar sind. Zudem ist zu berücksichtigen, dass der Chemotherapie-Effekt in verschiedenen Risikogruppen vorhanden ist und sich demnach die Suche nach einer Patientinnengruppe, der die Chemotherapie nicht hilft, alleine gestützt auf das Rezidivrisiko erfolglos bleiben kann. Tatsächlich können u. a. auch die im Rapid Report des IQWiG berichteten, zum Teil heterogenen Ergebnisse der Prognosestudien (vgl. Abschnitt 2.2.) darauf hindeuten, dass die Biomarker-Tests auf der Grundlage der Erfassung unterschiedlicher biologischer Mechanismen unterschiedliche Aspekte der Erkrankung erfassen.

Aufgrund dieser Voraussetzungen sind Überlegungen, es käme für die Biomarker-Tests lediglich darauf an, eine „Niedrigrisikogruppe“ zu identifizieren, wie dies u. a. im Stellungnahmeverfahren geäußert wurde, nicht nachvollziehbar. Es kommt vielmehr darauf an, eine Gruppe von Patientinnen zuverlässig zu identifizieren, die keinen bedeutenden Nutzen aus der Chemotherapie ziehen. Dass es sich dabei auch um Patientinnen handeln kann, die kein ganz geringes Rezidivrisiko aufweisen, zeigt gerade die TailorX-Studie: Hier wurde in einer Gruppe von Patientinnen nachgewiesen, dass durch einen Biomarker-Test auch eine Gruppe identifiziert werden kann, die 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. Im Übrigen wäre, läge das Ziel des Einsatzes der Biomarker-Test hier immer nur in der Identifikation einer Niedrigrisikogruppe im Hinblick auf das Rezidivrisiko, kontrollierte, randomisierte Studien wie die genannten tatsächlich auch nicht sinnvoll gewesen. Dies macht zusätzlich deutlich, dass Überlegungen, die aus einer etwa gleichgerichteten prognostischen Leistungsfähigkeit der Biomarker, deren Gleichwertigkeit für das eigentliche Ziel der Testanwendung schlussfolgern, ebenso fehl gehen¹⁴: Der Nutzen eines Biomarker-Tests besteht eben darin, zu zeigen, dass ein z. B. 10%- Rezidivrisiko durch eine Chemotherapie nicht mehr erheblich reduziert werden kann. Diese Fähigkeit wird auch als „prädiiktive“ bezeichnet, da sie nicht lediglich prognostisch für eine nicht durchgeführte Chemotherapie die Rezidivhäufigkeit als z. B. 10 % ausweist, sondern zugleich die Aussage ermöglicht, dass im alternativen Fall der Durchführung einer Chemotherapie auch kein wesentlich anderes Ergebnis resultierte. Dies kann nicht durch prognostische Studien geleistet werden, auch wenn diese Patientinnengruppen etwa ähnlichen Rezidivrisikos identifizieren, insofern es sich dabei ja jeweils um andere Patientinnengruppen handelt kann. Tatsächlich zeigen die Ergebnisse aus prognostischen Studien in der Zusammenschau mit Ergebnissen zur fehlenden

¹⁴ Auch bei etwa gleichgerichteten prognostischen Leistungsfähigkeiten von Tests, verweisen doch ggf. unterschiedliche Ergebnisse randomisierter Studien (die das IQWiG im Bericht D14-01 bereits anhand von TailorX- und MindAct-5-Jahresergebnissen diskutiert hatte) darauf, dass von vergleichbarer prognostischer Leistungsfähigkeit nicht unbedingt auf vergleichbaren Nutzen in Bezug auf die Empfehlung zu nicht benötigter Chemotherapie geschlossen werden kann.

Konkordanz der Biomarker-Tests insgesamt¹⁵, dass dieses Problem hier wirklich gegeben ist: Verschiedene Tests, die ähnliche prognostische Leistungsfähigkeit aufweisen, können zu unterschiedlichen Chemotherapie-Empfehlungen für die jeweiligen Patientinnen führen. Daher müssen die tatsächlichen Chemotherapie-Empfehlungen der Tests, sofern diese unterschiedlich ausfallen, auch jeweils für den jeweiligen Test in Bezug auf die entscheidende Frage der Wirkung der Chemotherapie in der durch den jeweiligen Test beschriebenen Gruppe jeweils geprüft werden. Um solche Aussagen zu ermöglichen, sind vergleichende Betrachtungen der Ergebnisse von Patientinnen mit bzw. ohne Chemotherapie und generell vergleichende Studien notwendig. Liegen diese Ergebnisse bezogen auf einen Biomarker-Test nicht vor, so ist nicht hinreichend sicher ausgeschlossen, dass Patientinnen von einer im Nutzen belegten Chemotherapie auf der Basis des Tests abgeraten würde, obwohl diese Therapie noch in bedeutendem Ausmaß Rezidive und deren Folgen bis hin zu Todesfällen verhindert könnte.

Prognostische Ergebnisse sind, dies charakterisiert den ersten Sonderfall, nur dann ausreichend wenn eine kontrollierte Studie nicht mehr durchgeführt werden könnte, weil die Erwartung des Rezidivrisikos schon ohne Chemotherapie so gering wäre, dass die Durchführung einer solchen Chemotherapie auch im Rahmen einer Studie nicht mehr zu rechtfertigen wäre, weil man sicher davon ausgehen müsste, dass die Belastungen durch die Chemotherapie deren Nutzen auf jeden Fall überschreiten. Das Rezidivrisiko muss hier so gering sein, dass der alternative Fall des Risikos nach Chemotherapie keiner empirischen Beobachtung in einer Studie mehr bedarf, weil kein bedeutendes Verbesserungspotenzial durch eine solche Therapie mehr existiert und somit auch nicht die Gefahr des Abratens von einer Therapie bestünde, die noch in bedeutendem Ausmaß Rezidive und deren Folgen bis hin zu Todesfällen verhindert könnte. Die nicht mehr stattfindende empirische Beobachtung macht jedoch Annahmen zur Wirkung von Chemotherapie und zu deren Belastungen erforderlich, wie oben grundsätzlich in Bezug auf die Nutzung lediglich prognostischer Ergebnisse dargestellt. Damit geht notwendig eine Unsicherheit gegenüber einer tatsächlichen kontrollierten Beobachtung einher. Hier ist zur Absicherung die Schwelle sehr geringen Risikos, unterhalb dessen ein Vergleich zu einer Chemotherapie nicht mehr angemessen wäre, deshalb streng zu bemessen und wird in Übereinstimmung mit der Ableitung des IQWiG (Bericht D14-01) mit einem Risiko von maximal 5 % in Bezug auf alle Rezidive beziffert. Für einen Test, der auf der Basis des Sonderfalles anerkannt würde, müsste demnach gezeigt werden können, dass er eine Gruppe von Patientinnen zuverlässig identifizierte, deren Gesamtrezidivrisiko langfristig mit hoher Sicherheit unter 5% liegt. Dies ist auch im Stellungnahmeverfahren vielfach diskutiert worden, aber eine überzeugende Begründung für eine andere Schwelle und auch die häufig genannte Schwelle von 10 % alleine für die Fernrezidive, die nur einen Teil aller Rezidive ausmachen, ist auch im Stellungnahmeverfahren nicht gegeben worden. Die Tests erfüllen nach aktuellem Stand das notwendig strenge Kriterium nicht (vgl. Abschnitte 2.2 und 2.3). Ergebnisse vergleichender prognostischer Studien, die ebenfalls angeführt wurden, sind nicht relevant, da das im Rahmen des dargestellten Sonderfalles zu erfüllende Kriterium unabhängig von vergleichenden Betrachtungen zu erfüllen ist. Eine prognostische Überlegenheit eines Tests gegenüber anderen Tests ist ebensowenig relevant, wie vergleichende Betrachtungen und im Stellungnahmeverfahren angestellte Überlegungen, dass auch der Test gemäß der bereits aufgenommenen Spezifikation keine Niedrigrisikogruppe im Sinne des genannten strengen Kriteriums ausweist. Dies erscheint zwar zutreffend, ist aber nicht relevant, da dieser Test ja aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden TailorX-Studie aufgenommen wurde. Diese hat ergeben, dass in der relevanten Gruppe eben durch die Chemotherapie das, obschon höhere, Rezidivrisiko nicht relevant reduziert werden konnte. Dies ist das insgesamt maßgebliche Resultat, welches unabhängig von der Höhe des prognostizierten Risikos ist, das ohne Chemotherapie beobachtet wird. Ein Verzicht auf die adjuvante Chemotherapie ist dann

15 Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. J Natl Cancer Inst 2016; 108(9): djw050 -

begründbar und folgerichtig, wenn diese das Risiko nicht relevant verringern kann. Daher ist im Ergebnis festzuhalten, dass aufgrund rein prognostischer Ergebnisse der Nutzen keines Biomarker-Tests anerkannt werden kann.

Den zweiten Sonderfall bildet die Möglichkeit, über eine sehr hohe Übereinstimmung (Konkordanz) der Empfehlungen eines Tests zur Chemotherapie mit der bereits anerkannten Spezifikation einen abgeleiteten Nutzen nachzuweisen. Konkordanzstudien machen Angaben darüber, wie viele Patientinnen durch zwei Tests in die gleiche Risikogruppe (konkordante Klassifikation) und wie viele Patientinnen in unterschiedliche Risikogruppen (diskordante Klassifikation) klassifiziert werden und sind auch nicht mit einer vergleichenden prognostischen Studie zu verwechseln. Es handelt sich um einen Sonderfall, da die Bewertung der Konkordanz alleine keine Rückschlüsse auf den Nutzen der Testanwendung erlaubt, sondern ihn bei einem der Tests bereits voraussetzt. Dies ist bisher nur für die Vorgehensweise gemäß der nach aktueller Beschlusslage geltende Spezifikation der Methode der Fall, sodass auch nur für diese geprüft wurde, ob andere Tests die erforderliche hohe Konkordanz erreichen. Dies ist für keinen der Tests der Fall (vgl. Abschnitte 2.2 und 2.3), sodass auch hier nicht ausgeschlossen werden kann, dass aufgrund von Ergebnissen solcher Tests nicht durchgeführte Chemotherapien vermehrt Rezidive und bis hin zu Todesfällen zur Folge haben, weil die falschen Patientinnen identifiziert werden könnten. Aufgrund von Ergebnissen zur Konkordanz kann daher der Nutzen keines weiteren Biomarker-Tests anerkannt werden.

Insgesamt ist somit festzuhalten, dass aus randomisierten Studien, die generell zur Nutzenbewertung geeignet sind, bisher keine entscheidenden neuen Erkenntnisse vorliegen. Auch für die in den genannten Sonderfällen einer Nutzenanerkennung aufgrund prognostischer Studien oder Konkordanz-Studien geltenden Anforderungen liegen keine hinreichenden Studienergebnisse vor. Eine Änderung oder Erweiterung der geltenden Beschlusslage zu den Biomarker-Tests bei primärem Mammakarzinom ist daher weder angemessen noch geboten.

Mit der Aufnahme weiterer Test wäre das erhebliche Risiko falscher oder widersprüchlicher Therapieempfehlungen gegenüber der im Nutzen belegten Vorgehensweise entsprechend der in der aktuellen Beschlusslage bestimmten Spezifikation verbunden; sie ist insofern im Ergebnis der Gesamtabwägung nicht verantwortbar. Schon aufgrund der dargestellten angemessenen Kriterien sind die vorliegenden Ergebnisse zu anderer Tests, wie oben gezeigt, nicht ausreichend. Auch untereinander können andere Tests zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen führen, wie sowohl aufgrund der heterogenen prognostischen Ergebnisse (s. Abschnitte 2.2. und 2.3) als auch aufgrund der fehlenden Übereinstimmung der Empfehlungen weiterer Test untereinander erkennbar ist¹⁶. Die Therapieempfehlung hinge letztlich davon ab, welche Spezifikation bzw. welcher Test genutzt würde und wäre somit willkürlich, weil zugleich bekannt ist, dass unterschiedliche Empfehlungen aufgrund der Wahl des Tests in Bezug auf die bedeutende Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie nicht selten resultieren zwischen denen eine begründete Wahl nicht möglich ist. Nur prognostische Ergebnisse, die nicht den oben dargestellten Kriterien entsprechen, bei denen keine relevante Wirkung der Chemotherapie mehr gegeben ist, hinterlassen unvermeidlich Unsicherheiten über die noch durch diese Therapie erzielbaren Effekte. In der Gegenüberstellung unterschiedlicher Tests lässt sich zwischen diesen dann nicht mehr begründet wählen, weil die Effekte beim Verzicht auf die Chemotherapie in den durch die Tests unterschiedlich bezeichneten „Niedrigrisikogruppen“ unbekannt sind, da diese nicht in vergleichenden Studien ermittelt wurden. Die Aufnahme weiterer Tests auf der Grundlage der zu diesen vorliegenden unzureichenden Ergebnissen widerspräche im Kern dem, was die Anwendung der Methode leisten soll: Eine bessere Orientierung in einer schwierigen Entscheidungssituation zu geben. Es wäre vor allem auch nicht auszuschließen, dass Patientinnen von einer im Nutzen belegten

16 Fehlende Konkordanz zeigt überdies, dass die Leistungsfähigkeit der Tests auch nur 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.

Chemotherapie auf der Basis von Tests abgeraten würde, obwohl diese Therapie noch in bedeutendem Ausmaß Rezidive und deren Folgen bis hin zu Todesfällen verhindert könnte.

Grundsätzlich kann bei diagnostischen Verfahren zudem in Erwägung gezogen werden, mehrere Verfahren in demselben Fall anzuwenden. Dies wird auch in Bezug auf die hier gegenständlichen Biomarker-Tests diskutiert und hat in der aktuellen S3-Leitlinie zu Brustkrebs¹⁷ zu der Empfehlung geführt, lediglich einen Test anzuwenden, ohne allerdings einen spezifischen Test zu benennen. Dies zeigt bereits, dass die Möglichkeit der Anwendung mehrerer Tests in einem Falle offenbar in der Versorgung in Erwägung gezogen werden könnte, da andernfalls eine Empfehlung, dies zu unterlassen nicht notwendig wäre. Die Nutzung mehrerer Tests mit ggf. diskordanten Ergebnissen in ein- und demselben Fall wäre analog der Frage bei der Wahl nur eines Tests problematisch und kann ebenfalls keineswegs als sinnvoller Beitrag zur entscheidungsrelevanten Informationsgewinnung zur Entscheidungsfindung bei Patientinnen, bei denen aufgrund klinischer Kriterien Unsicherheit besteht, interpretiert werden. Bei diskordanten Ergebnissen zweier oder mehrerer Tests ist nicht entscheidbar, auf welches Ergebnis bzw. welche Ergebnisse vertraut werden sollte – dies wäre willkürlich und kann sowohl zu besseren als auch zu schlechteren Ergebnissen als bei der Durchführung keines oder nur eines Tests führen.

Der ggf. vorliegenden Notwendigkeit der Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ist durch dessen grundsätzliche Verfügbarkeit im Rahmen der bereits aufgenommenen Spezifikation Rechnung getragen. Insofern in Zukunft noch Studienergebnisse aus laufenden oder noch nicht publizierten Studien zu erwarten sein können, sei auf die Prüfpflicht gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO i.V.m. § 2 Absatz 1 Satz 3 SGB V in Bezug auf den allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse und die Berücksichtigung des medizinischen Fortschritts verwiesen. Eine Aussetzung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO ist nicht erforderlich, da die Methode gemäß der aktuellen Spezifikation bereits zur Verfügung steht. Zudem ist die Bestimmung in § 135 Absatz 1a SGB V zu beachten, nach der der G-BA einen Beschluss bis zum 31. Dezember 2020 zu treffen hat.

3. Würdigung der Stellungnahmen

In Bezug auf den Beschlussentwurf sind sowohl zustimmende Stellungnahmen als auch Stellungnahmen, welche die Aufnahme eines oder mehrerer biomarkerbasierter Tests befürworten eingegangen. Eine detaillierte Würdigung und Kommentierung der einzelnen eingegangenen schriftlichen und ergänzenden mündlichen Stellungnahmen ist in der Zusammenfassenden Dokumentation¹⁸ enthalten.

Aus der Würdigung der Stellungnahmen resultieren keine Änderungen im Beschlussentwurf, es wurden jedoch Veränderungen in den vorliegenden Tragenden Gründen vorgenommen.

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.

17 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.3 – Februar 2020: Konsensbasierte Empfehlung 4.79 (S. 120)

18 Auswertung schriftliche Stellungnahmen in D-3.7 und der mündlichen Stellungnahmen in D-3.10

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
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 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 Mammakarzinom gemäß §§ 135 Absatz 1 und 137c SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
19.12.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kap. § 5 Abs. 1 VerfO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären 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 Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom
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	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerfO
18.05.2017	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs
08.03.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des 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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
12.07.2018	UA MB	Anhörung– 1. Stellungnahmeverfahren (Aussetzung)
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	Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren (Einschluss der mit einer mit einer Spezifikation als notwendige Anforderung spez. Methode)
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
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)
		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
		Inkrafttreten

6. Fazit

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.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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 gemäß § 135 Abs.1 sowie gemäß § 137c SGB V

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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme. Bitte legen Sie Ihrer Stellungnahme den nachfolgenden Fragenkatalog zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an Antigenexpressionslevel@g-ba.de zu übersenden.

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

Funktion des Stellungnehmers

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

--



Fragenkatalog

1. Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mammakarzinom gibt es?	
2. Wie findet beim primären Mammakarzinom die Zuordnung zum intermediären (Rückfall-)Risiko statt?	
3. Wie ist der heutige Stand zur Entscheidungsfindung, ob Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?	
4. Bitte benennen Sie Behandlungsziele des Mammakarzinoms insbesondere bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
5. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko?	
6. Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden der Bestimmung des Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko belegen. Äußern Sie sich bitte bei diesem diagnostisch therapeutischen Vorgehen auch zur diagnostischen Genauigkeit und zur prognostischen Güte des Tests.	
7. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Bestimmung des Rückfallrisikos bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko begründen können.	
8. Welche weiteren Testverfahren zur Bestimmung des Therapieansprechens durch Prädiktivfaktoren sind Ihnen bekannt und welche Erfahrungen haben Sie damit? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile auch im Vergleich zur Bestimmung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test.	
9. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung des Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen.	
10. Welche Qualitätsanforderungen an die Aufbereitung und Analyse der Proben sind erforderlich? Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des	



Verfahrens (u. a. Proben-Entnahme, Proben-Logistik).	
11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

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

Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas

	Stellungnehmer	Fragen beantwortet
1	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. Geschäftsstelle AGO e.V.	Alle
2	Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Gynäkologische Onkologie	Formlose Einschätzung
3	HELIOS Klinikum Berlin-Buch Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	Formlose Einschätzung
4	Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Alle
5	AMERICAN DIAGNOSTICA GmbH	Alle

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 gemäß § 135 Abs.1 sowie gemäß § 137c SGB V

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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme. Bitte legen Sie Ihrer Stellungnahme den nachfolgenden Fragenkatalog zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an Antigenexpressionslevel@g-ba.de zu übersenden.

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

Funktion des Stellungnehmers

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

<p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO e.V.) (1. Vorsitzende Prof. Dr. Tanja Fehm) und Kommission Mamma der AGO e.V. (Sprecher Prof. Dr. Anton Scharl) im Namen der Deutschen Krebsgesellschaft</p>
--



Fragenkatalog

<p>1. Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mammakarzinom gibt es?</p>	<p>Nachdem in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms das Paradigma der zielgerichteten Therapie, „First – select the target“, dominiert (Goldhirsch <i>et al.</i> 2006), und vor allem prädiktive Faktoren wie der Östrogenrezeptor (ER) und der Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) von Bedeutung für die adjuvante Therapie sind, rückt eine verbesserte Risikoeinschätzung mit prognostischen Faktoren mehr und mehr in den Fokus des Interesses. In der aktuellen Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists` Collaborative Group (EBCTCG) konnte gezeigt werden, dass eine anthrazyklin- und taxanhaltige Chemotherapie die brustkrebsassoziierte 10-Jahres Mortalität um etwa ein Drittel senkt. Die Autoren erwähnten allerdings explizit, dass dies entscheidend vom Ausgangsrisiko der Patientin ohne Chemotherapie abhängt. Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko haben nur einen geringen absoluten Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie. (Peto <i>et al.</i> 2012)</p> <p>In der im Rahmen des Onkologischen Leitlinienprogramms erstellten aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms werden als therapieentscheidende Prognosefaktoren (p)TNM Status, Resektionsrand, histologischer Typ, Grading, Lymph- und Blutgefäßeinbruch, Alter und bei nodal-negativen Mammakarzinomen die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA aufgeführt (Kreienberg 2012).</p> <p>In dem aktuellen St. Gallen Konsensus (Goldhirsch <i>et al.</i> 2011) erfolgt die Therapieempfehlung erstmals analog der sogenannten intrinsischen Subtypen beim Mammakarzinom. Hier wird zwischen prognostisch günstigen ER-positiven Tumoren (ER-pos. low risk; „Luminal A“), prognostisch ungünstigen ER positiven Tumoren (Er-pos. high-risk, „Luminal B“), HER2 positiven und tripel-negativen Tumoren (keine Expression von ER, Progesteronrezeptor (PR) und HER2) unterschieden und die Therapie dementsprechend festgelegt. Während bei den tripel-negativ differenzierten und bei den HER2 positiven Mammakarzinomen eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist, muss bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinomen eine Risikoabschätzung durchgeführt werden, zumal die Unterscheidung zwischen Luminal A und Luminal B in der täglichen Praxis oft nicht eindeutig getroffen werden kann. Gerade für die Gruppe der nodal-negativen Patientinnen (N0, G2, HR positiv, HER2 negativ) fordern die S3 Leitlinie wie auch die AGO Empfehlungen zusätzliche Tests vor der Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie.</p> <p>Von Cheang <i>et al.</i> konnte zwar gezeigt werden, dass durch immunhistochemisch bestimmten ER, PR, HER2 und dem Proliferationsmarker Ki-67 die Unterscheidung zwischen luminal A und luminal B möglich ist, und diese Einteilung signifikant mit der Prognose korrelierte (Cheang <i>et al.</i> 2009). Problematisch ist allerdings die Reproduzierbarkeit der Einteilung von Ki-67 im mittleren Bereich, die eine hohe Variabilität aufweist (Varga <i>et al.</i> 2012; Dowsett M <i>et al.</i> 2011) – einen eindeutigen, validierten Schwellenwert für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie gibt es für Ki-67 nicht.</p>
---	---



Aus diesem Grund haben qualitätsgesicherte Biomarker mit reproduzierbar eindeutigem cut-off wie der **Plasminogen-Aktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor-1 (PAI-1)** einen großen Stellenwert in der klinischen Risikoeinschätzung bei nodal-negativen Patientinnen.

uPA und PAI-1 sind Bestandteile des plasminogenaktivierenden Systems, welches mit Invasion, Migration, Angiogenese, Proliferation und Metastasierung in Zusammenhang gebracht werden kann. Diese beiden Faktoren können derzeit am besten mit Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA, Femtelle®) an frischem / gefrorenen Tumorgewebe gemessen werden und sind mit der Prognose beim nodal-negativen Mammakarzinom assoziiert (Jänicke *et al.* 1993). Eine umfassende Meta-Analyse von 8377 Patientinnen zeigte die gute Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethode und bestätigte die enge Assoziation von uPA/PAI-1 und Prognose beim Mammakarzinom (Look *et al.* 2002). Die höchste Evidenzstufe (LOE I) wurde für diese Biomarker dann in einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie erreicht, in der gezeigt werden konnte, dass uPA/PAI-1 adjuvant unbehandelte nodal-negative Patientinnen in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe unterscheiden können (Jänicke *et al.* 2001). Als einziger Biomarkertest weltweit liegen für uPA/PAI-1 auch Daten einer 10-jährigen Langzeitnachbeobachtung vor (Harbeck *et al.*, 2013).

Ursprünglich waren diese Biomarker am Frischmaterial nach Operation des Mammakarzinoms gemessen worden. Um eine Bestimmung von uPA/PAI-1 an Gewebe aus Stanzbiopsien zu überprüfen, führten Thomssen *et al.* eine Korrelationsstudie durch. In dieser Untersuchung konnte eine signifikante Korrelation der aus der Stanze gemessenen Werte mit denen aus Operationsmaterial gezeigt werden (Thomssen *et al.* 2009). Somit ist die Verwendung von Stanzmaterial zur uPA/PAI-1 Bestimmung auch möglich.

In den letzten Jahren sind Genexpressionssignaturen als weitere Möglichkeiten entwickelt worden, um am Frischgewebe oder formalinfixierten paraffin-eingebetteten (FFPE) Tumorgewebe eine Risikoabschätzung vorzunehmen:

Oncotype DX® (nur Teilnahme in Studien von den Leitlinien empfohlen)

Ein am Paraffinmaterial durchgeführter, kommerziell erhältlicher Genexpressionsassay ist Oncotype DX®. Hierbei wird mittels qRT-PCR die Expression von 21 Genen gemessen und ein Risikoscore (Recurrence Score, RS) berechnet. Dieser Test wurde bei ER positive Patientinnen entwickelt, die mit Tamoxifen adjuvant behandelt wurden (Paik *et al.* 2004). Mit dem Test konnte eine 51% der Patientinnen umfassende Niedrigrisikogruppe definiert werden, die unter endokriner Therapie alleine ein Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen von 6,8% hat. In einer weiteren Analyse wurde gezeigt, dass Patientinnen mit niedrigem Risiko nur einen geringen zusätzlichen Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie haben (Paik *et al.* 2006). Dieser Genexpressionstest ist zwischenzeitlich auch analytisch validiert worden und hat eine hohe Präzision mit geringer Varianz gezeigt (Cronin *et al.* 2007).

Diese unabhängige prädiktive Bedeutung von Oncotype DX® konnte - in



einer retrospektiven Analyse - auch bei nodalpositiven Patientinnen, die mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt worden waren, gezeigt werden (Albain *et al.* 2010). Auch hier profitierten lediglich die Patientinnen mit einem hohen Recurrence Score signifikant von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie. Für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, die einen hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumor haben, hat der Test unabhängig vom Menopausenstatus eine Aussage. Bei Lymphknotenbefall ist in dieser Studie der Test nur bei postmenopausalen Patientinnen informativ.

Der Oncotype DX®-Test hat nach Simon *et al.* (Simon *et al.* 2009) bereits Level IB Evidenz erreicht, wird aber noch zusätzlich im Rahmen der prospektiv randomisierten Studie TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment, Rekrutierung 2006-2010, N= 11248 Patientinnen in 1500 Zentren) evaluiert (Sparano & Paik 2008). Durch Auswertungen nach 10 Jahren Beobachtungszeit soll die Vorhersage des Tests im intermediären Bereich des Recurrence Scores (RS 18 bis 30) optimiert werden. Die ersten Interimsdaten werden 2015 erwartet. Für den Oncotype DX®-Test muss das Paraffingewebe zur Durchführung der Untersuchung obligat in das Zentrallabor der Firma in den USA verschickt werden.

EndoPredict® (nur Teilnahme in Studien von den Leitlinien empfohlen)

Dass ein stabiler qRT-PCR Test an Paraffinmaterial allerdings auch dezentral in verschiedenen Molekularpathologien vor Ort durchgeführt werden kann und die korrekte Einstufung der Präparate in die Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe mit einer hohen Sensitivität und Spezifität von 100% ermöglicht, konnte aktuell für den EndoPredict® Test gezeigt werden (Denkert *et al.* 2012). Dieser Genexpressionstest ist analytisch mit guter Reproduzierbarkeit und Präzision validiert worden (Kronenwett *et al.* 2012) und ermöglicht in Kombination mit Tumorgröße und Nodalstatus (EPclin) bei postmenopausalen ER positiven / HER2 negativen Patientinnen, die ausschließlich mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, die Charakterisierung einer Niedrigrisikogruppe, die 63% der Patientinnen umfasst (Filipits *et al.* 2011). Diese Niedrigrisikogruppe weist ein 10-Jahres Fernmetastasenrisiko von 4% auf, so dass der mögliche zusätzliche Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie bei den Niedrigrisikopatientinnen kritisch hinterfragt werden kann. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass EPclin die Hoch- bzw. Intermediärrisikogruppen der verbreiteten klinisch-pathologischen Risikoklassifikationen National Comprehensive Cancer Network (NCCN), St. Gallen und Deutsche S3-Leitlinie zu 58%-61% als Niedrigrisikogruppe mit einem 10-Jahres Metastasenrisiko von 5% klassifiziert (Dubsky *et al.* 2012). Der EndoPredict® Test hat ebenfalls Level IB Evidenz (Simon *et al.* 2009).

MammaPrint® (nur Teilnahme in Studien von den Leitlinien empfohlen)

Der MammaPrint Test beruht auf der Expressionsanalyse von 70 Genen mit Hilfe der Chip-Technology (DNA-Array) an einem Kollektiv mit Patientinnen jünger als 55 Jahre, die einen Hormonrezeptor-positiven und HER2-negativen Tumor haben (van 't Veer *et al.* 2002, van de Vijver *et al.* 2002). Die Validierungsdaten zur prognostischen und prädiktiven



	<p>Bedeutung wurden ebenso aus retrospektiven Studien generiert. Eine retrospektive Validierung für Patientinnen mit 1-3 Lymphknoten erfolgte bei Mock <i>et al.</i> 2008.</p> <p>Die entsprechende RNA wird aus Frischgewebe isoliert, das Gewebe wird in speziellen Lösung eingelegt und auf Raumtemperatur zum zentralen Bestimmungslabor in Amsterdam transportiert (Glas <i>et al.</i> 2006). Die prospektive MINDACT Studie (Microarray In Node-negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy, der Breast International Group) hat von 2006 bis 2011 weltweit 6600 Patientinnen rekrutiert.</p>
<p>2. Wie findet beim primären Mammakarzinom die Zuordnung zum intermediären (Rückfall-)Risiko statt?</p>	<p>Ein explizit definiertes intermediäres Risiko wird in der S3-Leitlinie und in der Leitlinie St Gallen 2011 nicht mehr aufgeführt, kann aber am ehesten analog zu der St. Gallen Klassifikation 2007 gesehen werden (Goldhirsch <i>et al.</i> 2007):</p> <p>Nodal- negativ und Zutreffen mindestens einer der folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> > pT1 > G1 < 35 ER und PR negativ extensive Angioinvasion HER-2 positiv <p>Bei Befall von 1-3 Lymphknoten:</p> <p>Wenn ER u/o PR positiv und HER-2 negativ</p>
<p>3. Wie ist der heutige Stand zur Entscheidungsfindung, ob Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?</p>	<p>Nach der S3-Leitlinie sollte unter Berücksichtigung folgender Faktoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden (Kreienberg 2012):</p> <p>Klinisch-pathologische Kriterien: Chemotherapie empfohlen, wenn einer der folgenden Faktoren vorliegt:</p> <p>HER2-positive Tumoren (Chemotherapie zusätzlich zur Anti-HER2-Therapie), endokrin nicht sensitive Tumoren, fraglich endokrin sensible Tumoren, nodal-positive Tumoren und nodal-negative Tumoren mit hohem Rezidivrisiko, G3, junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)</p> <p>Eine Chemotherapieindikation besteht immer dann, wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden ist (S3 Leitlinie 2012). Aus diesem Grund ist eine verlässliche Prognoseabschätzung geboten, zumal in der aktuellen Metaanalyse zur adjuvanten Chemotherapie klar gesagt wird, dass ein niedriges absolutes Risiko auch nur einen geringen absoluten Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie impliziert (Peto <i>et al.</i> 2012).</p> <p>uPA/PAI-1:</p> <p>Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern. Eine Chemotherapie wird empfohlen, wenn mindestens einer der beiden Proteine oberhalb der Schwellenwerte liegt (uPA: ≥ 3 ng/mg Gesamtprotein, PAI-1: ≥ 14 ng/mg Gesamtprotein).</p>

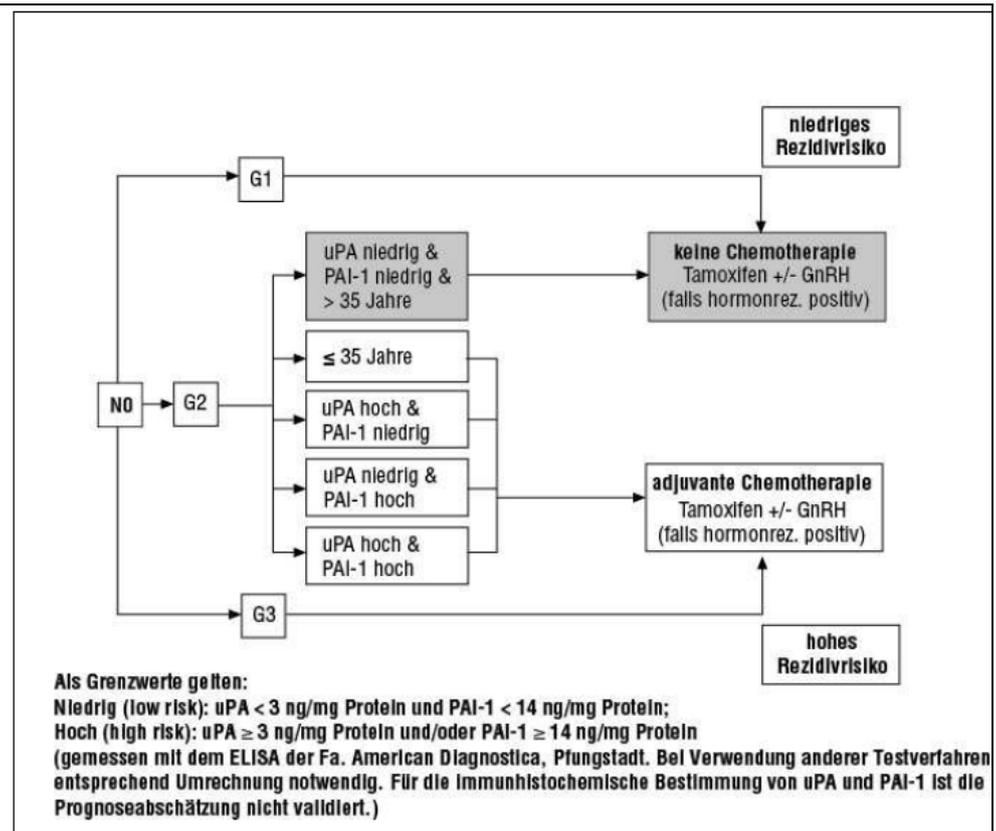


Abbildung 1: uPA/PAI-1-Algorithmus zur Therapieempfehlung, aus:

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Brustkrebs | Juli 2012 Seite 338

Im Statement Patho 5.1 wird ferner ausgeführt: Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern.

Empfehlungsgrad 0	g. Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern.
Level of Evidence 1a	(Harbeck, N et al. 2009; Harris, L et al. 2007; Janicke F et al. 2001; Look, MP et al. 2002)

© Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Brustkrebs | Juli 2012 Seite 102

In den aktuellen Empfehlungen (2013) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma wird für die Bestimmung von uPA und PAI-1 beim nodalnegativen Mammakarzinom ausreichend Evidenz gesehen (Level of Evidence 1a), dass eine Empfehlung ausgesprochen wird (AGO +), diese Faktoren für Prognoseabschätzung und Prädiktion (Vorhersage) der Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie zu nutzen.

Kommentar aus den S3-Leitlinien zu Genexpressions-Tests:

Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden.



	<p>Studienteilnahme wird empfohlen.</p>
<p>4. Bitte benennen Sie Behandlungsziele des Mammakarzinoms insbesondere bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.</p>	<p>Bei einem primären Mammakarzinom besteht nach R0 Resektion und ohne Nachweis von Fernmetastasen ein kurativer Ansatz. Daher ist das Behandlungsziel die Heilung der Patientin bei bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität (Kreienberg 2012). Durch die konsequente Primärtherapie haben Patientinnen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom in Deutschland inzwischen über 90% 5-Jahres-Überlebenschancen.</p> <p>In diesem Spannungsfeld zwischen Optimierung der Heilungschancen durch eine adjuvante Therapie auf der einen Seite und bestmöglichem Erhalt der Lebensqualität durch Vermeidung unnötiger Toxizitäten auf der anderen Seite ist eine sorgfältige Risikoabschätzung essentiell; denn Patientinnen, die von einer Chemotherapie aufgrund eines geringen Rezidivrisikos wahrscheinlich nicht profitieren würden, sollten möglichst auch nicht mit unnötigen Toxizitäten belastet werden (Peto <i>et al.</i> 2012).</p>
<p>5. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko?</p>	<p>Wenn als intermediäres Risiko die oben aufgeführte Risikoklassifikation St. Gallen 2007 (Goldhirsch <i>et al.</i> 2007) zu Grunde gelegt wird, kann analog zu St. Gallen 2011 (Goldhirsch <i>et al.</i> 2011) eine adjuvante Chemotherapie bei Luminal B klassifizierten Tumoren indiziert werden. Die Unterscheidung zwischen Luminal A und Luminal B auf immunohistochemischer Ebene ist allerdings durch die unzureichende Reproduzierbarkeit von Ki-67 limitiert (Varga <i>et al.</i> 2012) und wird daher in der S3-Leitlinie auch außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen (Kreienberg 2012).</p> <p>Eine Option mit höchstem Evidenzgrad (LoE IA nach Simon <i>et al.</i> 2009) ist der uPA/PAI-1-Test bei allen nodal-negativen Patientinnen. Dieser Tumormarker wird zusätzlich zu den AGO Empfehlungen auch von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Harris <i>et al.</i> 2007) und der S3-Leitlinie (Kreienberg 2012) als Prognosefaktor bei nodal-negativen Patientinnen empfohlen.</p> <p><u>Aus den vorangehenden Analysen hat sich ergeben, dass vor allem bei der großen Gruppe der nodalnegativen, intermediär differenzierten Mammakarzinome (G2) die Bestimmung von uPA/PAI-1 eine zusätzliche klinisch relevante Information liefert, da bei G1-Tumoren (gut differenziert) und G3-Tumoren (schlecht differenziert) Therapieentscheidungen auch ohne neuere Prognosefaktoren möglich sind.</u> Ein Algorithmus für die klinische Therapieentscheidung anhand der uPA/PAI-1-Werte (ELISA) ist publiziert (Kantelhardt <i>et al.</i> 2011): G2, nodal-negative Tumoren, ≥ 35 Jahre, uPA und /oder PAI-1 oberhalb der Schwellenwerte (uPA: ≥ 3 ng/mg Gesamtprotein, PAI-1. ≥ 14 ng/mg Gesamtprotein).</p> <p>Genexpressionstest:</p> <p>Im Rahmen von klinischen Studien stehen Ergebnisse aus den Genexpressions-Test zur Verfügung. Die Behandlung der Patientin erfolgt entsprechend der Studienprotokolle.</p>



	 <p>AGOGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE 1.1</p>  <p>AGOGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE 1.1</p> <p>© AGO e. V. in der DGGG e. V. sowie in der DKG e. V.</p> <p>Guidelines Breast Version 2012.1</p> <p>Further Information</p> <p>References</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p>  <p>AGOGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE 1.1</p>  <p>AGOGEMEINSCHAFT GYNAKOLOGISCHE ONKOLOGIE 1.1</p> <p>© AGO e. V. in der DGGG e. V. sowie in der DKG e. V.</p> <p>Guidelines Breast Version 2012.1D</p> <p>www.ago-online.de</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p>	<h3 style="text-align: center;">Prognostic Factors in Node-Negative Early Breast Cancer</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Oxford / AGO LoE / GR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> Grade</td> <td>2b B ++</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Tumor size</td> <td>2b B +</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Age</td> <td>2b B +</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> uPA / PAI-1 (ELISA)</td> <td>1a A +</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Proliferation (SPF, TLI, KI-67)</td> <td>2b C +/-</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Oncotype DX™</td> <td>2b B +/-*</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> MammaPrint™</td> <td>2b B +/-*</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Endopredict™</td> <td>2b B +/-*</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*Study participation recommended</p> <h3 style="text-align: center;">Prädiktive Faktoren Adjuvante Therapie</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandlungsschritt</th> <th>Faktor</th> <th>Oxford / AGO LoE / GR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Endokrine Therapie</td> <td>ER-/PgR-Status</td> <td>1a A ++</td> </tr> <tr> <td>HER2</td> <td>2b D -</td> </tr> <tr> <td>Tamoxifen-therapie</td> <td>Cyp2D6 Polymorphismus</td> <td>2b B -*</td> </tr> <tr> <td>Ovarsuppression</td> <td>Menopausenstatus</td> <td>1c A ++</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Aromatasehemmung</td> <td>Menopausenstatus</td> <td>1c A ++</td> </tr> <tr> <td>KI-67</td> <td>2a B +/-</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Chemotherapie</td> <td>Grading</td> <td>2b B +/-</td> </tr> <tr> <td>HER2</td> <td>2b D -</td> </tr> <tr> <td>ER-/PgR-Status</td> <td>2a B +/-</td> </tr> <tr> <td>Ki-67</td> <td>2a B +</td> </tr> <tr> <td>uPA/PAI-1</td> <td>2a C +/-</td> </tr> <tr> <td>Genexpressionsanalysen</td> <td>2b B +/-*</td> </tr> <tr> <td>Anti-HER2-Therapien</td> <td>HER2</td> <td>2b D ++</td> </tr> <tr> <td>Anthrazykline</td> <td>Topoisomerase IIα</td> <td>2b* B +/-</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*Studienteilnahme empfohlen</p>	Factor	Oxford / AGO LoE / GR	<input type="checkbox"/> Grade	2b B ++	<input type="checkbox"/> Tumor size	2b B +	<input type="checkbox"/> Age	2b B +	<input type="checkbox"/> uPA / PAI-1 (ELISA)	1a A +	<input type="checkbox"/> Proliferation (SPF, TLI, KI-67)	2b C +/-	<input type="checkbox"/> Oncotype DX™	2b B +/-*	<input type="checkbox"/> MammaPrint™	2b B +/-*	<input type="checkbox"/> Endopredict™	2b B +/-*	Behandlungsschritt	Faktor	Oxford / AGO LoE / GR	Endokrine Therapie	ER-/PgR-Status	1a A ++	HER2	2b D -	Tamoxifen-therapie	Cyp2D6 Polymorphismus	2b B -*	Ovarsuppression	Menopausenstatus	1c A ++	Aromatasehemmung	Menopausenstatus	1c A ++	KI-67	2a B +/-	Chemotherapie	Grading	2b B +/-	HER2	2b D -	ER-/PgR-Status	2a B +/-	Ki-67	2a B +	uPA/PAI-1	2a C +/-	Genexpressionsanalysen	2b B +/-*	Anti-HER2-Therapien	HER2	2b D ++	Anthrazykline	Topoisomerase IIα	2b* B +/-
Factor	Oxford / AGO LoE / GR																																																									
<input type="checkbox"/> Grade	2b B ++																																																									
<input type="checkbox"/> Tumor size	2b B +																																																									
<input type="checkbox"/> Age	2b B +																																																									
<input type="checkbox"/> uPA / PAI-1 (ELISA)	1a A +																																																									
<input type="checkbox"/> Proliferation (SPF, TLI, KI-67)	2b C +/-																																																									
<input type="checkbox"/> Oncotype DX™	2b B +/-*																																																									
<input type="checkbox"/> MammaPrint™	2b B +/-*																																																									
<input type="checkbox"/> Endopredict™	2b B +/-*																																																									
Behandlungsschritt	Faktor	Oxford / AGO LoE / GR																																																								
Endokrine Therapie	ER-/PgR-Status	1a A ++																																																								
	HER2	2b D -																																																								
Tamoxifen-therapie	Cyp2D6 Polymorphismus	2b B -*																																																								
Ovarsuppression	Menopausenstatus	1c A ++																																																								
Aromatasehemmung	Menopausenstatus	1c A ++																																																								
	KI-67	2a B +/-																																																								
Chemotherapie	Grading	2b B +/-																																																								
	HER2	2b D -																																																								
	ER-/PgR-Status	2a B +/-																																																								
	Ki-67	2a B +																																																								
	uPA/PAI-1	2a C +/-																																																								
	Genexpressionsanalysen	2b B +/-*																																																								
Anti-HER2-Therapien	HER2	2b D ++																																																								
Anthrazykline	Topoisomerase IIα	2b* B +/-																																																								
<p>6. Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden der Bestimmung des Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom</p>	<p>Um das wie oben angesprochene höchste Evidenzniveau für uPA/PAI-1 zu erreichen, wurden prospektive Studien und Metaanalysen retrospektiver und prospektiver Daten durchgeführt. Eine umfassende Analyse von 8377 Patientinnen zeigte die gute Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethode und bestätigte die enge Assoziation von uPA und PAI-1 mit der Prognose beim Mammakarzinom (Look <i>et al.</i> 2002). Sowohl bei nodal-positiven als auch bei nodal-negativen Patientinnen war uPA/PAI-1 multivariat unabhängig mit einem verkürzten DFS und OS assoziiert. Speziell in der Untergruppe der adjuvant unbehandelten nodal-negativen Patientinnen (n = 3362) zeigte sich eine starke und unabhängige Assoziation der Proteasen mit DFS und OS.</p> <p>Der prädiktive Einfluss von uPA/PAI-1 wurde bei 3424 primären Mammakarzinomen evaluiert, die eine adjuvante endokrine und / oder Chemotherapie erhalten hatten (Harbeck <i>et al.</i> 2002). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 83 Monaten profitierten speziell Patientinnen mit erhöhter uPA und/oder PAI-1 Konzentration im Primärtumor von einer adjuvanten Chemotherapie. Dieser Effekt zeigte sich in einem signifikanten Zusammenhang zwischen uPA/PAI-1</p>																																																									



<p>nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko belegen. Äußern Sie sich bitte bei diesem diagnostisch-therapeutischen Vorgehen auch zur diagnostischen Genauigkeit und zur prognostischen Güte des Tests.</p>	<p>Konzentrationen und adjuvanter Chemotherapie in Bezug auf das Überleben ($P < 0,003$; Hazard Ratio [HR] = 0,68; 95% CI = 0,53-0,88). Im Gegensatz zu dem verstärkten Effekt einer adjuvanten Chemotherapie bei erhöhter Konzentration von uPA und/oder PAI-1 zeigte sich keine Assoziation bei einer adjuvanten endokrinen Therapie (Harbeck <i>et al.</i> 2002). Die Autoren postulierten, dass uPA/PAI-1 nicht nur unabhängige Aussagen für das Überleben liefern, sondern auch durch den prädiktiven Effekt ein „Maßschneidern“ adjuvanter Therapiekonzepte ermöglichen. Die prädiktive Bedeutung von uPA/PAI-1 wurde am Kollektiv der EORTC Pooled Analysis in > 8000 Patientinnen validiert (Harbeck <i>et al.</i>, ASCO 2009)</p> <p>In einer prospektiv angelegten monozentrischen Kohortenstudie (MaCa1) wurde der aus Vorstudien (Duffy <i>et al.</i> 1988) vermutete prognostische Wert von uPA beim Mammakarzinom generell und für das nodalnegative Mammakarzinom insbesondere bestätigt. In der multivariaten Analyse stellten sich beide Faktoren, uPA und PAI-1, als unabhängige und starke Prognosefaktoren in Bezug auf die rezidivfreie Überlebenschance und die Gesamtüberlebenschance (Jänicke <i>et al.</i> 1993)</p> <p>Die höchste Evidenzstufe wurde für diese Biomarker in der prospektiv randomisierten multizentrischen ChemoNO-Studie erreicht, die als Validierungsstudie für die erwähnte MaCa1-Studie intendiert war und in der gezeigt werden konnte, dass mittels uPA/PAI-1 adjuvant unbehandelte nodal-negative Patientinnen in eine Niedrig- und eine Hochrisikogruppe stratifiziert werden können (Jänicke <i>et al.</i> 2001; Harbeck <i>et al.</i> 2013 in press). Das 3-Jahres Rückfallrisiko für Patientinnen mit niedrigen uPA und / oder PAI-1 Konzentrationen betrug 6.7%. Die Rückfallrate bei Patientinnen mit Konzentrationen von uPA und / oder PAI-1 oberhalb der validierten Schwellenwerte lag bei 14.7% ($P = 0,006$). Die Patientinnen mit erhöhten Konzentrationen an uPA und/oder PAI-1 wurden randomisiert mit einer adjuvanten Chemotherapie (Cyclophosphamid / Methotrexat / 5-Fluorouracil (klassisches CMF)) behandelt oder entsprechend den damaligen Standards nur ohne weitere Therapie beobachtet. Hier zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend für eine bessere Prognose durch CMF in der intention-to-treat Analyse (HR = 0,56; 95% CI = 0,25 – 1,28). Im 10-Jahres Langzeit-Follow-up ergibt sich ein signifikanter Vorteil durch die adjuvante Therapie mit CMF in dieser High-risk Gruppe (HR=0,48; $p=0,019$). Die prognostische Bedeutung von uPA/PAI-1 hinsichtlich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens wurde im Langzeit Follow-up bestätigt (Harbeck <i>et al.</i> 2013, in press).</p> <p>Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Node Negative Breast Cancer-3 (NNBC 3-Europe) Studie als multizentrische Studie durchgeführt. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden nodal-negative Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und erhöhten uPA und/oder PAI-1 Konzentrationen randomisiert mit 6 Zyklen 5-Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid (FEC) oder 3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel adjuvant behandelt (Kantelhardt <i>et al.</i> 2011). Im Anschluss daran erhielten die Patientinnen bei positivem Hormonrezeptorstatus eine adjuvante endokrine Therapie. Die Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA und PAI-1 erhielten ausschließlich eine adjuvante endokrine Therapie bei Hormonrezeptorpositivität. Parallel zu uPA/PAI-1 wurde auch ein klinisch-pathologischer Risikoalgorithmus evaluiert und zur Risikostratifikation</p>
--	---



	<p>benutzt. Dieser Risikoalgorithmus zeigte retrospektiv bei nodal-negativen und adjuvant unbehandelten Patientinnen eine von Adjuvant!-online unabhängige Assoziation mit DFS und OS (Schmidt <i>et al.</i> 2009).</p> <p>Ursprünglich waren uPA/PAI-1 am Frischmaterial nach Operation des Mammakarzinoms gemessen worden. Um die Bestimmung von uPA/PAI-1 an Gewebe aus Stanzbiopsien zu überprüfen, führten Thomssen <i>et al.</i> eine Pilotstudie durch. In dieser Untersuchung konnte eine signifikante Korrelation der aus der Stanze gemessenen Werte mit denen aus Operationsmaterial gezeigt werden (R für uPA = 0,789 und für PAI-1 = 0,907; jeweils $P < 0,001$) (Thomssen <i>et al.</i> 2009).</p> <p>Im Rahmen von Ringversuchen (organisiert von Prof. Fred Sweep, University Nijmegen, Niederlande) erfolgt das Qualitätsmanagement für die Messung des Gesamtproteins (BCA™ Test mit Pierce) und die Proteine uPA und PAI-1 mittels ELISA (Thomssen <i>et al.</i> 2009, Poster SABCS 2009).</p>
<p>7. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Bestimmung des Rückfallrisikos bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko begründen können.</p>	<p>Patientinnen mit einem niedrigen absoluten Rückfallrisiko haben nur einen geringen absoluten Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie (Peto <i>et al.</i> 2012) bei einer im Vergleich zu Hochrisikosituationen unveränderten Rate an potentiellen Nebenwirkungen.</p> <p>Wie in der aktuellen Metaanalyse festgestellt, können Patientinnen, die keinen größeren Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie haben, durch unvermeidbare Nebenwirkungen geschädigt werden (Peto <i>et al.</i> 2012). Dies wirkt sich wiederum nachteilig auf die Lebensqualität der Patientinnen aus. Da in der Metaanalyse keine speziellen prädiktiven Faktoren für das Therapieansprechen definiert werden konnten, ist zum Wohle der Patientinnen eine akkurate Risikoeinschätzung, wie sie durch uPA/PAI-1 erreicht werden kann, von entscheidender Bedeutung.</p>
<p>8. Welche weiteren Testverfahren zur Bestimmung des Therapieansprechens durch Prädiktivfaktoren sind Ihnen bekannt und welche Erfahrungen haben Sie damit? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile auch im</p>	<p>Grundsätzlich stehen aktuell auf dem Markt mehrere Testverfahren zur Verfügung, die entweder in den Laboren vor Ort dezentral durchgeführt werden können inkl. der Auswertung oder nur zentral in dem Labor der anbietenden Firma. Der uPA/PAI-1-ELISA-Test ist aktuell der einzige mit dem höchsten Level of Evidenz. Alle weiteren Testverfahren wurden bisher nicht in prospektiven Studien validiert.</p> <p>Zudem sind die Kriterien, die die Patientin und den Tumor charakterisieren weit weniger eingeschränkt als bei den anderen zur Verfügung stehenden Tests.</p>



<p>Vergleich zur Bestimmung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test.</p>	<p>Oncotype DX® Test Ein am Paraffinmaterial durchgeführter, kommerziell erhältlicher Genexpressionsassay ist der Oncotype DX® Test und der erhaltene Recurrence Score (RS) gibt Auskunft über ein niedriges, mittleres oder hohes Rezidivrisiko (Paik et. al 2004) bzw. sagt das Ansprechen auf eine Chemotherapie voraus (Paik et. al 2006). Hierbei wird mittels quantitativer Real-Time-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR, TaqMan-Sonde) die Expression von 21 Genen gemessen. Da dieser Test an einem Kollektiv mit ER positiven Tumoren entwickelt wurde, die mit Tamoxifen adjuvant behandelt wurden (Paik et al. 2004) hilft er, ER-positive Patientinnen zu identifizieren, die eine so gute Prognose aufweisen, dass sie nur einen geringen zusätzlichen Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie haben (Albain et al. 2010; Paik et al. 2006). Im klinischen Alltag kann der Test eben nur selektiv für Patientinnen mit entsprechenden Merkmalen angefordert werden. Der Paraffinblock muss zudem in die USA für die Testung geschickt werden. Mit einer entsprechenden Zeitverzögerung bis zum potentiellen Therapiebeginn ist zu rechnen (bis zu 18 Tagen)</p> <p>EndoPredict® Test Ein weiteres qRT-PCR basiertes Testverfahren, das mit sehr guter Reproduzierbarkeit dezentral vor Ort durchgeführt werden kann, ist der EndoPredict® Test (Filipits et al. 2011, Denkert et al. 2012;). Dieser Test kommt für Patientinnen in Frage, die ER positive / HER2 negative Tumore haben. Validiert wurde der Test an postmenopausalen Patientinnen, ein Posterabstract mit Proben aus der GEICAM9906 Studie weist auf die Validität in prämenopausalen Patientinnen hin (prämenopausal HR 5,5, postmenopausal HR 3,3, Martin et al 2012). Mit diesem Test kann nicht allen Patientinnen mit einem intermediären Risiko eine bessere Therapieempfehlung gegeben werden.</p> <p>Vorteile dieser Testverfahren (Oncotype DX® und EndoPredict®) sind, dass sie an Paraffinmaterial durchgeführt werden können und dass ihre analytische Validität umfassend untersucht wurde (Cronin et al. 2007; Kronenwett et al. 2012). Der EndoPredict®-Test kann dezentral durchgeführt werden, wenn das entsprechende von der Entwicklerfirma empfohlene Equipment (RNA-Isolierungskit, spezifische q-RT-PCR-Maschine) in den lokalen Laboren benutzt wird.</p> <p>Mammaprint® Ausgangsmaterial für diesen Test ist RNA, die aus Frischgewebe extrahiert wird. Das entsprechende Tumorgewebe muss nach Probenentnahme für den Transport in das zentrale Labor in Amsterdam in eine speziellen Lösung eingelegt wurde. Die spezielle Prozessierung im Krankenhaus (Schnellschnitt) ist zu beachten und eine entsprechende Indikation für die Anforderung des Tests muss schon vor der Operation gestellt werden.</p> <p>uPA/PAI-1-ELISA-Test Die Analysen werden mit einem kommerziell erhältlichen ELISA-Test aus Lysaten von nativem Tumorgewebe durchgeführt. Der ELISA-Test kann</p>
--	--

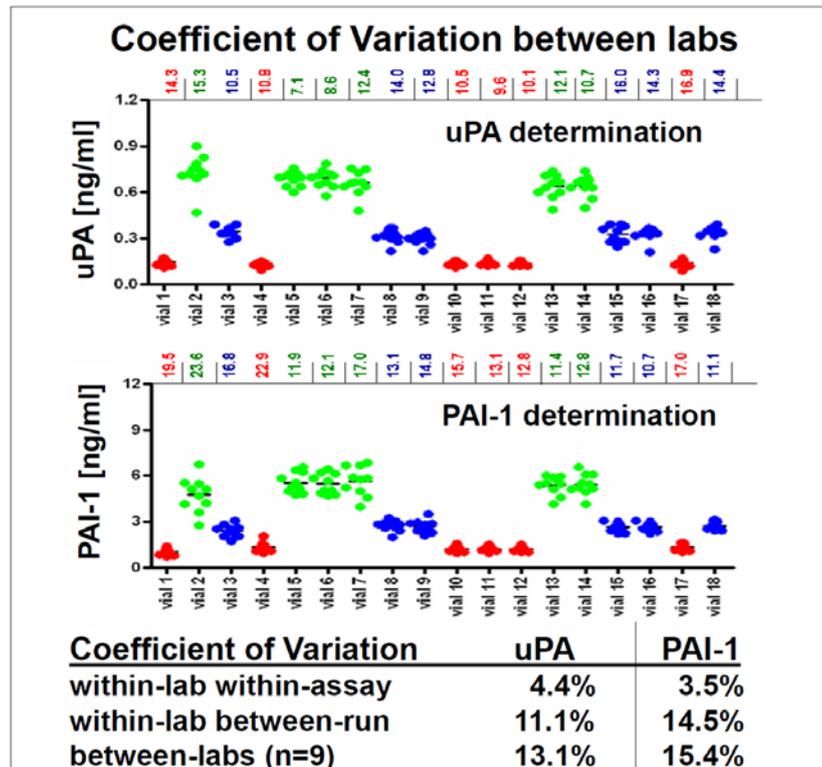


	<p>mit der üblichen Ausstattung eines biologischen Labors oder der eines pathologischen Institutes durchgeführt werden. Zudem sind die Kosten für den ELISA-Test im Vergleich zu allen anderen Tests am günstigsten (ca. Faktor 10).</p> <p>Ein weiterer Vorteil der uPA/PAI-1-Testung ist die große Bandbreite der Einschlusskriterien. So müssen einerseits im klinischen Alltag nicht die einzelnen Selektionspunkte präsent sein, zudem steht für alle Patientinnen mit einem intermediären Rückfallrisiko ein Test zur Therapieentscheidung zur Verfügung.</p> <table border="1" data-bbox="517 674 1493 1310"> <thead> <tr> <th></th> <th>FEMTELLE™</th> <th>OncotypeDX™</th> <th>EndoPredict®</th> <th>MammaPrint®</th> <th>Ma GG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Literaturangabe</td> <td>Jänicke et al. 1993; Jänicke et al., 2001 ; Kantelhardt et al., 2011 ; Harbeck et al, 2013.</td> <td>Paik et al., 2004;</td> <td>Filipits et al., 2011, Denkert et al., 2012</td> <td>van 't Veer et al, 2002</td> <td>Sot 200</td> </tr> <tr> <td>Studien</td> <td>MaCa1 (1993), ChemoN0, NNBC3-Europe, PlanB, PiA</td> <td>TAILORX, PlanB</td> <td>Retrospektive Auswertung</td> <td>MINDACT</td> <td>Ret Aus</td> </tr> <tr> <td>Firma</td> <td>American Diagnostica, USA, Deutschland</td> <td>Genomic Health, USA</td> <td>Sividon, Deutschland</td> <td>Agendia, Niederlande</td> <td>IPS Fra</td> </tr> <tr> <td>zentrale, dezentrale Messung</td> <td>dezentral, übliche Laborausstattung</td> <td>zentral</td> <td>dezentral, vorgegebene Laborausstattung</td> <td>zentral</td> <td>zen</td> </tr> <tr> <td>Ausgangsmaterial, Methode</td> <td>Frischgewebe ELISA, Protein</td> <td>FFPE-Material; q-RT-PCR,</td> <td>FFPE-Material q-RT-PCR</td> <td>Frischgewebe DNA-Array Agilent</td> <td>Fris DN Affy</td> </tr> <tr> <td>Level of Evidenz/GR/AGO</td> <td>1a A +</td> <td>2b B +/- *</td> <td>2b B +/- *</td> <td>2b B +/- *</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Einschlusskriterien</td> <td>N0, HR+/-, HER2+/-, >35 Jahre</td> <td>N0, N1, HR+, HER2-</td> <td>postmenopausal, Nx, HR+, HER2-</td> <td>< 55 Jahre, HRx, HER2-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		FEMTELLE™	OncotypeDX™	EndoPredict®	MammaPrint®	Ma GG	Literaturangabe	Jänicke et al. 1993; Jänicke et al., 2001 ; Kantelhardt et al., 2011 ; Harbeck et al, 2013.	Paik et al., 2004;	Filipits et al., 2011, Denkert et al., 2012	van 't Veer et al, 2002	Sot 200	Studien	MaCa1 (1993), ChemoN0, NNBC3-Europe, PlanB, PiA	TAILORX, PlanB	Retrospektive Auswertung	MINDACT	Ret Aus	Firma	American Diagnostica, USA, Deutschland	Genomic Health, USA	Sividon, Deutschland	Agendia, Niederlande	IPS Fra	zentrale, dezentrale Messung	dezentral, übliche Laborausstattung	zentral	dezentral, vorgegebene Laborausstattung	zentral	zen	Ausgangsmaterial, Methode	Frischgewebe ELISA, Protein	FFPE-Material; q-RT-PCR,	FFPE-Material q-RT-PCR	Frischgewebe DNA-Array Agilent	Fris DN Affy	Level of Evidenz/GR/AGO	1a A +	2b B +/- *	2b B +/- *	2b B +/- *		Einschlusskriterien	N0, HR+/-, HER2+/-, >35 Jahre	N0, N1, HR+, HER2-	postmenopausal, Nx, HR+, HER2-	< 55 Jahre, HRx, HER2-	
	FEMTELLE™	OncotypeDX™	EndoPredict®	MammaPrint®	Ma GG																																												
Literaturangabe	Jänicke et al. 1993; Jänicke et al., 2001 ; Kantelhardt et al., 2011 ; Harbeck et al, 2013.	Paik et al., 2004;	Filipits et al., 2011, Denkert et al., 2012	van 't Veer et al, 2002	Sot 200																																												
Studien	MaCa1 (1993), ChemoN0, NNBC3-Europe, PlanB, PiA	TAILORX, PlanB	Retrospektive Auswertung	MINDACT	Ret Aus																																												
Firma	American Diagnostica, USA, Deutschland	Genomic Health, USA	Sividon, Deutschland	Agendia, Niederlande	IPS Fra																																												
zentrale, dezentrale Messung	dezentral, übliche Laborausstattung	zentral	dezentral, vorgegebene Laborausstattung	zentral	zen																																												
Ausgangsmaterial, Methode	Frischgewebe ELISA, Protein	FFPE-Material; q-RT-PCR,	FFPE-Material q-RT-PCR	Frischgewebe DNA-Array Agilent	Fris DN Affy																																												
Level of Evidenz/GR/AGO	1a A +	2b B +/- *	2b B +/- *	2b B +/- *																																													
Einschlusskriterien	N0, HR+/-, HER2+/-, >35 Jahre	N0, N1, HR+, HER2-	postmenopausal, Nx, HR+, HER2-	< 55 Jahre, HRx, HER2-																																													
<p>9. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung des Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen.</p>	<p>Nach den klinischen Prognosealgorithmen sind ~15% der nodal-negativen Mammakarzinome in der Niedrigrisikogruppe, bei der auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann (Goldhirsch <i>et al.</i> 2007; Schmidt <i>et al.</i> 2009). Durch die Verwendung von uPA/PAI-1 kann die Rate an Patientinnen in der Niedrigrisikogruppe, denen evidenzgesichert eine adjuvante Chemotherapie erspart werden kann, auf 55% gesteigert werden (Jänicke <i>et al.</i> 2001). Für diese Patientinnen können die Kosten für die der Chemotherapie sowie der Begleitmedikation und Behandlung eingespart werden.</p> <p>Eine Kosten-Nutzenanalyse von Jacobs <i>et al.</i> zeigt, dass im Bereich Chemotherapiekosten ein positiver Effekt zu sehen ist. Bei routinemäßig durchgeführter uPA/PAI-1-Testung kann ein ökonomisch bedeutender Betrag eingespart werden (SABCS 2010 und 2 Abstracts vom SABCS 2012 liegen bei).</p>																																																
<p>10. Welche Qualitätsanforderungen an die Aufbereitung und Analyse der Proben sind erforderlich? Bitte beschreiben Sie</p>	<p>Bestimmung der uPA/PAI-1-Konzentration aus dem Primärtumor</p> <p>Für die Bestimmung der uPA und PAI-1 Konzentrationen im Brustkrebsgewebe wird repräsentatives Gewebe aus dem Primärtumor der Brust entnommen, schockgefroren und an das Untersuchungslabor auf Trockeneis weitergeleitet. Es kann mit Gewebe von einer Stanzbiopsie (1-3 Stanzen, ca. 60-90 mg) oder mit Gewebe aus dem Resektat von der Operation (100 – 300 mg) gearbeitet werden (Thomssen <i>et al.</i> 2009). Das</p>																																																



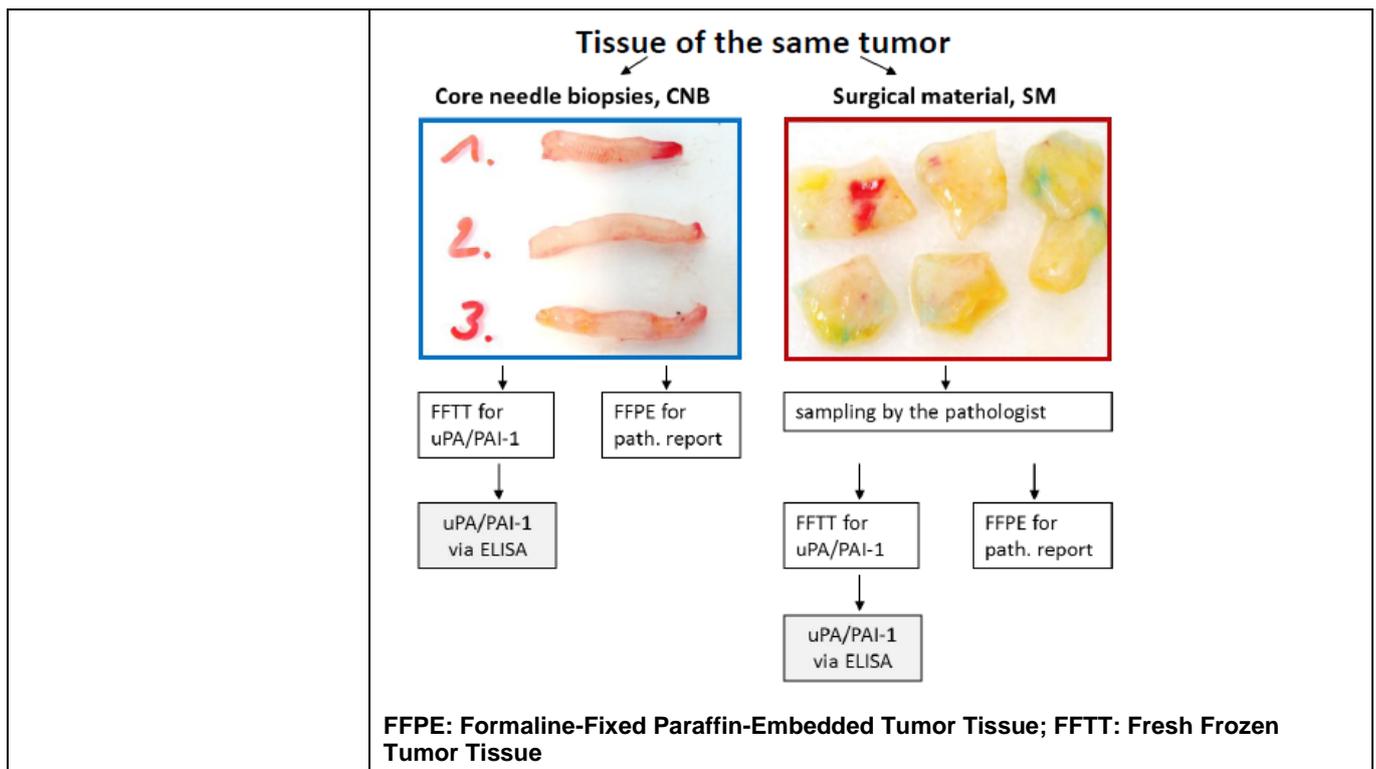
kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens (u. a. Proben-Entnahme, Proben-Logistik).

Gewebe wird im gefrorenen Zustand in einer Schwingmühle (Dismembrator) pulverisiert und lösliche Moleküle in einem mit dem Detergens Triton X-100 versetzten wässrigen Lysispuffer über Nacht in Lösung gebracht. Das Lysat wird bei 15 000 g zentrifugiert und der Überstand für die Messung des Gesamtproteins (BCA™-Teste von Pierce, mg/ml) und der uPA und PAI-1-Proteine via ELISA (ng/ml) genutzt. Die Konzentration von uPA und PAI-1 wird durch den kommerziellen ELISA-Test FEMTELLE von American Diagnostica GmbH, Pfungstadt bestimmt. Für die Risikoabschätzung und Therapieempfehlung der Patientin wird die Konzentration der Proteine, bezogen auf das Protein im Gewebeextrakt bestimmt (ng/mg). Für beide Testverfahren werden Ringversuche zur Qualitätssicherung der Analysen an der Universität Nijmegen (Niederlande) durchgeführt (Sweep *et al.* 1998). Die Daten mit den Variationskoeffizienten innerhalb der Labore und zwischen den Laboren sind im Folgenden dargestellt.



Aus Vetter *et al.* IMPAKT 2009

Die Probenentnahme kann aus Stanzbiopsien oder OP-Resektaten erfolgen. Wichtig ist das zeitnahe Gefrieren des nativen Gewebes nach Entnahme und ein Transport ohne Kühllunterbrechung an das Labor. Auch wenn die Asservierung von Frischgewebe im klinischen Alltag teilweise nicht so einfach umzusetzen ist, so zeigt sich doch immer wieder, dass aufgebaute logistische Strukturen zwischen der Gynäkologie, Mammographie und Pathologie routinemäßig für die Verfügbarkeit der Prognosemarker uPA und PAI-1 genutzt werden.



11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Der **uPA/PAI-1 Test** ist als einziger Biomarker Test beim Mammakarzinom weltweit in einer prospektiven, randomisierten Therapiestudie (Chemo N0) nach einem 10-jährigen Follow-up hinsichtlich seiner prognostischen und prädiktiven Bedeutung bestätigt worden. Diese Studie ist heute nicht mehr wiederholbar, da sie in der uPA/PAI-1 Hochrisikogruppe einen unbehandelten Arm hat (CMF vs. Beobachtung) und gibt damit einzigartige und wertvolle Informationen über diesen Biomarker. Zusätzlich liegt eine Pooled Analysis an über 8,000 Patientinnen vor, die die prognostische und prädiktive Bedeutung von uPA/PAI-1 bestätigen. Die vorliegende Evidenz zu diesem Test ist daher einzigartig und erfüllt die Kriterien für den höchsten Evidenzgrad (LOE I). Als einer von wenigen neuen Biomarkern bei Brustkrebs hat uPA/PAI-1 nicht nur eine **prognostische (Risikovorhersage) wie auch eine prädiktive (Ansprechen auf adjuvante Chemotherapie)** Aussagekraft. Beides wurde durch die prospektive Chemo N0 Studie wie auch durch die EORTC Pooled Analysis validiert.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz ist der Einsatz von uPA/PAI-1 in der klinischen Routine in Deutschland qualitätsgesichert und kosteneffektiv möglich.

Die Bestimmung von uPA/PAI-1 zur Risikoabschätzung wird in Deutschland seit den 90er Jahren erfolgreich durchgeführt. In den Universitätslaboren von Mainz und München (wie in zahlreichen weiteren Laboren) erfolgen die Bestimmungen in klinischer Routine seither kontinuierlich und mit großer Akzeptanz seitens der behandelten Ärzte und ihrer Patientinnen.

In den aktuellen Empfehlungen (2013) der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma wird die Bestimmung von uPA und PAI-1 beim nodalnegativen Mammakarzinom für die



	Prognoseabschätzung und für die Prädiktion (Vorhersage) der Wirksamkeit einer adjuvanten Chemotherapie empfohlen.
--	---

Zusammenfassende Literatur (als PDF mitgeschickt)

Annecke, K., Schmitt, M., Euler, U., Zerm, M., Paepke, D., Paepke, S., von Minckwitz, G., Thomssen, C., & Harbeck, N., 2008. uPA and PAI-1 in breast cancer: review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC 3 trial. *Advances in clinical chemistry*, 45: 31-45.

Harbeck, N., Thomssen, C., A new look at node-negative breast cancer. 2011 *The Oncologist*, 16-51-60

Schmitt, M., Harbeck, N., Brünner, N., Jaenicke, F., Meisner, C., Mühlenweg, B., Jansen, H., Dorn, J., Nitz, U., Kantelhardt, E.J., Thomssen, C. 2011. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 11(6)617-634.



References

- Albain, K.S., Barlow, W.E., Shak, S., Hortobagyi, G.N., Livingston, R.B., Yeh, I.-T., Ravdin, P., Bugarini, R., Baehner, F.L., Davidson, N.E., Sledge, G.W., Winer, E.P., Hudis, C., Ingle, J.N., Perez, E.A. & Pritchard, K.I. *et al.* 2010. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* **11**, 55–65. doi:10.1016/S1470-2045(09)70314-6.
- Cheang, M.C.U., Chia, S.K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M., Davies, S., Bernard, P.S., Parker, J.S., Perou, C.M., Ellis, M.J. & Nielsen, T.O. 2009. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 736–750. doi:10.1093/jnci/djp082.
- Cronin, M., Sangli, C., Liu, M.-L., Pho, M., Dutta, D., Nguyen, A., Jeong, J., Wu, J., Langone, K.C. & Watson, D. 2007. Analytical validation of the Oncotype DX genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Chem.* **53**, 1084–1091. doi:10.1373/clinchem.2006.076497.
- Denkert, C., Kronenwett, R., Schlake, W., Bohmann, K., Penzel, R., Weber, K.E., Höfler, H., Lehmann, U., Schirmacher, P., Specht, K., Rudas, M., Kreipe, H.-H., Schraml, P., Schlake, G., Bago-Horvath, Z. & Tiecke, F. *et al.* 2012. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch.* **460**, 251–259. doi:10.1007/s00428-012-1204-4.
- Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656-64.
- Dubsky, P., Filipits, M., Jakesz, R., Rudas, M., Singer, C.F., Greil, R., Dietze, O., Luisser, I., Klug, E., Sedivy, R., Bachner, M., Mayr, D., Schmidt, M., Gehrmann, M.C., Petry, C. & Weber, K.E. *et al.* 2012. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann. Oncol.* doi:10.1093/annonc/mds334.
- Duffy MJ, O'Grady P, Devaney D, O'Siorain L, Fennelly JJ, Lijnen HJ. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer.* 1988 Aug 1;62(3):531-3. Filipits, M., Rudas, M., Jakesz, R., Dubsky, P., Fitzal, F., Singer, C.F., Dietze, O., Greil, R., Jelen, A., Sevelde, P., Freibauer, C., Müller, V., Jänicke, F., Schmidt, M., Kölbl, H. & Rody, A. *et al.* 2011. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6012–6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926.
- Goldhirsch, A., Coates, A.S., Gelber, R.D., Glick, J.H., Thürlimann, B. & Senn, H.-J. 2006. First--select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Ann. Oncol.* **17**, 1772–1776. doi:10.1093/annonc/mdl398.
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B. & Senn, H.-J. 2011. 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.* **22**, 1736–1747. doi:10.1093/annonc/mdr304.
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B. & Senn, H.-J. 2007. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann. Oncol.* **18**, 1133–1144. doi:10.1093/annonc/mdm271.
- Glas *et al.*, Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* (2002): 7:728



- Harbeck, N., Kates, R.E., Look, M.P., Meijer-van Gelder, M.E., Klijn, J.G.M., Krüger, A., Kiechle, M., Jänicke, F., Schmitt, M. & Foekens, J.A. 2002. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res.* **62**, 4617–4622
- Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmid M, Sweep CGJ, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, Hasmüller S, Kiechle M, Jänicke F, Thomssen C, for the Chemo-N0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicenter Chemo-N0 trial validates ASCO-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients, *Eur J Cancer* 2013, in press.
- Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., Somerfield, M.R., Hayes, D.F. & Bast, R.C. 2007. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **25**, 5287–5312. doi:10.1200/JCO.2007.14.2364.
- Jacobs VR, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Hoess C, Steinkohl O, Rack B, Kapitza T, Krase P. 2012. CTX and CTX-related direct medication costs saved by testing biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer: Results of a prospective multi-center study at Certified Breast Centers in Germany. *Cancer Res* 2012;72(24Suppl):S455-456. SABCS 2012
- Jacobs VR, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Hoess C, Steinkohl O, Rack B, Kapitza T, Krase P. 2012 Analysis of test-therapy concordance for biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer in clinical hospital routine: Results of a prospective multi-center study at Certified Breast Cancers in Germany. *Cancer Res* 2012;72(24Suppl):S457 SABCS 2012
- Jänicke, F., Prechtel, A., Thomssen, C., Harbeck, N., Meisner, C., Untch, M., Sweep, C.G., Selbmann, H.K., Graeff, H. & Schmitt, M. 2001. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J. Natl. Cancer Inst.* **93**, 913–920.
- Jänicke, F., Schmitt, M., Pache, L., Ulm, K., Harbeck, N., Höfler, H. & Graeff, H. 1993. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **24**, 195–208.
- Kantelhardt, E.J., Vetter, M., Schmidt, M., Veyret, C., Augustin, D., Hanf, V., Meisner, C., Paepke, D., Schmitt, M., Sweep, F., Minckwitz, G. von, Martin, P.-M., Jänicke, F., Thomssen, C. & Harbeck, N. 2011. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6x FEC versus 3x FEC /3x Docetaxel . *BMC Cancer* **11**, 140. doi:10.1186/1471-2407-11-140.
- Kreienberg, R. 2012. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Zuckschwerdt, Germering.
- Kronenwett, R., Bohmann, K., Prinzel, J., Sinn, B.V., Haufe, F., Roth, C., Averdick, M., Ropers, T., Windbergs, C., Brase, J.C., Weber, K.E., Fisch, K., Müller, B.M., Schmidt, M., Filipits, M. & Dubsy, P. *et al.* 2012. Decentral gene expression analysis: analytical validation of the Endopredict genomic multianalyte breast cancer prognosis test. *BMC Cancer* **12**, 456. doi:10.1186/1471-2407-12-456.
- Look, M.P., van Putten, W.L.J., Duffy, M.J., Harbeck, N., Christensen, I.J., Thomssen, C., Kates, R., Spyrtatos, F., Fernö, M., Eppenberger-Castori, S., Sweep, C.G.J.F., Ulm, K., Peyrat, J.-P., Martin, P.-M., Magdelenat, H. & Brünner, N. *et al.* 2002. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 116–128.
- Martin M, Brase JC, Ruiz-Borrego M, Krappmann K, Munarriz B, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Crespo C, Petry C *et al.* Prognostic performance of the EndoPredict score in node-positive



- chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM/9906 trial. Abstract - San Antonio Breast Cancer Symposium 2012
- Mook, Stella; Schmidt, Marjanka K.; Viale, Giuseppe; et al. 2009. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study . *Breast Cancer Res. Treat* **116**(2): 295-302. doi: 10.1007/s10549-008-0130-2.
- Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., Baehner, F.L., Walker, M.G., Watson, D., Park, T., Hiller, W., Fisher, E.R., Wickerham, D.L., Bryant, J. & Wolmark, N. 2004. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **351**, 2817–2826. doi:10.1056/NEJMoa041588.
- Paik, S., Tang, G., Shak, S., Kim, C., Baker, J., Kim, W., Cronin, M., Baehner, F.L., Watson, D., Bryant, J., Costantino, J.P., Geyer, C.E., Wickerham, D.L. & Wolmark, N. 2006. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **24**, 3726–3734. doi:10.1200/JCO.2005.04.7985.
- Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H.C., Clarke, M., Cutter, D., Darby, S., McGale, P., Taylor, C., Wang, Y.C., Bergh, J., Di Leo, A., Albain, K., Swain, S. & Piccart, M. *et al.* 2012. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* **379**, 432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
- Schmidt, M., Victor, A., Bratzel, D., Boehm, D., Cotarelo, C., Lebrecht, A., Siggelkow, W., Hengstler, J.G., Elsässer, A., Gehrman, M., Lehr, H.-A., Koelbl, H., Minckwitz, G. von, Harbeck, N. & Thomssen, C. 2009. Long-term outcome prediction by clinicopathological risk classification algorithms in node-negative breast cancer--comparison between Adjuvant!, St Gallen, and a novel risk algorithm used in the prospective randomized Node-Negative-Breast Cancer-3 (NNBC-3) trial. *Ann. Oncol.* **20**, 258–264. doi:10.1093/annonc/mdn590.
- Simon, R.M., Paik, S. & Hayes, D.F. 2009. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 1446–1452. doi:10.1093/jnci/djp335.
- Sparano, J.A. & Paik, S. 2008. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J. Clin. Oncol.* **26**, 721–728. doi:10.1200/JCO.2007.15.1068.
- Sweep CG, Geurts-Moespot J, Grebenschikov N, de Witte JH, Heuvel JJ, Schmitt M, Duffy MJ, Jänicke F, Kramer MD, Foekens JA, Brünner N, Brugal G, Pedersen AN, Benraad TJ. 1998. External quality assessment of trans-European multicentre antigen determinations (enzyme-linked immunosorbent assay) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts. *Br J Cancer* **78**(11):1434-41.
- Thomssen, C., Harbeck, N., Dittmer, J., Abraha-Spaeth, S.R., Papendick, N., Paradiso, A., Lisboa, B., Jaenicke, F., Schmitt, M. & Vetter, M. 2009. Feasibility of measuring the prognostic factors uPA and PAI-1 in core needle biopsy breast cancer specimens. *J. Natl. Cancer Inst.* **101**, 1028–1029. doi:10.1093/jnci/djp145.
- van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. 2002. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*; **415**: 530–536.
- de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. 2002 A geneexpression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*; **347**: 1999-2009.
- Varga, Z., Diebold, J., Dommann-Scherrer, C., Frick, H., Kaup, D., Noske, A., Obermann, E., Ohlschlegel, C., Padberg, B., Rakozy, C., Sancho Oliver, S., Schobinger-Clement, S., Schreiber-Facklam, H., Singer, G., Tapia, C. & Wagner, U. *et al.* 2012. How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS ONE* **7**, e37379. doi:10.1371/journal.pone.0037379.
- Vetter M., Harbeck N., Dittmer J., Abraha-Spath S.R. Bauerfeind, Lantzsch T, Sweep F., Schmitt M., von Minckwitz G., Thomssen C. 2009 Prognostic factors uPA and PAI-1:

feasibility and validity of determination in clinical routine and the NNBC 3-Europe trial.
Annals of Oncol, **20**, suppl 2, IMPAKT, # 163

Poster ASCO 2011

Prospective comparison of recurrence score, uPA/PAI-1, central grade and molecular classification in early breast cancer: Interim results from the WSG-Plan B trial.

Degenhardt et al. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 10594)

http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=8308

1

Diese Stellungnahme wurde von den Mitgliedern der Kommission Mamma der AGO e.V. entworfen und einstimmig gebilligt.

Für die AGO e.V.

Für die Kommission Mamma der AGO e.V.



Prof. Dr. Tanja Fehm

Prof. Dr. Anton Scharl



Medizinische Hochschule Hannover

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. T.-W. Park-Simon
Bereichsleitung Gynäkologische Onkologie
Stellvertretende Klinikdirektorin

MHH

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

Sekretariat
Telefon: 0511 532-9545
Fax: 0511 532-6039
Park-Simon.Tjung-Won@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Telefon: 0511 532-0
www.mh-hannover.de

25. Januar 2013

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkasse (GKV) hat am 05.07.2011 beim GBA einen Antrag auf Methodenbewertung zum uPA/PAI-1 Test gestellt. Der Antrag auf Methodenbewertung wurde vom GBA am 24.11.2011 angenommen und mit Bekanntmachung vom 14.12.2012 wurden die Berechtigten zur Stellungnahme aufgefordert.

Als Leistungserbringerin und Ärztin, die den uPA/PAI-1 Test seit vielen Jahren in der klinischen Routine anwendet möchte ich von meinem Recht Gebrauch machen und eine Stellungnahme einreichen.

Der uPA/PAI-1 Test wird seit vielen Jahren in unserem Kliniklabor der Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) durchgeführt. An unserer Frauenklinik setzen wir den uPA/PAI-1 Test als zusätzliche Entscheidungshilfe zur Therapieplanung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei nodal-negativen Mammakarzinompatientinnen (N0) mit mittelgradig differenzierten (G2), Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren ein. Ziel der uPA/PAI-1 Bestimmung ist es, das individuelle Rezidivrisiko dieser Patientinnen besser abschätzen zu können, um die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie genauer stellen zu können.

Unsere Vorgehensweise entspricht den aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Diagnose und Behandlung des primären Mammakarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft (S3 Leitlinien) und den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Die Leitlinien empfehlen den uPA/PAI-1 Test auf allerhöchstem Evidenzniveau (LoE1a) zur Risikoabschätzung und Therapieentscheidung bei nodal negativen Patientinnen (AGO-Leitlinie, Version 2012) (S3-Leitlinie, Version 2012).

Gerade bei nodal-negativen Patientinnen (70% aller neu diagnostizierten Brustkrebsfälle) mit intermediärem Rezidivrisiko, ist die Indikationsstellung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie aufgrund der klassisch klinisch-pathologischen Kriterien nach wie vor nicht ausreichend. Es gibt aus unserer Sicht außer dem uPA/PAI-1 Test bisher keine evidenzbasierten, verlässlichen Alternativen für

die Abschätzung der Prognose des mittelgradig differenzierten, Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen Mammakarzinoms.

Aus diesem Grund können wir zum derzeitigen Zeitpunkt bei diesen Patientinnen nicht auf den uPA/PAI-1 Test verzichten.

Ziel der Bestimmung von uPA (Urokinasetyp-Plasminogenaktivator) und dessen Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor-typ-1) ist eine genauere Abschätzung des Rezidivrisikos bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, HR positiv, HER2 negativ, G2) um damit eine verbesserte Indikation zur adjuvanten Chemotherapie stellen zu können.

Mit Hilfe des Tests können Patientinnen identifiziert werden die:

- 1) ein so niedriges Rezidivrisiko haben, dass Sie keine Chemotherapie benötigen
- 2) ein hohes Rezidivrisiko haben, und
- 3) von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren werden

In der prospektiven Chemo-N0-Studie (Jänicke, et al., 2001) und einer Pooled Analysis (Look, et al., 2002) war gezeigt worden, dass der uPA/PAI-1 Test statistisch signifikant zwischen solchen Patientinnen unterscheiden kann, die eine gute Prognose haben (niedrige uPA/PAI-1 Werte, niedriges Rezidivrisiko) und eine schlechte Prognose haben (hohe uPA/PAI-1 Werte, hohes Rezidivrisiko).

Patientinnen mit einem höheren Rezidivrisiko profitieren außerdem von einer Chemotherapie, während Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1 Werten auch ohne Chemotherapie eine so gute Prognose haben, dass sie eventuell auf eine Chemotherapie verzichten können (Jänicke, et al., 2001) (Harbeck, et al., 2002).

Hintergrund:

Das Mammakarzinom stellt nach wie vor bei Frauen die häufigste Krebserkrankung dar. Mehr als 55.000 Frauen in Deutschland erkranken jährlich an Brustkrebs, allein in der Region Hannover gibt es jedes Jahr zwischen 1.000 und 1.400 Neuerkrankungen.

Im Anschluss an eine Brustkrebsoperation wird bei vielen Brustkrebspatientinnen eine adjuvante medikamentöse Therapie mit Zytostatika (ggf. gekoppelt mit Hormon- oder Antikörpertherapie) durchgeführt. Die adjuvante Chemotherapie ist allerdings häufig verbunden mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erschöpfung, Konzentrationsprobleme, Gewichtsverlust, ggf. Haarausfall oder weiteren Spätschäden.

Die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie richtet sich aktuell vor allem nach dem voraussichtlichen Rezidivrisiko der Patientin und/oder der Tumorbiologie. Eine Indikationsstellung zur Chemotherapie ist nur dann gegeben, wenn der zu erwartende Nutzen für die Patientin höher ist als mögliche unerwünschte Nebenwirkungen und Spätschäden (S3-Leitlinie, Version 2012). Dies muss im klinischen Alltag und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden.

Gerade bei nodal-negativen Patientinnen (70% aller neu diagnostizierten Brustkrebsfälle) mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, HR positiv, HER2 negativ, älter 35 Jahre) ist die Indikationsstellung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie aufgrund der klassisch klinisch-pathologischen Kriterien nach wie vor nicht ausreichend.

Nur für einen kleinen Teil dieser Patientinnen, ist eine klare Indikation für oder gegen eine Chemotherapie gegeben. Der Großteil der nodal-negativen Patientinnen gehört damit der intermediären Risikogruppe an, für die es keine eindeutige Therapieempfehlung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie gibt. Es obliegt somit dem Arzt die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie selbst zu treffen. Die klinische Praxis zeigt, dass in vielen Fällen rein vorsorglich eine Chemotherapie empfohlen wird, um eine Untertherapie zu vermeiden. Damit erhalten viele Patientinnen eine Chemotherapie, die sie aufgrund ihrer guten Prognose gar nicht benötigt hätten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Tjong-Won Park-Simon
Stellv. Klinikdirektorin
Medizinische Hochschule Hannover
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Gynäkologische Onkologie

Literaturverzeichnis

- AGO-Leitlinie. (Version 2012). *AGO Leitlinien der Kommission Mamma*. Von Prognostische und Prädiktive Faktoren: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/06_2012D_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf abgerufen
- Goldhirsch, A., Wood, W., Coates, A., Gelber, R., Thürlimann, B., Senn, H.-S., et al. (2011). 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. *Annals of Oncology*, 22, S. 1736-1747.
- Goldhirsch, A., Wood, W., Gelber, R., Coates, A., Thürlimann, B., Senn, H.-J., et al. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*, 18, 1133-1144.
- Harbeck, N., Kates, R. E., Look, M. P., Meijer-van-Gelder, M. E., Klijn, J. G., Krüger, A., et al. (15. August 2002). Enhanced Benefit from Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Classified High-Risk according to Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (n= 3424). *Cancer Research*, S. 4617-4622.
- Harbeck, N., Possinger, K., & Thomssen, C. (2012). Aktuelle Veränderungen der S3-Leitlinie Mammakarzinom, Adjuvante Systemtherapie. *Der Gynäkologe*, 6, S. 443-447.
- Jänicke, F., Prechtel, A., Thomssen, C., Harbeck, N., Meisner, C., Untch, M., et al. (20. June 2001). Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial in High-Risk, Lymph Node-Negative Breast Cancer Patients Identified by Urokinase-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1. *Journal of the National Cancer Institute*, S. 913-920.
- Look, M. P., van Putten, W. L., Duffy, M. J., Harbeck, N., Christensen, J., Thomssen, C., et al. (2002). Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 94, S. 116-128.
- S3-Leitlinie. (Version 2012). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, Langversion 3.0. Von <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf> abgerufen
- Scharl, A., Harbeck, N., Janni, W., Nitz, U., M., S., Schneeweiss, A., et al. (2012). Für die Kommission Mamma der AGO e.V. MAMMAKARZINOM-THERAPIE Der routinemäßige Einsatz von Gentests ist derzeit nicht sinnvoll. *Deutsches Ärzteblatt*, 42, S. 2085-2086.

HELIOS Klinikum Berlin-Buch



HELIOS Klinikum Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50 · 13125 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Frau Meike Hansen
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Postfach 120606
10596 Berlin

Fax: 030 275838405

Zertifiziertes Brustzentrum
Perinatalzentrum Level I

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. med. M. Untch
Chefarzt
Leiter des interdisziplinären Brustzentrums
Zeichen He

Operative Gynäkologie	Tel. +49 30 9401-53360
Onkologie/Chemotherapie	Tel. +49 30 9401-53343
Brustsprechstunde	Tel. +49 30 9401 13346
Kreisssaal	Tel. +49 30 9401 13330
Chefsekretariat	Tel. +49 30 9401 53300
	Tel. +49 30 9401 53309

E-Mail: frauenklinik@berlin.helios-kliniken.de

Commerzbank
Kto Nr. 405 075 19 00
BLZ 120 800 00

25.01.2013

Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Thema: 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

Sehr geehrte Frau Hansen,

ich beziehe mich auf Ihr Schreiben vom 19.12.2012 zu den Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Thema „Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA-Test“.

Leider konnte ich bisher nicht den aufwändigen Fragenkatalog Punkt für Punkt durchgehen und beantworten. Mitverantwortlich ist sicher auch die derzeitige immense klinische Belastung. Trotzdem möchte ich Ihnen mitteilen, dass ich den uPA/PAI1-Test in der klinischen Routine bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen seit über 20 Jahren einsetze.

Zunächst war ich als leitender Oberarzt der Universitätsfrauenklinik in München Großhadern an den ersten prospektiv randomisierten Studien, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt wurden, beteiligt. Wir haben von den beiden Universitätsfrauenkliniken der Technischen Universität München und der Ludwig-Maximilians-Universität in München die meisten Patientinnen in diese Studien eingebracht. Damit habe ich den klinischen Umgang und auch die Zuverlässigkeit dieses Testsystems nicht nur kennen- sondern auch zu schätzen gelernt.

Träger: HELIOS Kliniken GmbH • Sitz der Gesellschaft: Berlin • Handelsregister: Amtsgericht Charlottenburg HRB 106 350 B • USt-Id-Nr.: DE812524991
Geschäftsführer: Dr. Francesco De Meo, Armin Engel, Karin Gräppi, Olaf Jedersberger, Prof. Dr. Ralf Kuhlen, Jörg Reschke

Aufsichtsratsvorsitzender: Dr. Ulf M. Schneider

Klinikgeschäftsführer HELIOS Klinikum Berlin-Buch: Dr. Mate Ivančić

Ärztlicher Direktor HELIOS Klinikum Berlin-Buch: Prof. Dr. med. Josef Zacher

www.helios-kliniken.de/berlin-buch

Bis zum Jahr 2005 haben wir an der Universitätsfrauenklinik in München Großhadern den Test routinemäßig eingesetzt. Dieser wurde im eigenen onkologischen Labor der Frauenklinik durchgeführt. Die MTAs in unserem onkologischen Labor waren ausgezeichnet ausgebildet und auch sehr routiniert, sodass wir regelmäßig in den internationalen Ringversuchen sehr gut abgeschnitten haben und auch viele MTAs aus anderen Laboren damals nach München gekommen sind, um diesen Test anzuschauen und zu erlernen.

Bei meinem Wechsel von der Universitätsfrauenklinik München Großhadern in die Chefarztposition der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und als Leiter des Brustzentrums der HELIOS Klinikum in Berlin-Buch habe ich von 2006 bis inklusive 2008 zunächst in einer Pilotphase die Tumore unserer Brustkrebspatientinnen in das Labor der Universitätsfrauenklinik in Halle/Saale geschickt. Nachdem wir mit dem Handling vertraut waren, habe ich mit dem Geschäftsführer des HELIOS Konzerns, Herrn Dr. Francesco de Meo eine persönliche Absprache getroffen: der Test wurde innerhalb eines Jahres in allen HELIOS Kliniken routinemäßig eingeführt, auch wenn er nicht von den Krankenkassen bezahlt wurde. Dies beruhte auf einem einstimmigen Beschluss der Fachgruppensitzung der Fachgruppe Gynäkologie und Geburtshilfe in Absprache mit der Fachgruppe Pathologie des HELIOS Konzerns.

Wie Sie wissen, beruht die Empfehlung der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, den uPA/PAI1-Test aus dem Gewebe von Brustkrebspatientinnen einzusetzen, auf prospektiv randomisierten Studien, die hochrangig publiziert wurden. Seit wir den Test 2009 in den HELIOS Kliniken durchführen, können wir etwa einem Drittel der Patientinnen in einer mittleren Risikokonstellation die Chemotherapie ersparen. Dies führt zu einer deutlichen Lebensqualitätsverbesserung bei den Patientinnen. Die Konstellation, bei der dieser Test am häufigsten eingesetzt wird, sind Patientinnen mit einem Tumor zwischen 1 und 4 cm, Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ, G2 und nicht befallene axilläre Lymphknoten. Da dies mittlerweile eine der größten Patientinnengruppen ist, gerade seit es auch ein Mammographiescreening in Deutschland gibt, ist dieser Test nicht nur eine Bereicherung im klinischen Alltag, sondern aus unseren Tumorboardkonferenzen nicht mehr wegzudenken. Ich darf in diesem Zusammenhang auch den Leiter der Fachgruppe Gynäkologie und Geburtshilfe, Herrn Prof. Friedrich, bitten, dieses Statement zu bestätigen, was er sicher tun wird.

Als Mitglied der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und auch als beratender Experte der S3-Leitlinienkommission Mammakarzinom freue ich mich, dass seit Jahren die Durchführung dieses Tests empfohlen wird. Im klinischen Alltag ist zwar eine gewisse Logistik notwendig, um den Test qualitätsgesichert durchzuführen. Frisches Tumorgewebe aus der Pathologie muss zunächst in Stickstoff eingebracht werden und je nach Anzahl der Tumore pro Woche wird dann das Tumorgewebe auf Trockeneis in das Zentrallabor zur Messung geschickt. Wenn man es jedoch einmal in die klinische Routine eingeführt hat, ist der Ablauf auch reibungslos. Die Ergebnisse liegen spätestens zu dem Zeitpunkt vor, zu dem auch die endgültige Histologie und die anderen Parameter zur adjuvanten Therapieentscheidung vorliegen.

Last but not least sind die Kosten für den Test aus meiner persönlichen Sicht, aber auch aus der Sicht aller Brustzentrumsleiter in Deutschland, die den Test einsetzen, mehr als vertretbar, wenn man dies mit z. B. Gensignatur-Tests vergleicht, die mehrere 1000 Euro kosten (der uPA/PAI1-Test kostet in etwa 150 Euro pro Patientin).

Eine gesonderte Stellungnahme des Sprechers der Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Herrn Prof. Dr. Anton Scharl aus Amberg, wird Ihnen getrennt zugehen. Diese Stellungnahme unterstütze ich voll und ganz.

Für Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. M. Untch
Chefarzt der Klinik
Leiter des Interdisziplinären Brustzentrums



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 gemäß § 135 Abs.1 sowie gemäß § 137c SGB V

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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme. Bitte legen Sie Ihrer Stellungnahme den nachfolgenden Fragenkatalog zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an Antigenexpressionslevel@g-ba.de zu übersenden.

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

Stellungnahme Prof. Dr. med. Christoph Thomssen , Halle an der Saale

Funktion des Stellungnehmers

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

Prof. Dr. med. Christoph Thomssen, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst Grube Str. 40, 06097 Halle an der Saale.
(Tel. 0345 557 1847 - Fax 0345 557 1501 – e-mail: christoph.thomssen@uk-halle.de)

1. Als Kliniker regelmäßiger Nutzer der Ergebnisse des uPA/PAI-1-Testes zur Prognoseabschätzung beim nodalnegativen Mammakarzinom (für klinische Entscheidungen)
2. Regelmäßiger Anwender des uPA/PAI-1 ELISA als Leiter des Forschungslabors der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg (Labor-Bestimmung, Test-Optimierung).

Fragenkatalog

1. Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim	Das Mammakarzinom ist zu einer heilbaren Erkrankung geworden. Durch verbesserte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird bei Patientinnen mit operablem Mammakarzinom in deutschen Brustzentren inzwischen eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von über 90% erreicht (UfK Halle an der
---	--



<p>primären Mammakarzinom gibt es?</p>	<p>Saale 93%). Dies wird nicht zuletzt erreicht durch den breiten Einsatz von adjuvanten medikamentösen Therapien einschließlich Chemotherapien.</p> <p>Da die Fälle, die durch Lokalbehandlung allein behandelbar sind, meist nicht sicher identifiziert werden können, impliziert der breite Einsatz adjuvanter Therapien ein erhebliches Maß an z.T. toxischer Übertherapie. Daher ist eine Risikostratifizierung dringend geboten. Dies gilt insbesondere beim nodalnegativen Mammakarzinom.</p> <p>Nach den Vorschlägen der internationalen Konsensus-Konferenz von St. Gallen 2011 werden prognostische Faktoren wie axillärer Lymphknotenstatus, Grading, Alter und Tumorgroße sowie prädiktive (d.h. Therapieansprechen anzeigende) Faktoren wie Östrogenrezeptorstatus (ER), Progesteronrezeptorstatus (PgR) und HER-2 Status des Primärtumors als Standardparameter für die Risikostratifizierung empfohlen.</p> <p>Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren soll zusätzlich der Prozentsatz Ki-67-exprimierender Zellen eingesetzt werden. Problematisch ist dabei die unsichere Abschätzung von Ki-67, welches in dezentralen Untersuchungslaboren (i.A. Institute für Pathologie) immunhistochemisch erfolgt, aber bisher keiner Qualitätskontrolle unterliegt. Eine große Schwankungsbreite der Werte ist bekannt, die Bestimmung eines optimalen Schwellenwertes zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikoerkrankung ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt (Denkert et al. 2012; Dowsett et al. 2011).</p> <p>Die interdisziplinäre S3 Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Aktualisierung 2012 u. 2013) empfiehlt daher den zusätzlichen Einsatz der Bestimmung der Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 für die Abschätzung des Rückfallrisikos beim nodalnegativen Mammakarzinoms als in manchen Fällen hilfreich. (Statement Patho 5.1: „Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern.“)</p> <p>Auch die Empfehlungen der amerikanischen Krebsgesellschaft zum Einsatz von Tumormarkern (ASCO, Harris et al. 2007) empfiehlt uPA und PAI-1 als Marker für die Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie.</p> <p>Die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), Kommission Mamma, zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, beurteilt die Untersuchung des Tumors bei nodalnegativem Mammakarzinom auf uPA/PAI-1 als optionale und gegebenenfalls hilfreiche Zusatzuntersuchung (AGO-Empfehlungsgrad +) und vergibt nach Analyse der Publikationen einen hohen Evidenzgrad (Oxford-Level of Evidence LoE 1aA).</p>
<p>2. Wie findet beim primären Mammakarzinom die Zuordnung zum intermediären (Rückfall-)Risiko statt?</p>	<p>Da bei HER2-überexprimierenden und bei tripel-negativen (ERneg., PgRneg. & HER2 neg.) sowie bei nodalpositiven Karzinomen eine adjuvante Chemotherapie standardmäßig eingesetzt wird, ist die Frage der Risikoabschätzung vor allem für nodalnegative und hormonrezeptorpositive Karzinome von klinischer Relevanz. Diese können vor allem durch das histopathologische Grading in Gruppe mit hohem, intermediärem und niedrigem Rückfallrisiko unterschieden werden.</p> <p>In der Gruppe mit intermediärem Rückfallrisiko (50-60% der Pat.) sind zusätzliche Faktoren für die Risikoabschätzung notwendig. Als zusätzliche Faktoren für die Einstufung als high-risk Karzinome werden eingesetzt: peritumorale Gefäßinvasion, hohe Proliferationsrate, hohe Ki67-Expression,</p>



	<p>Höhe der ER/PgR-Expression. Nach den deutschen (S3-Leitlinie, AGO-Empfehlungen) und amerikanischen Leitlinien (ASCO 2007) kann auch die Bestimmung der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 zur Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie hilfreich sein. Hierfür besteht hohe Evidenz (LoE 1aA) aus retrospektiven und prospektiven Studien sowie Metaanalysen.</p> <p>Auf dem Markt werden zusätzlich angeboten:</p> <p>Ein sogenannter 21-Gene-Test (OncotypeDX[®]) der Firma Genomic Health, aus dem sich für rezeptorpositive Tumoren ein Rückfall-Score errechnen lässt (Recurrence Score[®]), mit Hilfe dessen die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie erleichtert werden soll. Die einschlägige Literatur bescheinigt eine gute Performance dieses Tests bei allerdings obligat zentralisierter Bestimmung (in Kalifornien). Auch basieren alle bekannten Befunde ausschließlich auf retrospektiven Analysen, eine prospektive Studie (TAILORx) wurde gerade fertigrekrutiert, die Ergebnisse stehen noch aus.</p> <p>Ein ähnlicher Test mit der Bestimmung der Expression mehrerer Gene (EndoPredict[®]) der Firma Sividon. Diese können dezentral durchgeführt werden (in jedem Pathologieinstitut). Dieser Test beruht ausschließlich auf retrospektiven Untersuchungen. (Filipits et al. 2011)</p> <p>Ein 70-Gene „Chip“-Array (Mammaprint[®]) der Firma Agendia. Nach uPA/PAI-1 ist dieser Test der älteste biologische Zusatztest, mit dem möglicherweise die Risikoabschätzung beim nodalnegativen Mammakarzinom besser gelingen könnte. Auch für diesen Test existieren ausschließlich retrospektive Untersuchungen, die Ergebnisse der prospektiven Studie MINDACT stehen noch aus.</p> <p>Alternative Methoden zur Abschätzung des Rückfallrisikos wie die Messung der S-Phase-Fraktion (mittels Durchflusszytometrie), des Thymidin-Labeling-Index (TLI), des Mitose-Indexes und des Nachweises disseminierter Tumorzellen im Knochenmark oder peripheren Blut haben sich wegen fehlender Standardisierbarkeit, aufwändiger Technik, Verwendung von Radioaktivität etc. bisher nicht durchgesetzt.</p>
<p>3. Wie ist der heutige Stand zur Entscheidungsfindung, ob Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?</p>	<p>Die Antwort zu dieser Frage wurde weitestgehend unter Punkt 2. ausgeführt. Nodalstatus, Grading, Rezeptorstatus und HER2 geben die Basis für die Entscheidungsfindung,</p> <p>Im Übrigen werden die methodischen Unzulänglichkeiten von Tumorgroße, Alter, Expressionshöhe des ER, Ki-67 etc. von vielen Klinikern akzeptiert und diese Parameter zur Entscheidungsfindung aus praktikablen Gründen herangezogen.</p> <p>Bereits jetzt nutzen aber auch viele Kliniker die Möglichkeit, die Konzentration an uPA und PAI-1 im Tumorgewebe messen zu lassen. Andere nutzen die zitierten Teste wie Oncotype DX[®], EndoPredict[®] oder Mammaprint[®].</p>
<p>4. Bitte benennen Sie Behandlungsziel</p>	<p>1. Das Behandlungsziel beim frühen, nicht-metastasierten Mammakarzinom ist die Verbesserung der Überlebenschancen –</p>



<p>e des Mammakarzinoms insbesondere bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.</p>	<p>entsprechend einer Verbesserung der Heilungsrate.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Passager kann zum Erreichen dieses Ziels („Heilung“) sicherlich eine gewisse therapiebedingte Einschränkung der Lebensqualität in Kauf genommen werden. Die Vermeidung schwerer Langzeitnebenwirkungen ist ebenfalls als Ziel zu formulieren. 3. Eine Vermeidung unnötiger Therapie entspräche genau diesem Ziel („Vermeidung von Nebenwirkungen“). Ein weiteres Ziel wäre somit die individualisierte, möglichst zielgenaue, risiko-geleitete adjuvante Therapie. Beim nodalnegativen Mammakarzinom dürften bis zu 80% der Patientinnen durch die lokoregionäre Therapie allein geheilt sein. Bei einer breit angelegten Therapieindikation würden diese Patientinnen unnötigerweise behandelt. Auch unter den Hochrisikopatientinnen gibt es solche, die zumindest besondere Therapieformen erhalten sollte: Nur ca. 40% der Hochrisikopatientinnen profitieren von der adjuvanten Therapie (=8 von 20 Pat.), die übrigen (n=12; 60%) müssen mit einem Rückfall trotz adjuvanter Chemotherapie rechnen und würden ggf. Toxizität riskieren, obwohl die Therapie vergeblich ist. 4. Der natürliche Krankheitsverlauf (ohne adjuvante Chemotherapie) würde nur bei 20 bis 30% der Patientinnen mit nodalnegativem Mammakarzinom einen Rückfall erwarten lassen. Ziel wäre es, diese 20-30% aller nodalnegativen Patientinnen möglichst exakt zu identifizieren und nur diese mit einer adjuvanten Chemotherapie behandeln zu müssen.
<p>5. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko?</p>	<p>Siehe Punkt 3.</p>
<p>6. Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden der Bestimmung des Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeex</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Entdeckung des prognostischen Wertes der uPA-Aktivität beim Mammakarzinom (Duffy et al. 1988) 2. Unizentrische Pilotstudie (Kohortenstudie) an der UFK München, TUM (n=345), (Jänicke et al. 1993) wird der prognostische Wert der Tumorkonzentration von uPA und seines Inhibitors PAI-1 beschrieben (Messung mittels ELISA). 3. Die optimalen Schwellenwerte wurden mittels Maximum-Likelihood-Methode (logrank-Statistik) ermittelt: Für uPA stehen Werte unter 3 ng/mg Protein im Tumorgewebeextrakt für ein niedriges Rezidivrisiko, für PAI-1 wurde 14 ng/mg Protein als optimaler Schwellenwert ermittelt. Für die klinische Nutzung werden die Werte kombiniert: Als Niedrigrisiko gelten nur Tumoren mit niedrigem uPA- <u>und</u> PAI-1-Level; wenn einer der



<p>trakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko belegen. Äußern Sie sich bitte bei diesem diagnostisch therapeutischen Vorgehen auch zur diagnostischen Genauigkeit und zur prognostischen Güte des Tests.</p>	<p>beiden Werte erhöht, oder beide erhöht seine sollten, liegt ein erhöhtes Rezidivrisiko vor. Etwa 50 – 55% der nodalnegativen Patientinnen könnte auf dieses Weise eine adjuvante Chemotherapie erspart werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. In einer multizentrischen internationalen Feldstudie (gefördert von der DFG; „ChemoNO“) wird der prognostische Wert beim nodalnegativen Mammakarzinom bestätigt und die Tauglichkeit des Testes bei dezentraler Bestimmung bestätigt. (Jänicke et al. 2001; Schmitt et al. 2010; Harbeck et al. 2013 -in press). Patientinnen mit erhöhten uPA/PAI-1 Tumorkonzentrationen profitieren - beim randomisierten Vergleich - von einer adjuvanten Therapie mit CMF durch Halbierung des Rückfallrisikos. 5. In zahlreichen Kohortenstudien (national und international) wird die prognostische Wertigkeit von uPA und PAI-1 bestätigt. Nur wenige Studien kommen zu gegensätzlichen Ergebnissen. Interessant ist die tumorentitätsübergreifende Bedeutung dieser Faktoren. Prognostische Bedeutung hat der uPA/PAI-1-Test auch bei anderen Karzinomen wie Nierenzellkarzinom, Magenkarzinom, Kolonkarzinom und anderen. 6. In einer Metaanalyse wird die unabhängige und starke Bedeutung von uPA und PAI-1 bestätigt (Look et al. 2001) 7. In einer Metaanalyse kann auch der prädiktive Wert von uPA/PA-1 herausgearbeitet werden (Harbeck et al. 2003). Patientinnen mit Mammakarzinomen, die ein hohe uPA und/oder PAI-1 Konzentration aufweisen, profitieren mehr als andere von einer adjuvanten Chemotherapie (Harbeck et al. 2002). 8. Die Qualitätssicherung mittels standardisierter Kontrollproben und regelmäßigen Ringversuchen belegt die technische Güte des Testverfahrens (Sweep et al. 1998). Es wurden auch genaue Parameter für die Präanalytik festgelegt (Schmitt et al. 2007). Robustheit, Lagerungsresistenz, Temperatur-Resistenz des Testverfahrens werden ebenfalls gezeigt (Bauerfeind U. 2008). 9. In einer vergleichenden Studie an Nadelstanzen aus dem Tumor kann (core needle biopsies) wird die verlässliche Verwendbarkeit des Testes auch bei geringen Gewebemengen (im Vergleich zu den üblichen Mengen) gezeigt (Thomssen et al. 2009). 10. In einer der größten internationalen Studie zum nodalnegativen Mammakarzinom (n=4.147) wird die Machbarkeit der routinemäßige Nutzung des ELISA-Verfahrens bestätigt (Kantelhardt et al. 2010; Thomssen et al. 2012).
<p>7. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante</p>	<p>Angesichts 75.000 geschätzter Neuerkrankungen in Deutschland (RKI 2012) und der bekannten Verteilung von Nodalstatus, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status und Grading dürfte dieser Test für bis zu 15.000 Patientinnen mit Mammakarzinom jährlich eine therapieentscheidende Relevanz haben.</p>



<p>Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Bestimmung des Rückfallrisikos bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko begründen können.</p>	
<p>8. Welche weiteren Testverfahren zur Bestimmung des Therapieansprechens durch Prädikтивfaktoren sind Ihnen bekannt und welche Erfahrungen haben Sie damit? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile auch im Vergleich zur Bestimmung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test.</p>	<p>Dazu habe ich bereits in den Punkten 2 und 3 Stellung genommen.</p> <p>Von allen Klinikern, Leitlinienkomitees und Wissenschaftler unbestritten ist die Notwendigkeit eines brauchbaren Tests für die bessere Risikoabschätzung und Therapieprädiktion beim nodalnegativen Mammakarzinom. Methodisch wurden zur Lösung dieses Problems verschiedene Wege gegangen: Immunhistochemie (ER, PgR, HER2, Ki67), RNA-Expression Assays mittels qRT-PCR, RNA-Arrays und ELISA mit nativen Proteinen aus dem Tumorlysat.</p> <p>Die derzeitig meistdiskutierten Alternativen zur uPA/PAI-1 Bestimmung sind die zitierten Teste wie Oncotype DX[®], EndoPredict[®] oder Mammaprint[®].</p> <p>Allen Testen ist gemeinsam, dass – im Gegensatz zur Situation bei uPA/PAI-1 bisher keine prospektiven Daten vorliegen. Allerdings wurden mit allen Testsystemen inzwischen zahlreiche retrospektive Analysen aus Subgruppen randomisierter Therapiestudien durchgeführt, so dass international eine relativ hohe Evidenz auch für diese Testsysteme anerkannt wird. Auch sind die Fragestellungen etwas anders gelegen; die Teste vermischen zum Teil prognostischen Wert und prädiktiven Wert (insbesondere im Sinne der Prädiktion des Effektes endokriner Therapien).</p> <p>Der OncotypeDX[®] Test wird zentral in Kalifornien durchgeführt, es ist dazu notwendig, Gewebe zu verschicken (Paraffinblöcke).</p> <p>Mammaprint[®] wird ebenfalls zentral bestimmt, dazu muss Tumor in einer RNA-protektiven Lösung gelagert und verschickt werden (RNA-later).</p> <p>Endopredict[®] kann dezentral in den jeweiligen Pathologie Instituten durchgeführt werden.</p> <p>Die Kosten für die drei erwähnten Testverfahren liegen nach meinen Informationen zwischen 1500 und 3000 Euro.</p> <p>uPA/PAI-1 wird in Deutschland dezentral in ca. 30 verschiedenen Laboratorien bestimmt. Es ist notwendig, Frischgewebe aus dem Tumor zu asservieren. Das Verfahren entspricht vom Aufwand in etwa den früheren EIA-Techniken zur Bestimmung des Östrogenrezeptors. Eine Qualitätskontrolle einschließlich Ringversuchen ist etabliert (Department of Chemical Endocrinology, University</p>



	<p>Hospital St. Radboud, University of Nijmegen, The Netherlands). Die Kosten belaufen sich auf etwa 220 €.</p>
<p>9. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung des Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen.</p>	<p>Das Einsparen von Chemotherapie hat direkt Kostenersparnis zur Folge. Somit sollte dies schon ausreichend Anlass sein, die Einführung dieses Testverfahren zu erwägen. Nach den Voruntersuchungen (Jänicke et al. 1993) könnte etwa 50% der Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden.</p> <p>Darüber hinaus konnte die Münchener Arbeitsgruppe auch zeigen, dass sich tatsächlich eine relevante Kosteneffektivität durch den Einsatz des uPA/PAI-1-ELISAs errechnen lässt. (z.B. Jacobs et al. 2012).</p>
<p>10. Welche Qualitätsanforderungen an die Aufbereitung und Analyse der Proben sind erforderlich? Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens (u. a. Proben-Entnahme, Proben-Logistik).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Für den Test bedarf es schockgefrorenen Frischgewebes. Dies lässt sich mit transportablen Stickstoffbehältern logistisch leicht und kostengünstig bewerkstelligen. Die Forderung nach Anlegen von Tumorbanken in großen Krebszentren würde diese Logistik unterstützen. 2. Die Transportlogistik lässt sich nach unserer Erfahrung aus den Studien realitätsnah und kostengünstig durch einmal wöchentliche Versendung des Gewebes auf Trockeneis gestalten. Die Dauer von Gewebeentnahme bis Ergebnis lässt sich somit auf 3 Tage bis maximal 10 Tage reduzieren. 3. Der Pathologe führt im Allgemeinen die Gewebeasservierung durch. Er soll dabei darauf achten, dass er repräsentatives Karzinomgewebe mit einer gewissen Distanz zum Stanzkanal (der üblicherweise präoperativ durchgeführten diagnostischen Nadelbiopsie) entnimmt, um Verfälschungen der Testergebnisse durch Wundheilung und Angiogenese zu vermeiden (ein Problem, welches nachweislich generell alle biologischen Test z.B. auch Oncotype DX[®] betrifft.) Alternativ kann, wie wir gezeigt haben, auch Gewebe aus der im Rahmen der Primärdiagnostik durchgeführten Stanzbiopsie verwendet werden (wir empfehlen drei Stenzen); auch mit diesem Material können verlässliche Aussagen erreicht werden (Thomssen et al. 2009). 4. Das Gewebe wird im Labor begutachtet, von überschüssigem Fett befreit und in das Analyseverfahren gegeben (Gewebeaufbereitung zur Herstellung des Tumorsates, Durchführung des ELISA, Auswertung). 5. Der Test kann in jedem biochemischen oder histopathologischen Labor durchgeführt werden. Zur Ausstattung wird insbesondere ein Gewebezetrümmerer (z.B. Microdismembrator[®]) sowie ein ELISA-Plattenreader (automatisiertes Photometer) benötigt (ist in den meisten Laboren vorhanden). 6. Jede ELISA-Platte wird mit einer eigenen Standardkurve und einer internen und einer externen Qualitätskontrolle gefahren. Turnusmäßig werden die international organisierten Ringversuche durchgeführt (Nijmegen s.o.). 7. Verwendet wird der kommerziell erhältliche ELISA der Fa. American Diagnostica (Femtelle[®]), da die publizierten Daten ausschließlich mit



	<p>diesem Testsystem ermittelt worden sind. Theoretisch sind ELISA-Produkte anderer Firmen ebenfalls verwendbar, vorausgesetzt, dass ein aktueller head-to-head-Vergleich zwischen diesen Testverfahren unter Verwendung menschlichen Gewebematerials vorgenommen wurde (Benraad T et al. 1996).</p>
<p>11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Die häufig geäußerte Kritik, dass es sich beim dem Test um ein Verfahren aus vergangenen Zeiten handele und die Studien nicht ausreichend gut konzipiert worden seien, um die Aussagekraft endgültig zu beweisen, erscheint mir unberechtigt.</p> <p>Zunächst halte ich es für nicht zielführend, moderne Studienstandards für Studienergebnisse zu fordern, deren Konzeption zwanzig Jahre zurück liegt. Sodann muss beachtet werden, dass – wie auch die aktuellen Leitliniendiskussionen zeigen – bisher kein Testverfahren bessere Daten vorlegen konnte. Die Prognoseforschung ist diesbezüglich weiter im Fluss.</p> <p>Als Kliniker muss ich im Übrigen dagegenhalten, dass unsere Patientinnen nicht auf bessere Ergebnisse warten können, wir müssen heute entscheiden, ob eine Chemotherapie gegeben werden soll oder nicht. Für diese Entscheidung müssen wir die best validierten Teste nutzen, die heute zur Verfügung stehen.</p>

Halle an der Saale, 25.Jan. 2013

Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

Literatur

1. AGO Empfehlungen: Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer 2012 (<http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/leitlinien/mamma/>)
2. Bauerfeind, U. Einfluss von Biopsie-, Aufarbeitungs- und Asservierungsbedingungen auf den Nachweis von urokinase type plasminogen activator (uPA) und plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) beim Mammakarzinom. Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2008. <http://d-nb.info/1024874478/34>
3. Benraad TJ, Geurts-Moespot J, Grøndahl-Hansen J, Schmitt M, Heuvel JJ, de Witte JH, Foekens JA, Leake RE, Brüner N, Sweep CG. Immunoassays (ELISA) of urokinase-type plasminogen activator (uPA): report of an EORTC/BIOMED-1 workshop. Eur J Cancer. 1996 Jul;32A(8):1371-81.
4. Denkert C, Blohmer JU, Müller BM, Eidmann H, Eiermann W, Gerber B, Tesch H, Hilfrich J, Huober J, Fehm T, Barinoff J, Jackisch C, Prinzler J, Rüdiger T, Budczies J, Erbstößer E, Loibl S, von Minckwitz G. Ki67 levels in pretherapeutic core biopsies as predictive and prognostic parameters in the neoadjuvant GeparTrio trial. Cancer Research December 17, 2012 72:24 Supplement S4-5
5. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M,



- Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Nov 16;103(22):1656-64.
6. Duffy MJ, O'Grady P, Devaney D, O'Siorain L, Fennelly JJ, Lijnen HJ. Urokinase-plasminogen activator, a marker for aggressive breast carcinomas. Preliminary report. *Cancer.* 1988 Aug 1;62(3):531-3.
 7. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M; EP Investigators. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011 Sep 15;17(18):6012-20
 8. Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B. & Senn, H.-J. 2011. 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.* 22, 1736–1747.
 9. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Krüger A, Kiechle M, Jänicke F, Schmitt M, Foekens JA. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res.* 2002 Aug 15;62(16):4617-22.
 10. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmid M, Sweep CGJ, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, Hasmüller S, Kiechle M, Jänicke F, Thomssen C, for the Chemo-N0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicenter Chemo-N0 trial validates ASCO-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *European Journal of Cancer* 2013 (in press)
 11. Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., Somerfield, M.R., Hayes, D.F. & Bast, R.C. 2007. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 25, 5287–5312.
 12. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M; German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jun 20;93(12):913-20.
 13. Jänicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Höfler H, Graeff H. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993;24(3):195-208.
 14. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V, Meisner C, Paepke D, Schmitt M, Sweep F, von Minckwitz G, Martin PM, Jänicke F, Thomssen C, Harbeck N. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6x FEC versus 3x FEC /3x Docetaxel . *BMC Cancer.* 2011 Apr 16;11:140.
 15. Kreienberg, R. 2012. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Zuckschwerdt, Germering.
 16. Look M, van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyrtos F, Fernö M, Eppenberger-Castori S, Fred Sweep CG, Ulm K, Peyrat JP, Martin PM, Magdelenat H, Brünner N, Duggan C, Lisboa BW, Bendahl PO, Quillien V, Daver A, Ricolleau G, Meijer-van Gelder M, Manders P, Edward Fiets W, Blankenstein M, Broët P, Romain S, Daxenbichler G, Windbichler G, Cufer T,



- Borstnar S, Kueng W, Beex L, Klijn J, O'Higgins N, Eppenberger U, Jänicke F, Schmitt M, Foekens J. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost.* 2003 Sep;90(3):538-48.
17. Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., Baehner, F.L., Walker, M.G., Watson, D., Park, T., Hiller, W., Fisher, E.R., Wickerham, D.L., Bryant, J. & Wolmark, N. 2004. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 351, 2817–2826.
 18. Schmitt M, Harbeck N, Brünner N, Jänicke F, Meisner C, Mühlenweg B, Jansen H, Dorn J, Nitz U, Kantelhardt EJ, Thomssen C. Cancer therapy trials employing level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011 Jul;11(6):617-34.
 19. Schmitt M, Mengele K, Schüren E, Sweep F CGJ, Foekens JA, Brünner N, Laabs J, Malik A, Harbeck N. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Pathobiology Group standard operating procedure for the preparation of human tumour tissue extracts suited for the quantitative analysis of tissue-associated biomarkers *Europ Jour Cancer.* 2007, 43:835-844
 20. Sweep CG, Geurts-Moespot J, Grebenschikov N, de Witte JH, Heuvel JJ, Schmitt M, Duffy MJ, Jänicke F, Kramer MD, Foekens JA, Brünner N, Brugal G, Pedersen AN, Benraad TJ. External quality assessment of trans-European multicentre antigen determinations (enzyme-linked immunosorbent assay) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts. *Br J Cancer.* 1998 Dec;78(11):1434-41.
 21. Thomssen, C., Harbeck, N., Dittmer, J., Abraha-Spaeth, S.R., Papendick, N., Paradiso, A., Lisboa, B., Jaenicke, F., Schmitt, M. & Vetter, M. 2009. Feasibility of measuring the prognostic factors uPA and PAI-1 in core needle biopsy breast cancer specimens. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 1028–1029.
 22. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Meisner C, Vetter M, Schmidt M, Martin PM, Veyret C, Augustin D, Hanf V, Paepke D, Sweep CGJ, Schmitt M, von Minchwitz G, Jaenicke F, Harbeck N. Analysis of the NNBC 3-Europe trial: Addition of docetaxel to anthracycline containing adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer patients. *Cancer Research.* December 17, 2012 72:24 Supplement P1-13-02.
 23. VR Jacobs, D Augustin, A Wischnik, M Kiechle, C Hoess, O Steinkohl, B Rack, T Kapitza, and P Krase. CTX and CTX-related direct medication costs saved by testing biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer: Results of a prospective multicenter study at Certified Breast Centers in Germany *Cancer Research* December 17, 2012 72:24 Supplement P5-15-04.
 24. Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut, Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50. Stand 21.05.2012.
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html

Stellungnahme

von

American Diagnostica GmbH

in untenstehendem Verfahren

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 gemäß § 135 Abs.1 sowie gemäß § 137c SGB V

Funktion des Stellungnehmers

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

Hersteller

Fragenkatalog

1. Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mammakarzinom gibt es?	
2. Wie findet beim primären Mammakarzinom die Zuordnung zum intermediären (Rückfall-)Risiko statt?	
3. Wie ist der heutige Stand zur Entscheidungsfindung, ob Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?	
4. Bitte benennen Sie Behandlungsziele des Mammakarzinoms insbesondere bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
5. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko?	
6. Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden der Bestimmung des Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko belegen. Äußern Sie sich bitte bei diesem diagnostisch therapeutischen Vorgehen auch zur diagnostischen Genauigkeit und zur prognostischen Güte des Tests.	
7. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Bestimmung des Rückfallrisikos bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko begründen können.	
8. Welche weiteren Testverfahren zur Bestimmung des Therapieansprechens durch Prädiktivfaktoren sind Ihnen bekannt und welche Erfahrungen haben Sie damit? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile auch im Vergleich zur Bestimmung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test.	
9. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung des Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen.	
10. Welche Qualitätsanforderungen an die Aufbereitung und Analyse der Proben sind erforderlich? Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens (u. a. Proben-Entnahme, Proben-Logistik).	
11. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

Die Präambel und Beantwortung der einzelnen Fragen finden Sie untenstehend:

Präambel zur Stellungnahme von American Diagnostica GmbH

Als Hersteller bzw. Wiederverkäufer des uPA/PAI-1 ELISA-Tests (FEMTELLE-Test) möchten wir an erster Stelle hervorheben, wie positiv wir die öffentliche, transparente und ausführliche Möglichkeit zur Stellungnahme in diesem Verfahren empfinden. Da wir davon ausgehen, dass in Verfahren wie diesem viele und sehr umfangreiche Stellungnahmen eingehen, haben wir zur Förderung der Klarheit unserer Beantwortung Ihres Fragenkataloges eine kurze Präambel mit den Kernbotschaften vorangestellt:

Der FEMTELLE-Test wird von deutschen und amerikanischen Leitlinien auf höchstem Evidenzniveau (LoE-1a) zur Bestimmung der Prognosefaktoren uPA und PAI-1 bei nodal-negativem Mammakarzinom empfohlen. Es wird nur das im FEMTELLE Test verwendete ELISA Verfahren empfohlen (AGO-Leitlinie, Version 2012) (S3-Leitlinie, Version 2012) (Harris, et al., 2007) (Sturgeon, et al., 2008).

Der FEMTELLE-Test wird seit ca. 10 Jahren in der klinischen Routine von verschiedenen zertifizierten Diagnostiklaboren („Bestimmungslaboren“) in Deutschland (derzeit 28 Labore) und Frankreich durchgeführt („Dezentrale Bestimmung“). Alleine in Deutschland bieten über 140 Brustzentren und Frauenkliniken ihren Patientinnen den Test an. Dass der Test bereits seit so vielen Jahren in der klinischen Praxis angewandt wird - obwohl der Großteil der Kliniken keine zusätzliche Erstattung erhält (d.h. die Krankenhäuser die zusätzlichen Testkosten aus der DRG im Rahmen der Fallpauschale tragen) - weist auf folgendes hin:

1. Der Test ist in vielen Krankenhäusern bereits Teil des Standardvorgehens (u.a. durch Verankerung in der S3-Leitlinie) und wird im stationären Bereich durch die DRG getragen und damit bereits erstattet.
2. Der uPA/PAI-1-Test ist in der klinischen Routine durchführbar und kann in klinischen Routineabläufe implementiert werden.
3. Die Wertigkeit von uPA/PAI-1 ist bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Risiko (N0, G2, HR positiv, HER negativ, älter 35 Jahre) belegt. Der Test erlaubt in diesem Patientinnen-Kollektiv eine Einteilung in Hoch- und Niedrig-Risiko-Patientinnen und hilft bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie (hohe Werte = hohes Risiko; niedrige Werte = niedriges Risiko). Der Test hilft bei der Vermeidung unnötiger Chemotherapien und ihrer Nebenwirkungen, ihrer Spätfolgen, sowie der Kosten, die daran gebunden sind (für die Krankenkasse, die Patientin und die Gesellschaft).
4. Bedarf für den Test ist bei den Klinikern gegeben. Bisherige „klassische“ klinisch pathologische Faktoren sind nicht ausreichend, um eine eindeutige Indikation für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie in der intermediären Patientengruppe zu geben. Der Test erlaubt es den Klinikern bei Betroffenen dieser Gruppe gemeinsam mit der jeweiligen Patientin eine informierte Therapieentscheidung herbeizuführen.

5. Die langjährige Erfahrung mit dem Test im klinischen Alltag und die breite Verwendung legen nahe, dass es den beteiligten Klinikern durchaus möglich ist, die klinische Notwendigkeit und Wertigkeit des Tests zu beurteilen.
6. Die Betrachtung der Leitlinien-Situation legt nahe, dass eine ausreichende Evidenz für den Einsatz des Tests gegeben ist.
7. Der Test ist kosteneffektiv: es sind lediglich 2,38 Testungen notwendig bzw. ca. 920 €, um eine unnötige Chemotherapie zu verhindern.

Abschließend möchten wir noch anmerken, dass selbst der GKV-Spitzenverband in seinem Bewertungsantrag lediglich Mängel im Bereich der Prädiktion anmerkt, aber an keinem Punkt die Fähigkeit des Test zur Prognose in Frage stellt, die Kliniker seit Jahren dazu veranlasste, den Test zur Verbesserung der Entscheidungsgrundlage heranzuziehen, um ihren Patientinnen eine informierte Therapieentscheidung nach § 1 S. 2 i. V. m. § 2 Abs. 4 SGB V zu ermöglichen.

Vielen Dank für ein faires Verfahren.

1. Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mammakarzinom gibt es?

Die derzeitigen Strategien zur Einschätzung des Rezidivrisikos in der Behandlung von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom beinhalten die Bestimmung evidenzbasierter klinisch-pathologischer Faktoren, um den Krankheitsverlauf einschätzen (Prognosefaktoren, prognostische Marker) und den Erfolg einer Therapiestrategie (prädiktive Faktoren, prädiktive Marker) möglichst frühzeitig voraussagen zu können.

Prognostische Marker erlauben dabei, Aussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf unabhängig von der Behandlung - bezogen auf relevante klinische Endpunkte (wie krankheitsfreies Überleben oder Gesamtüberleben) - zu treffen (Mandrekar & Sargent, 2009), (Oldenhuis, Oosting, Gietema, & Vries, 2008). Prognostische Marker können darüber hinaus therapeutisch relevant sein und Therapieentscheidungen beeinflussen, wenn sie die Identifizierung von Patientinnen mit einer guten Prognose ohne Therapie erlauben, so dass diesen Patientinnen die Therapie erspart werden kann (Simon, 2010).

Prädiktive Marker erlauben Aussagen über den voraussichtlichen Behandlungserfolg und erleichtern damit die Auswahl der individuell besten Therapie (Oldenhuis, (Mandrekar & Sargent, 2009), (Oldenhuis, Oosting, Gietema, & Vries, 2008).

Grundsätzlich ergibt sich eine Bewertung des Nutzens eines prädiktiven Markers aus einer Gegenüberstellung der klinischen Entscheidungsprozesse und der weiteren Verläufe der Krankheit mit / ohne Berücksichtigung des Markers. Ein klinischer Nutzen eines prädiktiven Markers ist insbesondere dann gegeben, wenn durch ihn eine Therapieentscheidung zum Wohl der Patientinnen beeinflusst werden kann.

Ziel der Bestimmung dieser Faktoren ist es, den voraussichtlichen Nutzen einer adjuvanten Systemtherapie, z.B. Chemotherapie, bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom besser bestimmen zu können.

Laut **S3 – Leitlinie der DKG in Zusammenarbeit mit der DGGG**¹ (S3-Leitlinie, Version 2012) ergibt sich eine Chemotherapie-Indikation beim primären Mammakarzinom immer dann,

„wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden“.

Strategien können sich grundsätzlich unterscheiden durch die Empfehlung zur Verwendung von Faktoren, die zur Einschätzung dieses „zu erwartenden Nutzens“ herangezogen werden können.

¹ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Die *Risikoeinschätzung* (oder Einschätzung des Rezidivrisikos) steht zwar mit dem zu erwartenden Nutzen einer zu erwägenden adjuvanten² oder neo-adjuvanten Chemotherapie im Zusammenhang, jedoch sind die Begriffe grundsätzlich nicht identisch: Unter Risikoeinschätzung versteht man in diesem Kontext die erwartete Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines patientenrelevanten Endpunktes (Ng, Pond, Tang, MacIntosh, Siu, & Chen, 2008)³ in Ermangelung der betrachteten Therapie (hier Chemotherapie) -- jedoch unter Verwendung anderer Therapien, beispielsweise Antihormontherapie bei hormonsensitiven Patientinnen, die auf jeden Fall indiziert sind.

Der *zu erwartende Nutzen* einer adjuvanten (oder neoadjuvanten) Chemotherapie ergibt sich hingegen erst aus einem (möglichst individuellen) Modell über den Einfluss dieser Therapie auf ein überlebensbezogenes Qualitätsmaß, normalerweise LY (Lebensjahre) oder QUALY (Quality adjusted LY) unter Berücksichtigung von unabhängigen, „konkurrierenden“ Todes- und Krankheitsursachen. Die Bewertung nach der S3-Leitlinie erfordert zudem eine Berücksichtigung der Auswirkungen möglicher Nebenwirkungen und Spätschäden der Chemotherapie auf das Qualitätsmaß.

Bei der Bewertung einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie liefern klinische Studien in der Regel Schätzungen der Wirksamkeit im Rahmen eines Überlebensmodells hinsichtlich eines der Endpunkte DFS oder OS, z.B., beim Cox-Modell als eine „Hazard-Ratio“ (HR). Eine Hazard-Ratio (HR) von ~0,75 (typisch für moderne Chemotherapien) im Rahmen eines multivariaten Cox-Modells für DFS sagt z.B. aus, dass die bedingte Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs pro Zeitintervall (unter der Voraussetzung, dass bisher kein Rezidiv eingetreten ist) um 25% geringer ist mit der Chemotherapie als ohne sie. Diese Aussage bezieht sich jedoch auf das Rezidivrisiko ohne Therapie. Daher steht die Verringerung von Rezidiven durch eine Chemotherapie im Zusammenhang mit der grundsätzlichen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in einer betrachteten Patientengruppe ohne diese Therapie. Ist diese Wahrscheinlichkeit ohnehin gering, so fallen Nebenwirkungen und Spätschäden offensichtlich entsprechend stärker ins Gewicht, weil sich ihre Wahrscheinlichkeiten auf die Gesamtmenge der Patientinnen (und nicht nur auf diejenigen mit späteren Rezidiven) beziehen.

² Bei R0-Patientinnen wird eine adjuvante Therapie eingesetzt, um ein Rezidiv vorzubeugen -- oder zumindest hinauszuzögern -- und dadurch das OS zu verlängern.

³ Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), oder krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival - DFS). In einer Grundgesamtheit von PatientInnen beschreibt OS die im Rahmen eines Überlebensmodells geschätzte Wahrscheinlichkeitsverteilung der Zeitintervalle nach der primären Behandlung bis zum ersten Auftreten von lokoregionalen Rezidiven, Fernmetastasen oder kontralateralem Brustkrebs. Tod aus anderen Gründen wird in diesem Rahmen als „zensiertes Ereignis“ angesehen. Eine Korrelation zwischen dem krankheitsfreien Überleben mit dem Gesamtüberleben ist für das Mammakarzinom nachgewiesen (Ng, Pond, Tang, MacIntosh, Siu, & Chen, 2008).

Fazit: Risikoeinschätzung und Chemotherapie-Indikation sind nicht gleich zu setzen. Setzt man jedoch eine evidenzbasierten Hazard Ratio für Chemotherapie über Gruppen hinweg voraus, dann führt die Erkenntnis, dass in einer Gruppe von Patientinnen das **grundsätzliche Rezidivrisiko** oder Sterberisiko (ohne Chemotherapie) hinreichend **gering** ist, zur Schlussfolgerung, dass **keine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie** nach der S3-Leitlinie (oder ähnlich nach internationalen Leitlinien) besteht.

Die Begründung dieser Schlussfolgerung nach Leitlinien ist rein ethischer Natur und ist unabhängig von wirtschaftlichen Faktoren. Wird jedoch eine gesundheitsökonomische Analyse herangezogen, so verstärkt sich wie unten beschrieben die Begründung.

Die „prädiktive“ Bedeutung eines Risikofaktors hinsichtlich einer Therapie ist eine Aussage über einen Zusammenhang des prädiktiven Faktors mit der Hazard-Ratio dieser Therapie im Rahmen einer Überlebensanalyse. Die Aussage bedeutet, dass die Verringerung der bedingten Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs pro Zeitintervall (unter der Voraussetzung, dass bisher kein Rezidiv eingetreten ist) durch die Therapie von der Ausprägung des prädiktiven Faktors abhängt. Ein solcher Zusammenhang lässt sich im Rahmen eines Überlebensmodells mit Hilfe einer Interaktionsanalyse zeigen. Als Beispiel (Harbeck N. , et al., 2002a) wies Chemotherapie im Rahmen einer multivariaten Interaktionsanalyse eines großen Kollektivs (N=3424) bei Patientinnen mit erhöhten Werten von uPA/PAI-1 (unabhängig von allen anderen Risikofaktoren) eine geringere Hazard-Ratio auf („enhanced benefit“) als bei anderen. In diesem Sinne hatte uPA/PAI-1 eine quantifizierte prädiktive Bedeutung (siehe unten).

Ein prädiktiver Faktor liefert zwar offensichtlich einen wichtigen Beitrag zur Berechnung des Nutzens einer Chemotherapie, wegen der Abhängigkeit des absoluten Nutzens von der grundsätzlichen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in einer durch einen Prognosefaktor definierten Patientengruppe erfordert die S3-Leitlinie grundsätzlich auch eine Betrachtung aller validierten Prognosefaktoren.

Diesbezüglich ist es völlig unumstritten, dass der uPA/PAI-1 Test zumindest als Prognosefaktor das höchste Evidenzniveau erreicht hat – LoE-1a (Look, et al., 2002), (Jänicke, et al., 2001).

Bei bestimmten Patientinnen lassen aber die “traditionellen“ prognostischen und prädiktiven Faktoren ohne die Hinzunahme des uPA/PAI-1-Wertes keine eindeutige Bestimmung des Rezidivrisikos bzw. des Nutzens einer adjuvanten Systemtherapie (insb. Chemotherapie) zu. So dass bei diesen eine diagnostische Lücke besteht, die laut evidenzbasierter konsentierter Leitlinien wie der S3-Leitlinie der DKG durch die Bestimmung des uPA/PAI-1-Wertes geschlossen werden kann.

Informationen zu den konkreten Faktoren bei den Strategien zur Risikoabschätzung finden sich in der Antwort auf Frage 2.

2. Wie findet beim primären Mammakarzinom die Zuordnung zum intermediären (Rückfall-)Risiko statt?

Das Mammakarzinom wird traditionell auf Grundlage der TNM-Klassifikation (Tumorgröße (T), Lymphknotenbefall (N), Fern-Metastasierung (M)) eingestuft.

- **pT** = Tumor: Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors
- **N** = Nodes (Lymphknoten): Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen, wobei
 - N0: keine Anzeichen für Lymphknotenbefall
 - N1, 2 oder 3: zunehmender Lymphknotenbefall abhängig von der Lokalisation des Primärtumors
 - NX: keine Aussagen über Lymphknotenbefall möglich
- **M** = Metastasen, Fehlen (M0) bzw. Vorhandensein (M1) von Fernmetastasen

Für die Einstufung in verschiedene Risikokategorien (niedrig, mittel, hoch) werden in Anlehnung an den Konsens von St. Gallen 2007 (Goldhirsch, et al., 2007) zusätzlich folgende Faktoren berücksichtigt, die **routinemäßig bestimmt werden:**

- Grading (Tumordifferenzierung) (G1, G2, G3)
- Alter
- Hormonrezeptor Status (Östrogen- (ER), Progesteron-Rezeptor (PgR))
- HER2 Status
- Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße (V0, V1)

Deren Ausprägung wird laut Goldhirsch et al. den drei Risikogruppen wie in Abbildung 1 gezeigt zugeordnet.

pN-Status	niedrig	mittel	hoch
N0	alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und ≥ 35 Jahre	mind. 1 erfüllt: pT > 2 cm oder G2-3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER2+ oder Alter < 35 Jahre	
N+ (1-3 LK)		ER+ und/oder PgR+ und HER2-	ER- und PgR- oder HER2+
N+ (≥ 4 LK)			immer

Abb. 1: Risikokategorien nach St. Gallen Konsens 2007.

Tabelle entnommen aus Referenz (S3-Leitlinie, Version 2012) („mittel“ entspricht „intermediär“)

Die AGO bewertet die Evidenz bzw. Validierung der genannten Parameter wie folgt:

Faktor	Oxford LOE	GR	AGO
Nodalstatus	Ia	A	++
Tumorgröße	Ia	A	++
Lymphknotenzahl	Ila	B	++
Grading	IIb	B	++
Hormonrezeptorstatus	Ila	B	++
Alter	Ila	B	++

Abb. 2: Evidenzniveau der traditionellen Faktoren (AGO Empfehlung).

LoE = Level of Evidence; GR = Oxford Empfehlungsgrad; AGO = AGO Empfehlungsgrad

Der dementsprechende Einsatz der Faktoren in der klinischen Praxis ist allgemein verbreitet und anerkannt.

Auf Grundlage dieser Kriterien erfolgt eine Einteilung der Patientinnen in die drei verschiedenen Risikokategorien (niedrig; mittel = intermediär; hoch) (Goldhirsch, et al., 2007). Nur ein kleiner Teil der Patientinnen kann eindeutig als Niedrig- bzw. Hochrisikopatientin identifiziert werden. Der Großteil der Patientinnen, wird dagegen in die mittlere Risikokategorie eingestuft. Den Hauptanteil dieses Patientenkollektivs stellen nodal-negative Patientinnen mit einem mittelgradig differenzierten Tumor (G2) dar. Für diese Patientinnen gibt es keine eindeutige Therapieempfehlung für oder gegen eine Chemotherapie. **Hier besteht die Option mit oder ohne adjuvante Chemotherapie vorzugehen** (Goldhirsch, et al., 2007).

Die Definitionen von Risikokategorien und insbesondere der Begriff „intermediär“ sind allerdings weder eindeutig noch alleine ausschlaggebend für eine Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie nach deutschen und internationalen Leitlinien; neuere Leitlinien tragen diesem Problem Rechnung, indem sie tumorbiologische Faktoren berücksichtigen. Entsprechend empfehlen die deutsche S3- und die AGO-Leitlinie zusätzlich zu den klassisch-klinischen Kriterien die Bestimmung von uPA/PAI-1 auf höchstem Evidenzniveau zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei nodal-negativem Mammakarzinom (AGO-Leitlinie, Version 2012) (S3-Leitlinie, Version 2012).

Fazit:

Die Bezeichnung „intermediär“ beschreibt eine Gruppe von Patientinnen, deren Rezidivrisiko durch Heranziehen zusätzlicher Faktoren in der Zukunft individueller definiert werden soll. Eine individuellere Risikodefinition, besonders in bisher intermediären Gruppen, führt zu einer verbesserten Therapieindikation. uPA/PAI-1 wird in der aktuellen AGO und S3-Leitlinien hierfür empfohlen.

3 Wie ist der heutige Stand zur Entscheidungsfindung, ob Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren?

Obwohl wie oben dargestellt die *Risikoeinschätzung* und der zu erwartende Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie grundsätzlich verschiedene Begriffe sind, wird die Einstufung des Rezidivrisikos einer Patientin als hoch bzw. niedrig im Rahmen von Leitlinien als gleichbedeutend mit der Empfehlung für oder gegen eine adjuvanten Chemotherapie gesehen (S3-Leitlinie, Version 2012), (Goldhirsch, et al., 2007).

Risiko	Endokr. Ansprechen gegeben	Endokr. Ansprechen unsicher	Kein endokrines Ansprechen
Niedrig	ET	ET	-
Mittel	ET allein, oder CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
HER2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab
Hoch	CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT
(CT = Chemotherapie, ET = endokrine Therapie)			

Abb. 1: Zuordnung der Risikogruppen zur adjuvanten Therapieindikation nach S3-Leitlinie.

Tabelle entnommen aus Referenz (S3-Leitlinie, Version 2012)

In der mittleren Risikogruppe ist entsprechend der aktuellen S3-Leitlinienempfehlung ungeachtet anderer Faktoren eine klare Indikationsstellung zur Chemotherapie derzeit nur bei folgenden Patientinnen gegeben:

- 1) Negativer Hormonrezeptorstatus
- 2) Junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)
- 3) Positiver HER2-Status
- 4) Positiver Nodalstatus

Hormonrezeptorstatus: Die Hormone Östrogen und Progesteron können das Wachstum von Brustkrebszellen beeinflussen. Sie docken an Rezeptoren der Zelle an, die dann das Wachstumssignal ins Zellinnere weiterleiten. Ca. 80 % aller Mammakarzinome sind Hormonrezeptor positiv, die verbleibenden 20% sind Hormonrezeptor-negativ. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Erkenntnisse empfehlen die Leitlinien bei Hormonrezeptor-negativem Befund eine Chemotherapie (DMP Brustkrebs, 2011) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), (S3-Leitlinie, Version 2012).

Junge Patientinnen (Erkrankungsalter jünger als 35 Jahre) erhalten in den meisten Fällen ungeachtet aller anderen Faktoren eine Chemotherapie.

HER2-Status: Eine Überexpression des Proteins HER2 oder Amplifikation des Gens besteht bei 20-25% der Mammakarzinompatientinnen. Die aktuellen Leitlinien der AGO Kommission „Mamma“ (AGO-Leitlinie, Version 2012) empfehlen bei frühem HER2-positivem Mammakarzinom entweder die simultane Gabe von Trastuzumab zur adjuvanten Chemotherapie, oder den sequentiellen Einsatz von Trastuzumab nach abgeschlossener Chemotherapie. Voraussetzung für die Behandlung mit Trastuzumab ist demnach eine Chemotherapie.

Nodalstatus: Bei Patientinnen mit befallenen Lymphknoten ist entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlungen eine Chemotherapie indiziert. Bei N1 (1 bis 3 befallene Lymphknoten) wird allerdings gegenwärtig in Studien untersucht, ob eine Zuordnung zur intermediären Risikogruppe und ein entsprechender Verzicht auf adjuvante Chemotherapie gerechtfertigt sind.

Für alle anderen Patientinnen der intermediären Risikogruppe gibt es weiterhin keine eindeutige Indikation für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie.

Dies gilt nicht nur für die nach dem obigen Schema durchgeführte Risikoklassifikation, sondern auch für die aktuellen St. Gallen Empfehlungen 2011 (Goldhirsch, et al., 2011), die sich bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie auf molekulare Subtypen bezieht.

Vor allem für Patientinnen die älter sind als 35 Jahre mit nodal-negativem, Hormonrezeptor positiven, HER2 negativen Mammakarzinom mit nach „traditionellen“ Kriterien intermediärem Risikoprofil (z.B. G2), besteht damit weiterhin Unklarheit hinsichtlich der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie.

Speziell bei dieser Patientengruppe kann der uPA/PAI-1 Test für eine verbesserte Risikoabschätzung und damit risikoadaptierte Therapieentscheidung eingesetzt werden. Der Test wird von nationalen und internationalen Leitlinien auf höchstem Evidenzniveau (LoE-1a) zur Risikoabschätzung bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (z.B. G2) empfohlen. Im klinischen Alltag wird der uPA/PAI-1 Test bereits seit vielen Jahren in Kliniken und Brustzentren in Deutschland (über 140 Kliniken) und Frankreich als zusätzliches Entscheidungskriterium für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei nodal negativen Patientinnen mit intermediärem Risiko eingesetzt. In den meisten Fällen werden in Deutschland die Testkosten im Rahmen der pauschalen Fall-Vergütung (DRG) von den Krankenhäusern getragen.

Da durch verbesserte Screening-Maßnahmen in Deutschland bis zu 70% der neu diagnostizierten Brustkrebspatientinnen nodal-negativ sind und davon wiederum ca. 70% einen G2-Tumor (mäßig differenzierter Tumor) haben, ist der Einsatz des uPA/PAI-1 Tests bei Brustkrebs-Patientinnen relevant.

Fazit:

Aktuell gibt es eine quantitativ relevante Gruppe von Patientinnen mit primären Mammakarzinomen mit **nicht eindeutigen Empfehlungen bezüglich der adjuvanten Chemotherapie**, bzw. mit Empfehlungen, die von der Wahl der Evidenzgrundlagen abhängen können. Bedarf für neue Faktoren betrifft vor allem die Gruppe von Patientinnen **älter 35 Jahre/ N0/ G2/ HR+/ HER2**-Patientinnen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen den uPA/PAI-1 Test auf höchstem Evidenzniveau (LoE-1a) zur Risikoabschätzung und Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei dieser Patientengruppe.

4 Bitte benennen Sie Behandlungsziele des Mammakarzinoms insbesondere bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.

Wichtigstes Behandlungsziel des Mammakarzinoms ist grundsätzlich eine Optimierung des Überlebens, gemessen an einem geeigneten Qualitätsmaß, normalerweise LY (Lebensjahre) oder QUALY (Quality adjusted LY) unter Berücksichtigung von unabhängigen, „konkurrierenden“ Todes- und Krankheitsursachen.

Insofern sind patientenrelevante Endpunkte für die Beurteilung einer adjuvanten Chemotherapie in Mammakarzinompatientinnen:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), oder
- krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival , DFS)
- Lebensqualität (Nebenwirkungen der Therapie)

Eine adjuvante Therapie wird nach einer kompletten Tumorresektion (R0), d.h. in einer krankheitsfreien Patientin eingesetzt. Ziel der adjuvanten Therapie ist es, ein Rezidiv zu verzögern oder zu verhindern. Dabei erscheint das krankheitsfreie Überleben (DFS) als der beste klinische Endpunkt, denn dieser Endpunkt wird durch sequenzielle Therapien nicht beeinflusst.

Im Gegensatz dazu wird die Beurteilung des Effekts der zuerst eingesetzten adjuvanten Therapie bei der Betrachtung auf das Gesamtüberleben (OS) erschwert, wenn ein Rezidiv auftritt und daraufhin eine weitere Behandlung erfolgt. Insofern wird bei der Beurteilung von adjuvanten Therapien routinemäßig der Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival - DFS) genutzt. Umso mehr, als eine Korrelation zwischen dem krankheitsfreien Überleben mit dem Gesamtüberleben für das Mammakarzinom nachgewiesen wurde (Ng, Pond, Tang, MacIntosh, Siu, & Chen, 2008).

Fazit:

Bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0 Resektion mit intermediärem Rezidivrisiko ist demnach die Vermeidung eines Rezidivs (besonders Fernmetastasen) entscheidend, da nach Fernmetastasen kein bisher bekanntes Therapiekonzept eine drastische Verkürzung des Überlebens vermeiden kann.

Neben diesem Hauptziel streben Behandlungsschemen in allen Gruppen das (Wieder-) Erreichen einer möglichst hohen Lebensqualität an (z.B., das kosmetische Ergebnis, Vermeidung von langfristigen Beschwerden, psychologische Aspekte, usw.).

Insbesondere sind demgemäß nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko (d.h., mit einer nach gegenwärtigen Richtlinien nicht eindeutigen Indikation zur adjuvanten Chemotherapie) dem Einfluss einer Chemotherapie auf das Rezidivrisiko, **die Auswirkungen möglicher Nebenwirkungen und Spätschäden** der Therapie gegenüberzustellen.

Dies ist auch in der **S3 – Richtlinie** (S3-Leitlinie, Version 2012) verankert, wonach sich eine Chemotherapie-Indikation beim primären Mammakarzinom immer dann ergibt,

„wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden“.

Aufgrund möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen und Spätschäden einer Chemotherapie (z.B. Kardiotoxizität, Fatigue, gastrointestinale Störungen oder Neuropathien) muss der Aspekt der Lebensqualität bei der Therapieplanung und Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders berücksichtigt werden.

Vor allem bei Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko, sollte dies im Einzelfall und unter Berücksichtigung der speziellen Patientensituation (z.B. berufstätige (alleinerziehende) Mutter) berücksichtigt werden. Dabei sollte der Nutzen der Behandlung das Risiko von Nebenwirkungen oder Langzeitschäden aufwiegen. So ist auch die Aussage der S3-Leitlinie zu verstehen, dass die Therapie unter Einbezug aller objektiven und individuellen Faktoren zusammen mit der Patientin festgelegt werden sollte.

Fazit:

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte ist es neben OS und (idealerweise, s.o.) DFS ein weiteres wichtiges Behandlungsziel, eine möglichst hohe Lebensqualität für die Patientin zu erreichen, d.h.:

- Vermeidung von Übertherapien, d.h. Patientinnen eine Chemotherapie zu ersparen, die nur einen geringen absoluten Nutzen davon haben
- Vermeidung von Untertherapien, bei Patientinnen, die aufgrund eines erhöhten Risikos eine Chemotherapie erhalten sollten und sich aus Angst und Unsicherheit gegen diese entscheiden.

5 Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko?

Wie unter **Punkt 3** beschrieben besteht auch nach gegenwärtigen Leitlinien (ohne Berücksichtigung von uPA/PAI-1) Uneindeutigkeit hinsichtlich der Indikationsstellung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko. Dies führt dazu, dass in dieser Patientengruppe bei der Indikationsstellung Überzeugungen und Erfahrungen bestimmter Ärzte, krankenhausspezifische Prozesse und / oder wirtschaftliche Belange anstelle von Evidenz den Ausschlag geben können.

Die Verwendung eines zusätzlichen Tests – auch wenn dieser bereits durch evidenzbasierte Leitlinien empfohlen wird (z.B. uPA/PAI-1 Test) hängt im klinischen Alltag stark davon ab, ob Kostenträger die Kosten eines Tests erstatten. Zusätzlich durchgeführte Tests bedeuten naturgemäß höhere Kosten für das Krankenhaus.

In Ermangelung einer eindeutigen Therapie-Indikation besteht allerdings die Gefahr, dass patientenrelevante Behandlungsziele nicht optimal erreicht werden.

Zur Quantifizierung des Risikos und des Nutzens einer Chemotherapie wird häufig in der Praxis das Programm Adjuvant – Online (www.adjuvantonline.com) verwendet (Harbeck & Thomssen, 2011). Grundsätzlich ist gegen die Verwendung von evidenzbasierten Daten auf diese Weise nichts einzuwenden; im Gegenteil, das Programm liefert einen wissenschaftlich sehr nützlichen Standard.

Die Limitierung der Vorgehensweise besteht aber darin, dass die dort geschätzten Werte zwar „individuell“ erscheinen, der Einfluss weiterer klinisch relevanter Faktoren jedoch nicht berücksichtigt wird. Unter bestimmten Voraussetzungen können zwar optional weitere Faktoren - falls vorhanden - von Experten berücksichtigt werden. Ohne „optionale“ Faktoren stellen aber die dort dargestellten Werte lediglich Mittelwerte dar für ein virtuelles Kollektiv aus Patientinnen mit möglicherweise erheblichen individuellen Unterschieden in genetischen und tumorbiologischen Faktoren.

Insbesondere die Ergebnisse des uPA/PAI-1-Tests bieten eine zusätzliche Information zur Indikation für oder gegen eine Chemotherapie bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, HER2 negativ, HR positiv, älter 35 Jahre) (siehe auch Frage 3). Ziel der uPA/PAI-1 Bestimmung ist die Verbesserung der prognostischen Abschätzung des Rezidivrisikos in diesem Patientenkollektiv, um die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie genauer stellen und damit eventuelle Über- bzw. Untertherapien vermeiden zu können (AGO-Leitlinie, Version 2012), (S3-Leitlinie, Version 2012).

Viele Patientinnen ziehen aufgrund der langfristigen Risiken und möglicher Nebenwirkungen Therapiekonzepte ohne adjuvante Chemotherapie vor. Einige dieser Patientinnen könnten durch eine auf uPA/PAI-1 gestützte personalisierte (individuelle) Nutzenberechnung zusätzlich zu den „traditionellen“ Faktoren ihre Meinung ändern und von einer Chemotherapie profitieren, wenn ihnen und ihrem behandelnden Onkologen nach dem uPA/PAI-1-Test ein **erhöhtes** Risiko bzw. ein erhöhter Nutzen nachgewiesen wird. Umgekehrt könnten bei einem **geringen** Risiko (gemäß „traditioneller“ Faktoren und uPA/PAI-1-Testergebnis) Ärzte und ihre Patientinnen in der gemeinsamen Therapieentscheidung auf ein Therapiekonzept mit adjuvanter Chemotherapie verzichten.

In der prospektiven, multizentrischen Studie von Jänicke et al. (2001) wurde gezeigt, dass nodal-negative Mammakarzinompatientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1-Wert eine sehr gute Prognose haben und eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patientinnen nicht erforderlich scheint. Weiterhin wurde gezeigt, dass Patientinnen mit hohen uPA und/oder PAI-1-Werten ein hohes Rezidivrisiko haben und von einer adjuvanten Chemotherapie einen Nutzen erwarten können (Jänicke, et al., 2001). Diese Ergebnisse wurden durch die 10 Jahres Follow Up Daten bestätigt (Schmitt, et al., 2011) (Harbeck, et al., 2013, in press). Eine Metaanalyse über 8.377 Patientinnen (Look, et al., 2002) bestätigte dies ebenfalls. Hohe Konzentrationen von uPA und/oder PAI-1 im primären Mammakarzinom gehen mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einem kürzeren Gesamtüberleben einher. Eine hohe Anzahl weiterer unizentrischer Studien zeigt die Reproduzierbarkeit der Befunde in verschiedenen klinischen Situationen, in verschiedenen Ländern (siehe auch Frage 6).

Im klinischen Alltag wird der uPA-PAI-1 Test seit vielen Jahren in vielen Frauenkliniken und Brustzentren in Deutschland (mehr als 140 Kliniken) als zusätzliche Entscheidungshilfe für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit mittlerem Rezidivrisiko (N0, älter 35 Jahre, HR positiv, HER2 negativ, G2) eingesetzt. Darüber hinaus ist der Test auch außerhalb Deutschlands (z.B. Frankreich) bei der infrage kommenden Patientenpopulation routinemäßiger Bestandteil der onkologischen Diagnostik.

Derzeit gibt es entsprechend der Leitlinien keine verlässlichen Alternativen für den klinischen Einsatz anderer Tests (zur Beschaffung von zusätzlichen Informationen über die „traditionellen“ Faktoren hinaus) zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, G2, HER2 negativ, HR positiv, älter 35 Jahre) und damit zur Indikationsstellung einer adjuvanten Chemotherapie.

So wird der Einsatz des Proliferationsmarkers Ki-67, bzw. der Einsatz von Genexpressionsanalysen (z.B. Oncotype DX, Endopredict) derzeit nicht für die klinische Routineanwendung empfohlen (S3-Leitlinie, Version 2012), (AGO-Leitlinie, Version 2012), (Scharl, et al., 2012).

Fazit: In Ermangelung individueller Risikoeinschätzung und eindeutiger Chemotherapie-Indikation resultieren sowohl 1) Über- als auch 2) Untertherapien. Die vorhandenen klinisch-pathologischen Parameter ermöglichen bei vielen Patientinnen keine eindeutige Chemotherapie-Indikation. Der uPA/PAI-1-Test ermöglicht eine genauere Risikozuordnung und kann besser diejenigen Patientinnen identifizieren, die 1) ein so niedriges Rezidivrisiko haben, dass sie keine Chemotherapie benötigen und 2) diejenigen, die ein hohes Rezidivrisiko haben bzw. von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können (Harbeck & Thomssen, 2011).

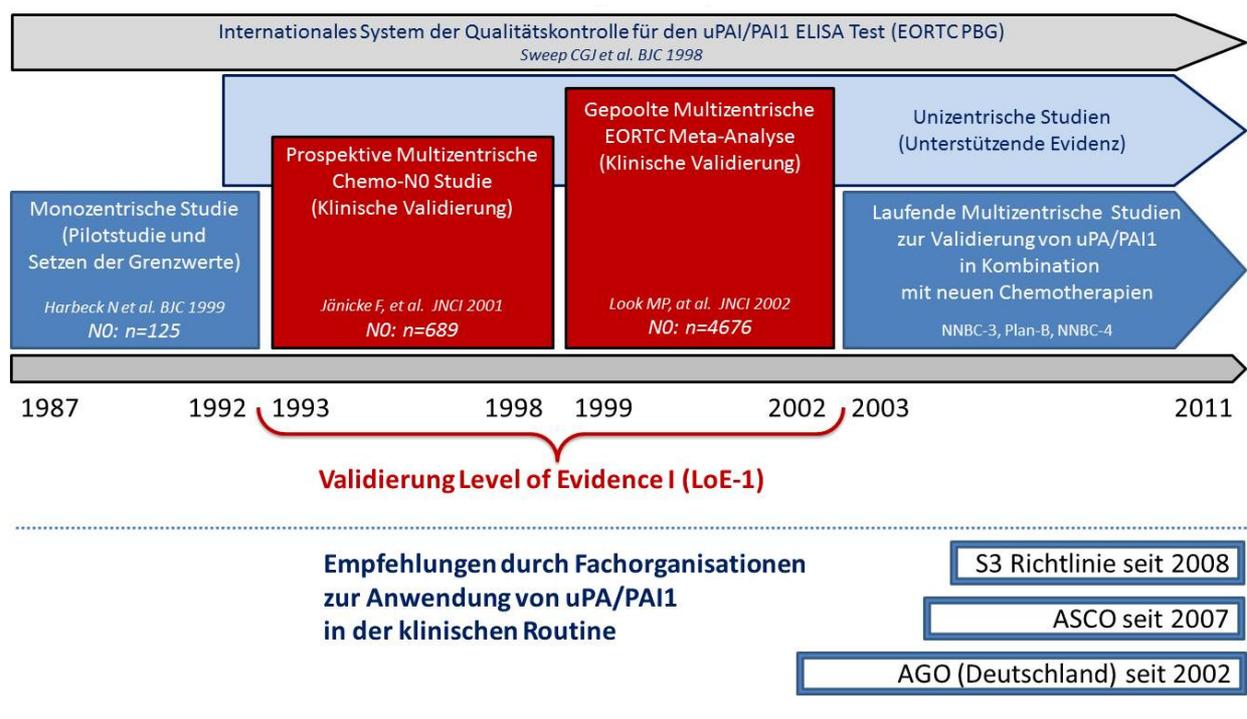
6 Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden der Bestimmung des Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko belegen. Äußern Sie sich bitte bei diesem diagnostisch therapeutischen Vorgehen auch zur diagnostischen Genauigkeit und zur prognostischen Güte des Tests.

6.1 Für welche der patientenrelevanten Endpunkte hat die mit der uPA/PAI-1-Testung gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist der Nutzen der hieraus eingeleiteten Therapie gesichert?

Der Nutzen des uPA/PAI-1 Tests für das nodal-negative Mammakarzinom wurde stufenweise von der Pilotstudie bis zur prospektiven, multizentrischen Studie mit der stärksten klinischen Evidenz LoE-1a entwickelt. Insbesondere in der Chemo N0 Studie (Jänicke, et al., 2001) und der Pooled Analysis (Look, et al., 2002) konnte gezeigt werden, dass der uPA/PAI-1 Test statistisch signifikant zwischen Patientinnen mit einer guten (niedrige uPA/PAI-1 Werte, niedriges Rezidivrisiko) und Patientinnen mit einer schlechten Prognose (hohe uPA/PAI-1 Werte, hohes Rezidivrisiko) unterscheiden kann.

Die historische Abfolge der wichtigsten Entwicklungsschritte des uPA/PAI-1-Tests ist schematisch im nachstehenden Diagramm dargestellt.

Abb. 1: Überblick über die historische Entwicklung des uPA/PAI-1 Tests



Der uPA/PAI-1 Test erreichte die höchste Evidenzstufe (LoE-1a) und erfüllt ebenso alle Kriterien zur Evaluierung prognostischer Faktoren (Hayes, et al., 1996), (Hayes, Trock, & Harris). Aufgrund der überzeugenden Datenlage haben deutsche und US-amerikanische Fachgesellschaften die Invasionsmarker uPA/PAI-1 als Prognosefaktoren in ihre Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des nodal-negativen Mammakarzinoms aufgenommen (AGO-Leitlinie, Version 2012), (S3-Leitlinie, Version 2012), (Harris, et al., 2007) (Sturgeon, et al., 2008).

Die prospektive, multizentrische Chemo N0 Studie von (Jänicke, et al., 2001) zeigte, dass nodal-negative Mammakarzinompatientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1 eine sehr gute Prognose haben und eine adjuvante Chemotherapie bei diesen Patientinnen nicht erforderlich scheint. Weiterhin wurde gezeigt, dass Patientinnen mit einem hohen uPA und/oder PAI-1-Wert ein hohes Rezidivrisiko aufweisen und von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Die von Look et al. durchgeführte Metaanalyse in 8.377 Patientinnen (Look, et al., 2002) bestätigte ebenfalls, dass hohe Konzentrationen von uPA und/oder PAI-1 im primären Mammakarzinom mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einem kürzeren Gesamtüberleben einhergehen. Wie unter Frage 5 bereits erwähnt, konnten diese Ergebnisse anhand einer großen Zahl weiterer unizentrischer Studien bestätigt werden. Aufgrund ihrer Durchführung in verschiedenen onkologischen Zentren und klinischen Situationen sowie in verschiedenen Ländern, zeigt dies ebenfalls die gute Durchführbarkeit des Tests im klinischen Alltag.

In nachstehender Tabelle (**Tab. 1**) sind die wichtigsten Publikationen und Studien zusammengefasst.

Tab. 1: Zusammenfassung der wichtigsten Studien und Publikationen zu uPA/PAI-1

<i>Pilotstudie zur Bestimmung der Grenzwerte Niedrig-Hoch-Risikogruppen</i>	
Harbeck N et al.	British Journal of Cancer 80(3/4), 419–426 (1999) (Harbeck, et al., 1999)
<i>Prognostischer Wert: Klinische Studien und Metaanalyse zur Erreichung der höchsten Evidenzbewertung LoE-1</i>	
Jänicke F, et al. (prospektiv)	J. Natl. Cancer Inst. 93(12), 913–920 (2001) (Jänicke, et al., 2001)
Look MP, et al. ‡ ⁿ (retrospektiv)	J. Natl. Cancer Inst. 94:116–128 (2002) (Look, et al., 2002)
<u>Zusätzliche Studien bezüglich des prognostischen Wertes:</u> (Foekens, et al., 2000), (Harbeck, et al., 1999), (Harbeck, Kates, & Schmitt, 2002), (Zemzoum, et al., 2003)	
<i>Prädiktiver Wert: Klinische Studien und Metaanalyse zur Erreichung der Evidenzbewertung LoE-2</i>	
Jänicke F, et al. ⁱ (prospektiv)	J. Natl. Cancer Inst. 93(12), 913–920 (2001) (Jänicke, et al., 2001)
Harbeck N, et al. (retrospektiv)	Cancer Research 62, 4617–4622 (2002) (Harbeck N. , et al., 2002a)
Harbeck N, et al. (retrospektiv)	Journal of Clinical Oncology, 20(4), 1000-1007 (2002) (Harbeck, Kates, & Schmitt, 2002)
<u>Zusätzliche Studien bezüglich des prädiktiven Wertes:</u> (Harbeck, et al., 1999), (Borstnar, Sadikov, Mozina, & Cufer, 2010), (Harbeck N. , Kates, Look, & Foekens, 2004)	
<i>Qualitätskontrolle und Standardisierung des ELISA Tests</i>	
Sweep CGJ et al.	British Journal of Cancer; 78(11), 1434-1441 (1998) (Sweep, et al., 1998)
<p>‡ Die Patientinnen aus den Publikationen (Fernö, et al., 1996), (Grøndahl-Hansen, Hilsenbeck, Christensen, Clark, Osborne, & Brünner, 1997), (Duffy, Duggan, Mulcahy, McDermott, & O'Higgins, 1998), (Eppenberger, et al., 1998), (Peyrat, Vanlemmens, Fournier, Huet, Révillion, & Bonnetterre, 1998), (Bouchet, et al., 1999), (Broët, et al., 1999), (Pedersen, et al., 2000), (Malmström, Bendahl, Boiesen, Brünner, Idvall, & Fernö, 2001), (Harbeck, et al., 1999), und (Foekens, et al., 2000) sind zusammen mit Patientinnen aus anderen Zentren in der Metaanalyse berichtet worden. Es wird deshalb in dieser Zusammenfassung auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse aus diesen genannten separaten Einzelpublikationen verzichtet.</p> <p>ⁿ Die Patientinnen aus der Publikation (Foekens, et al., 2000) sind eine Teilmenge der Metaanalyse. Jedoch werden hier spezifische Auswertungen, die nicht in der Metaanalyse enthalten sind, im Detail dargestellt.</p> <p>ⁱ Die Daten zum prädiktiven Wert aus dieser Studie sind zum Teil auch in den Publikationen (Harbeck, et al., 2009) und (Schmitt, et al., 2011) berichtet worden.</p>	

6.1.1 Pilotstudie zur Bestimmung von klinisch relevanten Grenzwerten

In einer unizentrischen, prospektiven Studie wurden zwischen 1987 und 1991 insgesamt 125 Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen (Harbeck, et al., 1999). Alle der eingeschlossenen Patientinnen waren nodal-negativ (N0) und hatten keinen Hinweis auf Metastasen (M0). Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 56 Jahre (35-82 Jahre). Als Primärtherapie wurde entweder eine modifizierte radikale Mastektomie (n=83) oder eine brusterhaltende Operation (n=42) durchgeführt. In Übereinstimmung mit dem Therapie-Standard zur Zeit der Studie erhielt keine der Patientinnen eine adjuvante systemische Therapie (weder endokrine Therapie noch adjuvante Chemotherapie) oder eine präoperative (neoadjuvante) Therapie. Die mittlere Beobachtungszeit der Patientinnen betrug 76 Monate (47-108 Monate). 23 der Patientinnen (18,4%) hatten während des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv und 15 Patientinnen (12%) verstarben an ihrer Brustkrebserkrankung (weitere 8 Patientinnen verstarben an anderen Ursachen ohne Zusammenhang zur Brustkrebserkrankung).

Bei allen Patientinnen wurden die Proteine uPA und PAI-1 mittels des kommerziellen Femtelle® uPA/PAI-1 ELISA-Tests ermittelt. Die uPA und PAI-1-Werte wurden als Nanogramm der Proteine pro Milligramm Gesamtgewebeprotein angegeben. Der Pierce BCA Protein Assay wurde zur Ermittlung des Gesamtproteins verwendet.

Die optimalen Grenzwerte (= Cut Off Werte) für uPA und PAI-1 in dieser Studie wurden mittels Optimierung der Log-Rank-Statistik und den Beobachtungsdaten aus 125 Patientinnen berechnet. **Als optimale Cut Off Werte wurden für uPA 3 ng/mg Protein und PAI-1 14 ng/mg Protein bestimmt.**

Dabei gelten solche Patientinnen als „**uPA/PAI-1 hoch**“, welche **einen erhöhten Wert von uPA und / oder PAI-1** haben. Patientinnen müssen dagegen **niedrige Werte von uPA und PAI-1** haben, um als „**uPA/PAI-1 niedrig**“ eingestuft zu werden. Auch im Rahmen verschiedener multivariater Analysen erwiesen sich die Faktoren uPA/PAI-1 als statistisch signifikant.

Mit diesen optimierten Grenzwerten wurde dann eine Risikoanalyse der Studienteilnehmerinnen durchgeführt. Die 70 Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1-Werten hatten ein 5-Jahres krankheitsfreies Überleben (DFS) von mehr als 95%. Dagegen wurde bei den 55 Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1 Werten eine deutlich höhere Rate von Rezidiven gefunden, wovon eine hohe Anzahl bereits in den ersten 2-3 Jahren nach Primärtherapie auftrat.

Dies wird in der nachstehenden Kaplan-Meier-Kurve (**Abb. 2**) bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) dargestellt.

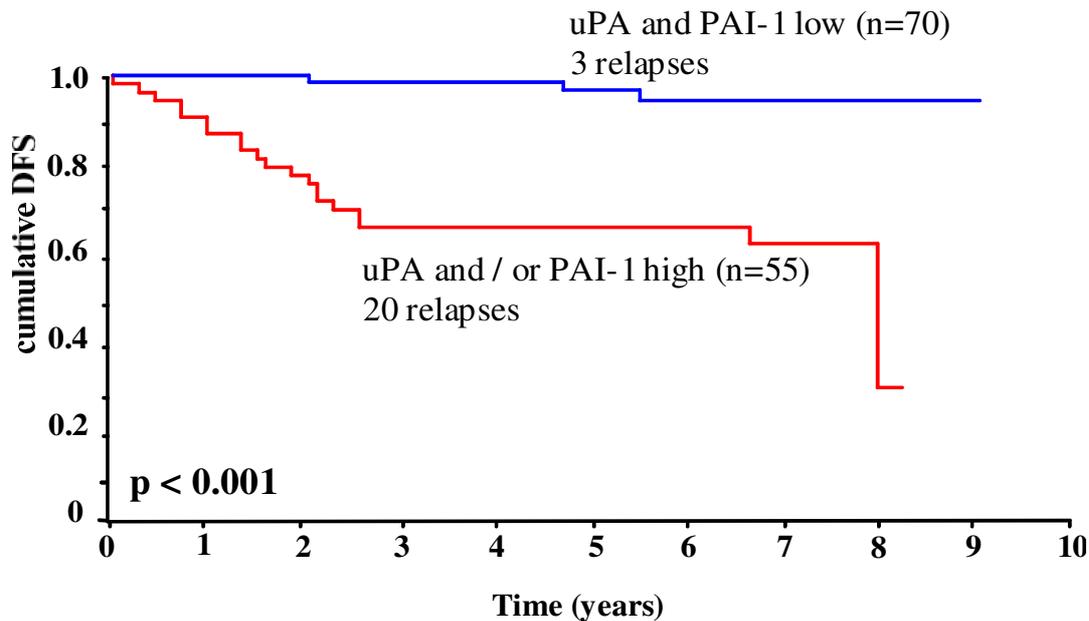
Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve bzgl. DFS in der Pilotstudie zur Bestimmung der Grenzwerte

Abbildung entnommen aus Referenz (Harbeck, et al., 1999)

In allen weiteren Studien wurden die hier ermittelten optimierten Grenzwerte von uPA/PAI-1 benutzt.

6.1.2 Nutzen von uPA/PAI-1 als prognostischer Marker

Prognostische Marker erlauben Aussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf unabhängig von der Behandlung (Mandrekar & Sargent, 2009), (Oldenhuis, Oosting, Gietema, & Vries, 2008). Prognostische Marker können jedoch auch therapeutisch relevant sein und Therapieentscheidungen beeinflussen, wenn sie die Identifizierung von Patientinnen mit einer guten Prognose ohne Therapie erlauben, so dass diesen Patientinnen die Therapie erspart werden kann (Simon, 2010).

Um als prognostischer Marker bezeichnet zu werden, muss der uPA/PAI-1-Test eine statistisch signifikante Unterscheidung von solchen Patientinnen zeigen, die einen guten oder schlechten Krankheitsverlauf haben (Hoch- und Niedrigrisiko, gemessen als krankheitsfreies Überleben – DFS). Die prognostische Vorhersage berücksichtigt dabei eine etwaige Behandlung der Patientin nicht, sie erlaubt Aussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf unabhängig von der Behandlung. Oftmals wird zur Bestimmung der prognostischen Vorhersagekraft ein Patientenkollektiv genommen, welches nur beobachtet wird, weil dies dem Spontanverlauf der Erkrankung am nächsten kommt und mögliche Therapien nicht das Ergebnis beeinflussen können. Ebenso sollte untersucht werden, ob uPA/PAI-1 allein oder in

Kombination mit anderen traditionellen klinischen Faktoren prognostische Aussagen erbringt, und ob uPA/PAI-1 unabhängig von anderen Faktoren ist.

Der uPA/PAI-1 Test ist in zahlreichen Studien mit mehr als 10.000 Patientinnen eingesetzt worden. In allen Studien wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Rezidivrisikos zwischen Patientinnen mit niedrigen und hohen Werten von uPA/PAI-1 gefunden. Der uPA/PAI-1 Test ist der erste und einzige diagnostische Test beim Mammakarzinom, der mit der höchsten Evidenzstufe LoE-1 von Fachgesellschaften in Deutschland (AGO, Deutsche Krebsgesellschaft) und den USA (ASCO) bewertet wurde. Dies geschah aufgrund der Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen Chemo N0 Studie (Jänicke, et al., 2001) (Harbeck, et al., 2009) und einer Metaanalyse von mehr als 8.000 Patientinnen (Look, et al., 2002). In der Chemo N0 Studie wurde zwar ein bestimmter Anteil der Patientinnen nicht der Randomisierung entsprechend behandelt, allerdings muss dazu gesagt werden, dass diese Studie durchgeführt wurde (Rekrutierung zwischen 1993 und 1998), ohne dass es bis dahin bei nodal-negativem Mammakarzinom eine klare Indikation zur adjuvanten Therapie gab. Aus diesem Grund ist es verständlich, dass viele Patientinnen eine Chemotherapie ablehnten. Die *As-Treated* Auswertung der Chemo N0 Studie zeigt aber eine klare und statistisch signifikante Differenzierung in Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 mit niedrigem Rezidivrisiko und Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1 mit hohem Rezidivrisiko.

Die Ergebnisse der Metaanalyse von mehr als 8.000 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom bestätigen eindrucksvoll, dass der uPA/PAI-1 Test einen signifikanten prognostischen Wert hat, und hohe Werte dieser Parameter mit einem schlechten krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert sind. Die uPA/PAI-1 Marker haben ein von anderen Faktoren unabhängiges prognostisches Gewicht (bestätigt durch multivariate Analyse) und ihre Wertigkeit ist signifikant höher als die der traditionellen Faktoren (Alter, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Differenzierungsgrad) (Look, et al., 2002).

Eine große Anzahl von weiteren unizentrischen und/oder retrospektiven Studien unterstreicht klar die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in einer hohen Anzahl von Patientinnen und Settings zum prognostischen Wert des uPA/PAI-1 Tests. Bei nodal-negativen Patientinnen kann der uPA/PAI-1 Test ca. die Hälfte der Patientinnen mit besonders günstiger Prognose (niedrige uPA und PAI-1 Werte) identifizieren, in denen die adjuvante Chemotherapie nicht indiziert ist (LoE-1a) und auf diese verzichtet werden kann (Jänicke, et al., 2001). Der beschriebene prognostische Marker hat damit auch einen klinischen Stellenwert.

6.1.2.1 Chemo N0 Studie

Die Chemo N0 Studie (Jänicke, et al., 2001) (Harbeck, et al., 2009) (Schmitt, et al., 2011) ist die erste prospektive Biomarker-basierte Therapie-Studie beim primären, nodal-negativen Mammakarzinom, die den Wert von uPA/PAI-1 zur Definition von Hoch- und Niedrigrisiko-Patientinnen untersuchte. Aufgrund des Designs und der Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen wurde durch diese Studie, zusammen mit der Metaanalyse von gepoolten klinischen Daten (Look, et al., 2002), der Nachweis der prognostischen Aussagekraft mit dem höchsten Evidenzniveau LoE-1a erreicht. Inzwischen wurden auch die 10 Jahres Follow Up Daten publiziert (Harbeck, et al., 2013, in press).

Insgesamt wurden 689 Patientinnen aus 13 Zentren in Deutschland und einem Zentrum in Slowenien zwischen Juni 1993 und Dezember 1998 in diese Studie eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 113 Monate (5–167 Monate). Die Tumorgöße betrug zwischen 0,5 cm und 5 cm.

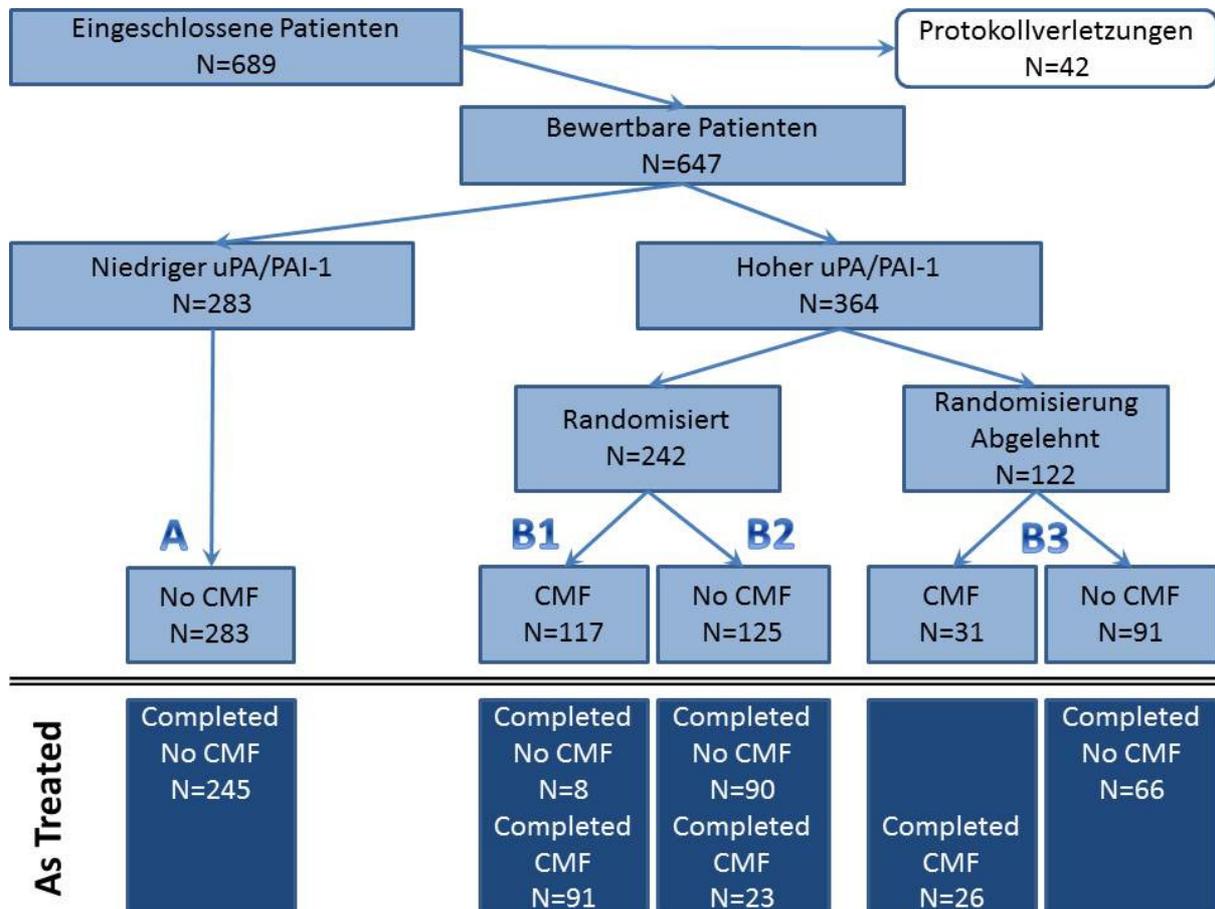
Die Studie war ursprünglich für 1000 Patientinnen geplant worden. Im Jahr 1998 wurden jedoch die offiziellen internationalen Therapieleitlinien (St. Gallen Konsens, 1998) für Brustkrebs geändert, wobei der breite Einsatz adjuvanter Therapie (Tamoxifen, Chemotherapie) auch für nodal-negative Patientinnen empfohlen wurde (Goldhirsch, Glick, Gelber, & Senn, 1998). Die Studienleiter der Chemo N0 Studie hielten es deshalb für nicht mehr ethisch vertretbar, einer Hochrisiko-Gruppe von Patientinnen (wie z.B. mit hohem uPA/PAI-1) jegliche adjuvante Therapie zu verweigern und nur zu beobachten (Prechtel, et al., 2000). In der Folge wurde die Rekrutierung von Patientinnen gestoppt, die Datenbank am 24. März 1998 geschlossen, und eine Interimsanalyse durchgeführt. Diese Interimsanalyse zeigte eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine statistisch signifikante Aussage der Chemo N0 Studie mit den damals eingeschlossenen Patientinnen.

So wurde beschlossen, die Studie nach 689 von 1000 Patientinnen zu beenden (Schmitt, et al., 2011). Die Ergebnisse dieser ersten Interimsanalyse (im März 1997 nach 4,5 Jahren Rekrutierung) unter Berücksichtigung der bis dahin eingeschlossenen Brustkrebs-Patientinnen (n=556 mit n=241 mit niedrigen uPA-PAI-1-Werten und n=315 mit hohen uPA-PAI-1-Werten; n=182/315 randomisiert zum CMF-Einsatz, mit n=88/182 CMF ja, n=94/182 CMF nein) wurden 2001 veröffentlicht (Jänicke, et al., 2001). Die endgültige statistische Analyse der Daten wurde 6,5 Jahre nach Beginn der Chemo N0 Studie (Data Lock 8. Januar 2001) durchgeführt (Schmitt, et al., 2011).

Von den hier insgesamt ausgewerteten 689 Patientinnen mussten allerdings 42 Patientinnen wegen signifikanter Abweichungen von der Analyse ausgeschlossen werden. Daher wurden 647 Patientinnen für diese zweite Zwischenanalyse berücksichtigt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben waren, betrug 52 Monate (3-78 Monate). Während dieser Follow-Up Zeit erlitten 90 Patientinnen ein Lokalrezidiv (13,9%).

Die Patientinnen wurden zuerst nach einem hohen und niedrigen uPA/PAI-1 Wert in Gruppe A (niedriger Wert) und Gruppe B (hoher Wert) eingeteilt. Alle Patientinnen in Gruppe A erhielten per Protokoll keine Chemotherapie. Patientinnen in Gruppe B (hoher uPA/PAI-1 Wert) wurden randomisiert und erhielten entweder eine CMF-basierte adjuvante Chemotherapie (Cyclophosphamid/Methotrexate/5-Fluorouracil; Gruppe B1) oder erhielten keinerlei adjuvante Therapie (Beobachtungsarm = Gruppe B2). Eine Anzahl der Patientinnen lehnte entweder die Randomisierung ab (Gruppe B3) bzw. lehnte die vorgesehene Therapiestrategie ab. Zur besseren Erläuterung der Zahlen in der statistischen Auswertung dient das unten aufgeführte Diagramm (**Abb. 3**).

Abb. 3: Flow-Chart Chemo N0 Studie



Wie aus dem Diagramm ersichtlich ist, beendeten 245 Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1-Werten und 164 Patientinnen (n=8, n=90, n=66) mit hohen uPA/PAI-1 Werten die Studie, ohne adjuvante Chemotherapie (oder jegliche andere adjuvante Therapie) erhalten zu haben. Diese Population (n = 409) dient als Grundlage für die *As Treated* Auswertung für eine Bewertung des prognostischen Wertes des uPA/PAI-1 Biomarkers.

Eine durchgeführte multivariate Analyse zeigte, dass die Biomarker uPA und PAI-1 einen starken und statistisch unabhängigen Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben DFS (Ha-

zard Ratio: 2,09, $p = 0,013$) und das Gesamtüberleben OS (Hazard Ratio: 3,19, $p = 0,011$) haben. Tumordifferenzierung (für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben), Alter (für das krankheitsfreie Überleben) und Tumorgröße (für das krankheitsfreie Überleben) wurden ebenso als statistisch unabhängige prognostische Faktoren bestätigt.

Das rückfallfreie Überleben von Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 lag nach 10 Jahren bei 87,1% im Vergleich zu 77% zu Patientinnen mit erhöhtem uPA/PAI-1 (HR: 1,87, $p = 0,012$ in der univariaten Analyse und HR: 1,84, $p = 0,016$ in der multivariaten Analyse); in der Niedrigrisikogruppe lebten zu diesem Zeitpunkt noch 88,9% der Patientinnen gegenüber 77,5% in der Hochrisikogruppe – und das ohne jegliche adjuvante Therapie (Harbeck, et al., 2009) (Schmitt, et al., 2011). Dieser statistisch signifikante Unterschied im Gesamtüberleben bestätigt den hohen prognostischen Wert des Biomarkers uPA/PAI-1 in unbehandelten nodal-negativen Patientinnen mit Brustkrebs in einer multizentrischen, prospektiven Studie.

6.1.2.2 Metaanalyse von gepoolten klinischen Daten (Pooled Analysis) (n=8377)

Um die Robustheit und Konsistenz der Einzelstudien zum prognostischen Wert der Marker uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom zu testen, führten die Mitglieder der EORTC Rezeptor und Biomarker-Gruppe eine Pooled Analysis von 8377 Patientinnen durch (Look, et al., 2002).

Bei einer **Pooled Analysis** werden nicht nur (wie bei einer üblichen Metaanalyse) bereits publizierte Ergebnisse statistisch analysiert, sondern **es werden die Originaldaten der einzelnen Studien zentral analysiert**. Hierbei profitiert die Pooled Analysis von konsistenten statistischen Klassifikationen und Kodierungen der Rohdaten und von einer sehr großen statistischen Macht (Power). Die Analyse umfasste Datensätze von 18 verschiedenen Zentren aus 9 europäischen Ländern mit insgesamt 8377 Brustkrebspatientinnen. Neben 11 publizierten Datenkollektiven umfasste die Analyse auch 7 noch nicht publizierte Kollektive. Damit wurde für den prognostischen Wert von uPA/PAI-1 eine systematische Überschätzung durch Selektion positiver Studien (sog. „Publikation-Bias“) weitestgehend ausgeschlossen.

Die Zusammensetzung des Kollektivs war insgesamt repräsentativ für das primäre Mammakarzinom. Die Primäroperationen der eingeschlossenen Patientinnen lagen im Zeitraum von September 1978 bis Dezember 1995. Drei Prozent der Patientinnen waren jünger als 35 Jahre alt; 40% waren prämenopausal; 44% hatten einen kleinen Tumor (pT1); 56% der Patientinnen waren nodal-negativ. Während der Nachbeobachtungsperiode (Median 79 Monate) erlitten 35% ein Rezidiv, 27% der Patientinnen verstarben.

Die Rohwerte von uPA und PAI-1 wurden aus frischem, nicht-fixierten Tumorgewebe durch ELISA – Assays bestimmt. Für uPA waren Rohwerte in 8175 Patientinnen verfügbar, für PAI-1 in 6682 Patientinnen. Bei der damaligen Bestimmung von uPA und PAI-1 waren unterschiedliche Produkte (Assays) verwendet worden. Hierbei konnte zwar in vorausgegangenen Qualitätsstudien (Sweep, et al., 1998) nachgewiesen werden, dass die Werte unterschiedlicher Assays hoch korreliert waren und grundsätzlich die gleichen biologischen Eigenschaften erfassen, formell waren die Assays jedoch unterschiedlich normiert.

Diese statistische Herausforderung konnte wie folgt überwunden werden: Durch eine Rangtransformation von uPA und von PAI-1 (Kodierung eines Fractional Ranks zwischen 0 und 1) konnten diese Werte auf eine gemeinsame Skala abgebildet werden. Diese rangtransformierten Faktoren wurden als stetige Variablen in den Cox-Analysen analysiert. Statistisch gesehen hat diese Prozedur den Vorteil, dass die Rangtransformation selbst gegenüber unterschiedlichen und eventuell innerhalb der Messbereiche variablen Skalierungen unempfindlich ist, solange die uPA und PAI-1 Werte aus unterschiedlichen Assays eine annähernd monotone Beziehung aufweisen. (Im Übrigen sind uPA und PAI-1 mit Tumorgroße und Lymphknotenstatus nicht korreliert, so dass selbst eventuelle Unterschiede der Kollektive in den Institutionen hinsichtlich der Verteilung des Krankheitsstadiums bei der Primäroperation keinen Einfluss auf die Bedeutung der rangtransformierten Variablen ausüben konnte.) Vereinfacht gesagt, bedeuten somit gleiche Ränge institutionsübergreifend gleiche Markerwerte hinsichtlich der zugrunde liegenden Tumorbilologie.

Die Entscheidung zur adjuvanten Therapie wurde aufgrund damals gültiger Richtlinien getroffen. Insbesondere wurden in keiner der Studien die Werte von uPA und PAI-1 für die klinische Entscheidung zur adjuvanten Therapie (Chemo- oder Hormontherapie) herangezogen. Diese Eigenschaft der Daten (d.h. Nichtnutzung von uPA & PAI-1 für die Therapieentscheidung) ist wichtig für die Interpretation der aus den Pooled Data gewonnenen Schätzungen von relativen Risiken (Hazard Ratios) hinsichtlich der prognostischen (und im Prinzip auch der prädiktiven) Aussagekraft von uPA/PAI-1.

Hauptzielsetzung war die Erfassung der **zusätzlichen prognostischen Aussagekraft** von uPA und PAI-1 (und von beiden Markern zusammen) hinsichtlich der Endpunkte Rezidivfreies Überleben (DFS) und Gesamtüberleben (OS) nach Berücksichtigung aller etablierten klinischen Faktoren (Alter, Menopausenstatus, Lymphknotenbefall, Tumorstadium, histologische Differenzierung und Steroid-Hormonrezeptor-Status). Dazu wurde zunächst ein sogenanntes „Basismodell“ unter Berücksichtigung der etablierten klinischen Faktoren und der Therapien geschätzt. Die Analysen wurden geschichtet nach Institution durchgeführt, um eventuelle populationsspezifische Effekte zu berücksichtigen. In einem zweiten Schritt wurden dann Hazard Ratios auch mit uPA, mit PAI-1, und mit deren Kombination bestimmt. Mit dieser statistischen Prozedur konnte der Mehrwert von uPA und PAI-1 auch unter Berücksichtigung möglicher Korrelationen zwischen uPA / PAI-1 und den übrigen klinischen Faktoren konservativ bestimmt werden.

Analysen wurden im Gesamtkollektiv, in den Nodal-Subgruppen und in Gruppen mit und ohne adjuvanter Therapie durchgeführt. PAI-1 und uPA hatten in allen Analysen und in allen Subgruppen einen erheblichen und signifikanten unabhängigen prognostischen Wert.

Ergebnisse in nodal-negativen Patientinnen. Um den prognostischen Wert von uPA und PAI-1 auf DFS und OS zu analysieren, wurden von den insgesamt 4.676 nodal-negativen Patientinnen nur die 3.483 eingeschlossen, für die beide Werte uPA und PAI-1 zur Verfügung standen. Für die prognostisch interessante Gruppe der nodal-negativen Patientinnen wies uPA eine Hazard Ratio HR=2.37 (1.78 - 3.16) auf, PAI-1 hatte HR=1.90 (1.45 - 2.49), wobei die beiden Faktoren unabhängig zum Modell beitrugen.

Anmerkung: Hierbei stellt die angegebene Hazard-Ratio den Vergleich zwischen höchsten und niedrigsten Rang dar. Der Risikovergleich zwischen anderen Quantilen lässt sich leicht daraus herleiten (Beispiel: für den Vergleich 75. versus 25. Quantil beträgt das entsprechende relative Risiko etwa 1.54 für uPA und 1.38 für PAI-1).

Darüber hinaus führte die Kombination beider Parameter zu einem deutlich besseren statistischen Fit ($\chi^2 = 116,8$) als die Verwendung jedes einzelnen Parameters allein ($\chi^2 = 94,8$ für uPA, $\chi^2 = 83,1$ für PAI-1).

Für das Gesamtüberleben OS wurde für jede Patientin mit vorhandenen Werten ein prognostischer Index unter Berücksichtigung des Modells für uPA /PAI-1 berechnet. Das OS wurde für nodal-negative Patientinnen als Kaplan-Meier-Kurve in 20%-Quantilen des Indexes dargestellt (untenstehende Graphik, **Abb. 4.**).

Abb. 4: Prognostischer Index des OS bei nodal-negativen Patientinnen bei Look et al. 2002

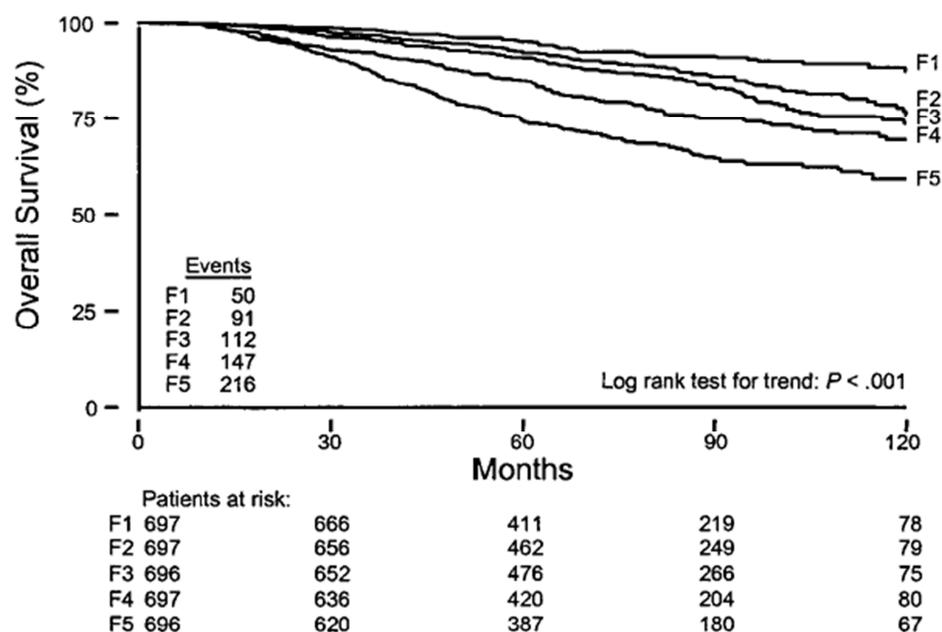


Abbildung entnommen aus Referenz (Look, et al., 2002)

Von den 4.676 nodal-negativen Patientinnen in den gepoolten Daten erhielten 3362 (72%) keine systemische adjuvante Therapie. In der Analyse, bei der nur diese nodal-negativen Patientinnen berücksichtigt wurden, ergaben sich sehr ähnliche Hazard Ratios (2.34 für uPA, 1.86 für PAI-1).

Ergebnisse im Gesamtkollektiv. Eine ähnlich qualitativ und quantitativ starke prognostische Bedeutung von uPA mit PAI-1 zeigte sich im Gesamtkollektiv. Im Gesamtkollektiv wurde analog für jede Patientin mit vorhandenen Werten ein prognostischer Index hinsichtlich OS unter Berücksichtigung des OS-Modells für uPA / PAI-1 berechnet und ebenfalls als Kaplan-Meier-Kurve in 20%-Quantilen des Indexes dargestellt (untenstehende Graphik, **Abb. 5**).

Abb. 5: Prognostischer Index des OS im Gesamtkollektiv der Meta-Analyse bei Look et al. 2002

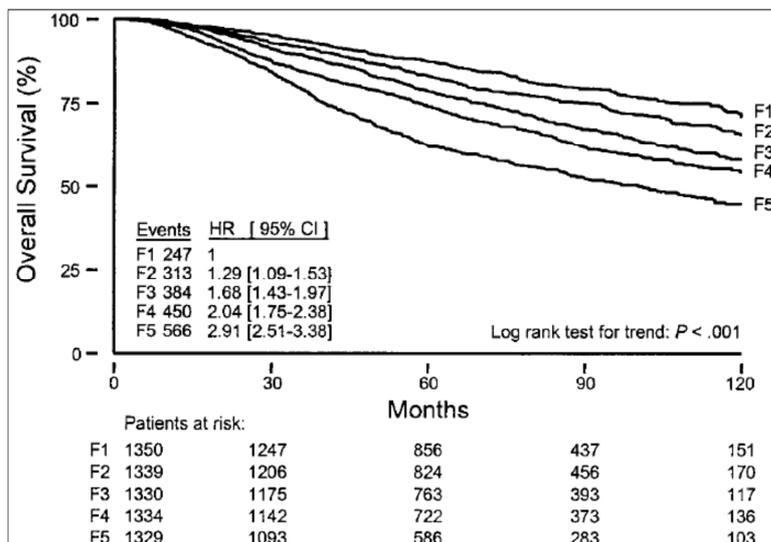


Abbildung entnommen aus Referenz (Look, et al., 2002)

Die Ergebnisse dieser Pooled Analysis der Originaldaten von mehr als 8000 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zeigen eindeutig, dass uPA und PAI-1 jeweils getrennt und erst recht in der Kombination über alle etablierten klinischen Faktoren hinaus einen signifikanten und deutlichen prognostischen Wert in allen Untergruppen haben. **Höhere Werte dieser Parameter markieren ein kürzeres Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben.**

Diese Ergebnisse sind (nach Abbildung der formal unterschiedlichen Assays auf eine gemeinsame biologisch vergleichbare Skala) quantitativ selbstkonsistent (genauso in bisher nichtveröffentlichten Datenkollektiven) und außerordentlich robust. Die Ergebnisse der Pooled Analysis trugen zur Einstufung als Level I Evidence (LoE-1a) für uPA/PAI-1 als prognostischen Marker bei.

6.1.2.3 Andere Studien mit Aussagen über den prognostischen Wert von uPA/PAI-1

In einer **prospektiven Studie von Dazzi et al. (2003)** wurden 81 Patientinnen untersucht, bei denen ein primäres Mammakarzinom operativ entfernt worden war (Dazzi, et al., 2003). Traditionelle prognostische Faktoren, wie Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Hormon-Rezeptor-Status und Tumordifferenzierung wurden mit den uPA/PAI-1 Werten auf den prognostischen Wert in diesem Kollektiv verglichen. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde nach den damals gültigen St. Gallen Kriterien gestellt.

Die Studie fand einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem uPA/PAI-1 Wert und einem guten krankheitsfreien Überleben DFS ($p = 0,008$). Siehe auch die Kaplan-Meier-Kurven für das krankheitsfreie Überleben DFS für Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 (geschlossene Linie) und hohen uPA/PAI-1 Werten (gestrichelte Linie) (siehe **Abb. 6**).

Abb. 6: Kaplan-Meier-Kurven des DFS für uPA/PAI-1-Hoch- und Niedrigrisikogruppe aus Dazzi et al. 2003

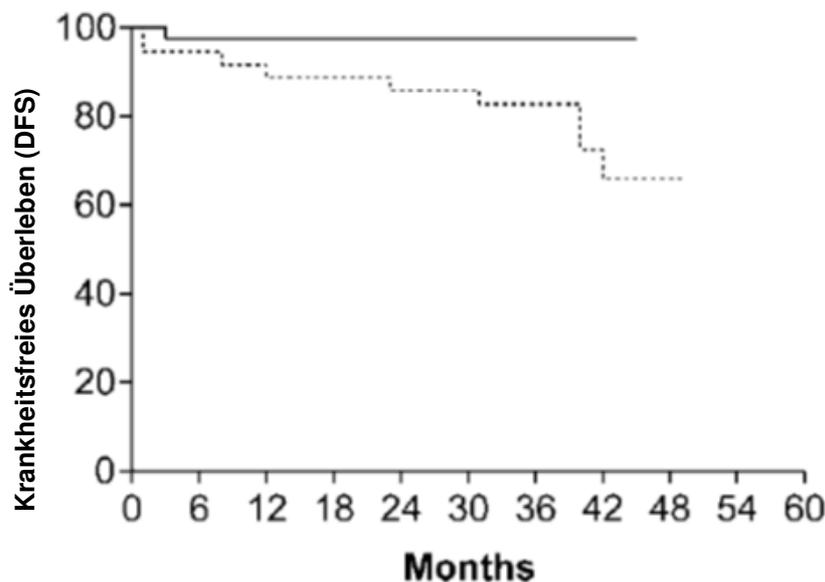


Abbildung entnommen aus Referenz (Dazzi, et al., 2003)

In einer **retrospektiven Studie (Foekens et al., 2000)** wurden 2780 Patientinnen mit primär invasivem Brustkrebs untersucht (Foekens, et al., 2000). Die mediane Beobachtungszeit der überlebenden Patientinnen war 88 Monate. Keine der 1405 nodal-negativen Patientinnen erhielt eine adjuvante Chemotherapie. Die Werte für uPA und PAI-1 wurden in multivariaten Analysen mit dem krankheitsfreiem Überleben (DFS) und dem Gesamtüberleben (OS) als abhängige Variablen untersucht.

Verglichen mit Tumoren mit einem niedrigen uPA/PAI-1-Wert zeigten die Patientinnen mit mittleren und hohen uPA/PAI-1-Werten ein signifikant verringertes krankheitsfreies Überleben DFS (hoher uPA: HR 1,69, 95%CI 1,39 -2,05; hoher PAI-1: HR 2,17, 95%CI 1,74 -2,70). Diese Werte sind auch aus den Kaplan-Meier-Kurven für das krankheitsfreie Überleben DFS für Patientinnen mit niedrigem (L), mittlerem (I) und hohem (H) uPA Werten in **Abb. 7** ersichtlich.

Abb. 7: Kaplan-Meier-Kurven des DFS für uPA/PAI-1-Hoch-, Mittel- und Niedrigrisikogruppe aus Foekens et al. 2000

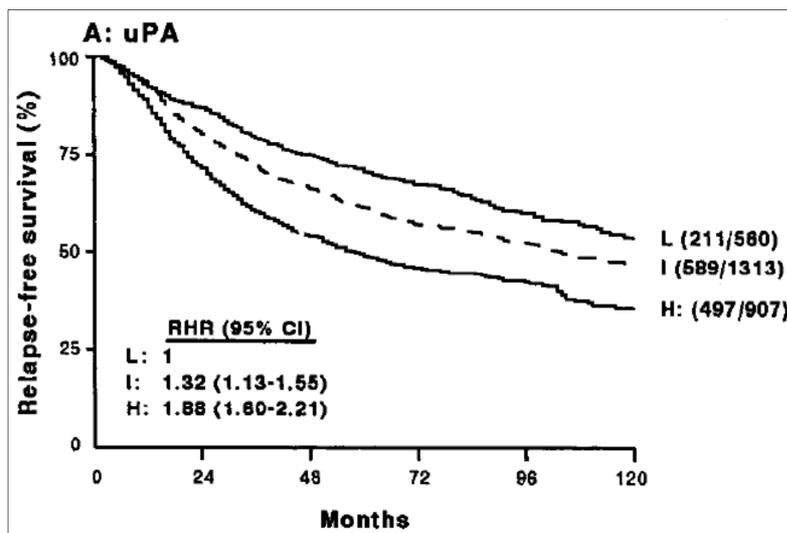


Abbildung entnommen aus Referenz (Foekens, et al., 2000)

In einer **prospektiven Studie (Harbeck et al. 1999)** wurden in einem einzelnen Zentrum 125 Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom untersucht (Harbeck, et al., 1999). Im Speziellen wurden traditionelle prognostische Faktoren wie TumorgroÙe, Hormon-Rezeptor-Status, Tumordifferenzierung und tumorbiologische Faktoren wie uPA, PAI-1, Cathepsin D, S-Phase, Ki-67, p53, HER2 untersucht. Diese Parameter wurden dann mit dem krankheitsfreien Überleben (DFS) und dem Gesamtüberleben (OS) über eine Beobachtungszeit von 72 Monaten korreliert.

Bezüglich der uPA/PAI-1 Werte gehörten 56% (n=70, niedriger uPA/PAI-1 Wert) aller Patientinnen zu einer niedrigen Risikogruppe, wobei in dieser Gruppe nur 3 Rezidive (4,3%) beobachtet wurden. Unter den restlichen 55 Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1 wurden dagegen 20 Rezidive (36,4%) gefunden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.001$). Siehe auch die Kaplan-Meier-Kurven in **Abb. 8**, die dieses noch einmal graphisch darstellen.

Abb. 8: DFS für uPA/PAI-1-Hoch- und Niedrigrisikogruppe aus Harbeck et al. 1999

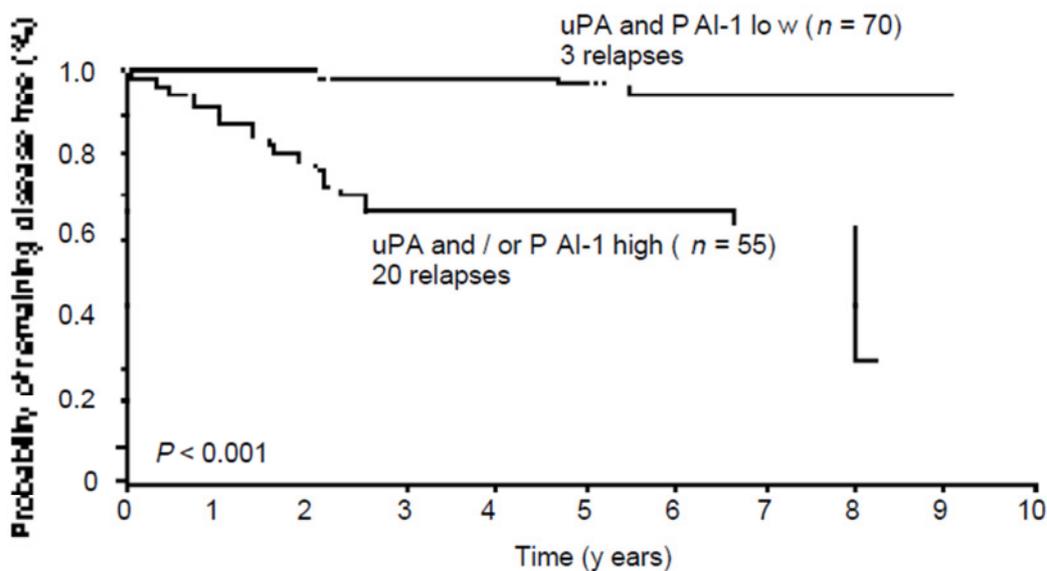


Abbildung entnommen aus Referenz (Harbeck, et al., 1999)

In der Studie von **Harbeck et al. (2002)** wurde die klinische Relevanz der Kombination beider Faktoren uPA und PAI-1 (in beiden Faktoren niedrige oder hohe Werte) in einer Kohorte von 761 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom untersucht (Harbeck, Kates, & Schmitt, 2002). Um die Frage der prognostischen Aussage durch die Kombination von uPA und PAI-1 zu beantworten, konzentrierte sich die Studie auf nodal-negative Patientinnen ohne adjuvante systemische Therapie, weil sich in diesem Kollektiv der natürliche Verlauf der Erkrankung am besten darstellen lässt.

Niedrige uPA-PAI-1-Werte (n=171, 13 Ereignisse) identifizieren Patientinnen mit geringem Risiko (gemessen bezüglich krankheitsfreiem Überleben DFS) deutlich besser als alle anderen Kombinationen (uPA hoch, PAI-1 niedrig: n=40, 12 Ereignisse; uPA niedrig, PAI-1 hoch: n=23, 6 Ereignisse; uPA/PAI-1 hoch: n=35, 13 Ereignisse). Bei Patientinnen, die keinerlei adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, erlaubt die Kombination der uPA/PAI-1-Werte eine Unterscheidung zwischen Patientinnen mit niedrigem Risiko und solche mit hohem Risiko für ein Rezidiv (DFS; $p < .001$; HR: 4,6, 95%CI: 2,6-8,3). Für das Gesamtüberleben (OS) bei Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie zeigt die genannte Kombination von uPA/PAI-1 eine ebensolche signifikante prognostische Bedeutung ($p < .0001$; HR: 3,8, 95%CI: 2,1-7,2). Siehe auch die Kaplan-Meier-Kurven in der nachstehenden **Abb. 9**, die dieses noch einmal graphisch darstellen. Die Studie hat gezeigt, dass die Kombination von uPA und PAI-1 solche Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko besser charakterisiert als jeder einzelne Faktor allein.

Abb. 9: DFS für uPA/PAI-1-Hoch- und Niedrigrisikogruppe aus Harbeck et al. 2002

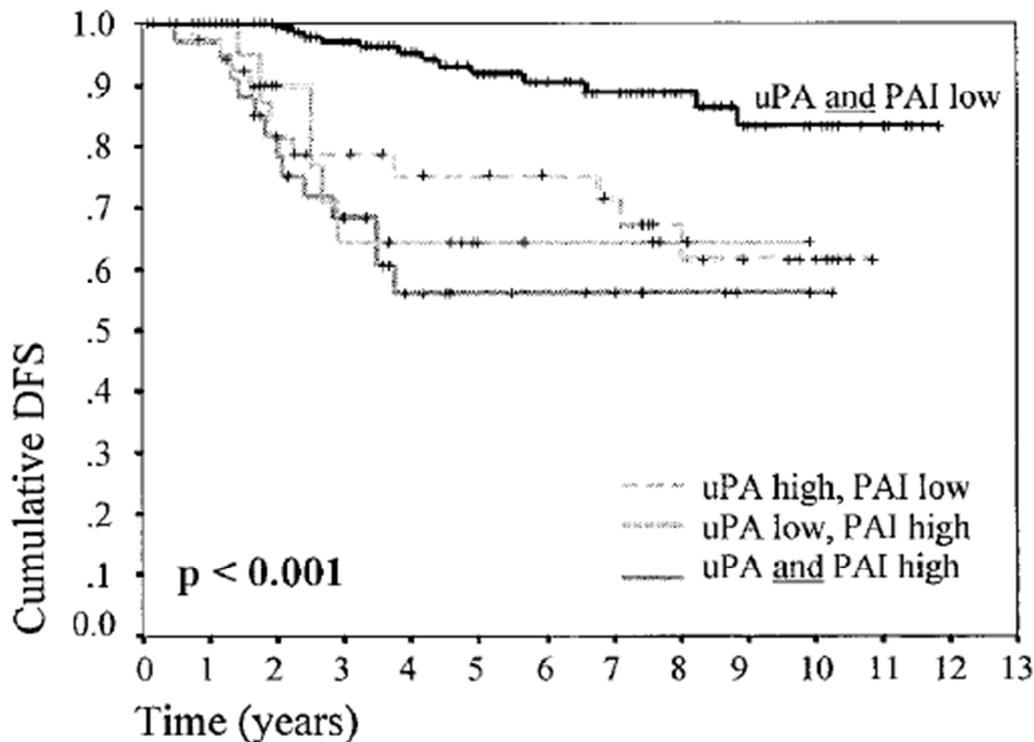


Abbildung entnommen aus (Harbeck, Kates, & Schmitt, 2002)

In einer Studie von **Zemzoum et al. (2003)** wurde der unterschiedliche prognostische Wert von uPA/PAI-1 und HER2 in 118 Brustkrebs-Patientinnen aus zwei deutschen Zentren untersucht (Zemzoum, et al., 2003). Die Werte von uPA/PAI-1 und HER2 wurden prospektiv in nodal-negativen Brustkrebs-Patientinnen ohne adjuvante systemische Therapie mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren (Median 126 Monate, 22-176 Monate) gesammelt.

In einer multivariaten Analyse aller Prognosefaktoren wurde der uPA/PAI-1-Wert als einziger unabhängiger prognostischer Faktor für das krankheitsfreie Überleben (DFS, $p < 0,001$; HR: 8,3; 95%CI: 3,4-20,4) identifiziert. Obwohl HER2 diesen statistischen Effekt beim DFS nicht erreichen konnte, wurde ein signifikanter prognostischer Wert für das Gesamtüberleben (OS) sowohl für die uPA/PAI-1 als auch für die HER2-Werte gefunden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein hoher uPA/PAI-1 Wert bei nodal-negativem primärem Mammakarzinom zuverlässig auf einen aggressiven Verlauf der Erkrankung hinweist und dies unabhängig vom HER2-Status.

Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurven der uPA/PAI-1 Hoch- und Niedrig-Populationen in Bezug auf das DFS aus Zemzoum et al. 2003

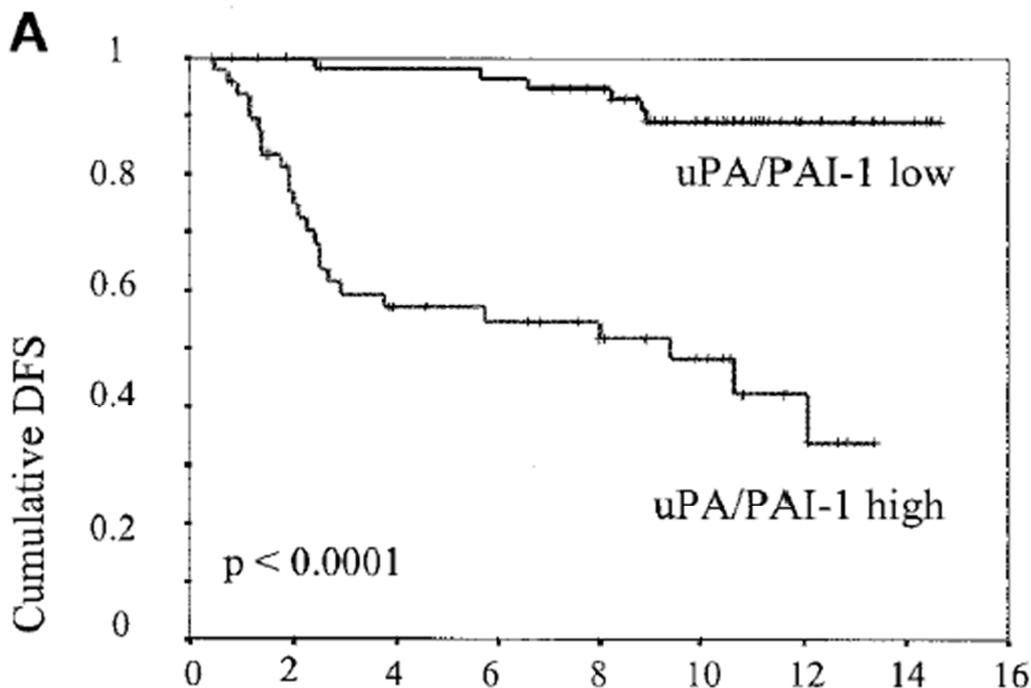


Abbildung entnommen aus Referenz (Zemzoum, et al., 2003)

6.1.3 Nutzen von uPA/PAI-1 als prädiktiver Marker

Prädiktive Marker erlauben Aussagen über den voraussichtlichen Behandlungserfolg und erleichtern damit die Auswahl der individuell besten Therapie (Oldenhuis, Oosting, Gietema, & Vries, 2008), (Mandrekar & Sargent, 2009), (Simon, 2010).

Grundsätzlich ergibt sich die Bewertung des Nutzens eines prädiktiven Markers aus der Gegenüberstellung der klinischen Entscheidungsprozesse und der weiteren Verläufe, mit Nutzung und ohne Nutzung des entsprechenden Markers. Der klinische Nutzen eines prädiktiven Markers ist insbesondere dann gegeben, wenn durch ihn eine Therapieentscheidung zum Wohl der Patientinnen beeinflusst werden kann.

1. Ohne uPA/PAI-1: Offene Indikation bei N0 Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, HR positiv, HER2 negativ, G2, älter 35 Jahre)

Im konkreten Fall werden ohne den Marker uPA/PAI-1 klinische Entscheidungen unter Verwendung der noch vorhandenen „traditionellen“ klinischen Faktoren getroffen. Allerdings gibt es in Deutschland wie oben aufgeführt keine einheitliche Indikation für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, HR positiv, HER2 negativ, G2, älter 35 Jahre) aufgrund der klassischen klinischen Kriterien nach St. Gallen 2007 (Goldhirsch, et al., 2007). Bei offener Indikation kann die Therapieentscheidung im klinischen Alltag in Gemeinschaft von Behandelndem Arzt und der Patientin für oder gegen Chemotherapie fallen.

- a) Übertherapierte Patientinnen ohne uPA/PAI-1: Ohne den prädiktiven Marker uPA/PAI-1 werden manche betroffene Patientinnen eine Chemotherapie erhalten, obwohl sie auch ohne adjuvante Chemotherapie eine sehr gute Prognose haben und daher von der Therapie nicht profitieren können oder sogar einen Überlebensnachteil davon tragen, da u. a. die Kardiotoxizität von Chemotherapien, insbesondere von Anthrazyklinen, ein ungelöstes Problem darstellt (Doyle, Neugut, Jacobson, Grann, & Hershman, 2005). Eine obere Grenze für die durch Kardiotoxizität verlorenen Lebensjahre von chemotherapierten Brustkrebspatientinnen ist noch nicht durch evidenzbasierte Studien etabliert. D.h., in Patientinnen mit einer minimalen *Verringerung* des Rezidivrisikos mit Chemotherapie könnte die durch Chemotherapie verursachte Erhöhung des Überlebensrisikos aufgrund von Herzerkrankungen sogar überwiegen.
- b) Untertherapierte Patientinnen ohne uPA/PAI-1: Ohne den prädiktiven Marker uPA/PAI-1 werden aber auch manche betroffene Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten, obwohl sie davon profitiert hätten. Das sind diejenigen, die als Hochrisikopatientinnen durch den Test identifiziert würden.

2. Mit uPA/PAI-1: Indikation N0 Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (HR positiv, HER2 negativ, G2, älter 35 Jahre) hängt von Risikogruppe ab

Im konkreten Fall kann mit dem uPA/PAI-1-Test eine Indikation für eine nodal-negative Patientin mit intermediärem Rezidivrisiko (N0, HR positiv, HER2 negativ, G2, älter 35 Jahre) eindeutig getroffen werden.

In der Gruppe a), die ohne Test eine Chemotherapie erhalten hätten, kommt es bei niedrigem Risiko mit dem Test zu einem Verzicht auf die Chemotherapie. Hierdurch werden die Folgen der Toxizität der Chemotherapie vermieden. Der uPA/PAI-1-Test hat damit einen Einfluss auf die Therapieentscheidung und einen klinischen Stellenwert.

In der Gruppe b), die ohne Test auf eine Chemotherapie verzichtet hätten, kommt es bei hohem Risiko zu einer Chemotherapie mit einem deutlichen Überlebensvorteil.

Eine konservative Quantifizierung des Nutzens als prädiktiver Marker mittels Hazard Ratio lässt sich aus der Chemo N0 Studie (Jänicke, et al., 2001) (Hazard Ratio = 0,42) oder (bezogen auf die Gruppe mit weniger als 4 befallenen Lymphknoten) fast identisch in der Publikation in Cancer Research (Harbeck N. , et al., 2002a) (Hazard Ratio = 0,43) herleiten. Hierbei ist die konservative Eigenschaft der Schätzung zu betonen, die in beiden Studien verwendeten Chemotherapien nicht mehr den aktuellen medizinischen Standard darstellen; vielmehr sind neuere Anthracyclin- oder Taxan-enthaltende Therapien bekanntermaßen noch wirksamer und weisen in dieser Hochrisiko-Gruppe einen mindestens so großen oder noch größeren Überlebensvorteil auf (Borstnar, Sadikov, Mozina, & Cufer, 2010). Derzeit laufen mehrere Studien, u.a. die NNBC-3 Studie, die diese Daten noch untermauern dürften.

Die Evidenzstufe LoE-2 für uPA/PAI-1 als prädiktiver Marker beim nodal-negativen Mammakarzinom wurde durch die Erkenntnisse der prospektiven Chemo N0 Studie (Jänicke, et al., 2001), als auch einer Studie mit Daten aus zwei führenden Zentren in 3.424 Patientinnen (Harbeck N. , et al., 2002a) erreicht. Beide Studien haben reproduzierbar einen klaren und statistisch signifikanten prädiktiven Wert des uPA/PAI-1-Tests gezeigt. Ergebnisse aus der Chemo N0 Studie belegen auch, dass Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1-Werten (Niedrigrisikogruppe) auch ohne jegliche adjuvante Therapie ein sehr geringes Rezidivrisiko tragen und damit eine so gute Prognose haben, dass die Frage eines Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie in dieser Gruppe nicht klinisch relevant ist.

In allen Studien wurde das gleiche Ergebnis gezeigt,

- 1) dass hohe Konzentrationen von uPA/PAI-1 im Primärtumor mit einem erhöhten Rezidiv- und Metastasierungsrisiko und einem kürzeren krankheitsfreien Überleben einhergehen und diese Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren.
- 2) dass niedrige Konzentrationen von uPA/PAI-1 im Primärtumor Patientinnen mit einer guten Prognose und sehr geringem Rezidivrisiko (<10%, ohne jegliche adjuvante Therapie) identifizieren, bei denen wahrscheinlich auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.

Die vorliegenden Daten belegen übereinstimmend, dass

- Brustkrebspatientinnen mit einem hohen uPA/PAI-1-Wert einen signifikant höheren Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie als Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 haben.
- Darüber hinaus gibt es genügende Informationen aus den vorliegenden Studien, die eine klare Aussage zum prädiktiven Wert von uPA/PAI-1 bei Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1 Werten machen. Bei diesen Patientinnen wurde ohne jegliche adjuvante Therapie in der Chemo N0 Studie eine 3-Jahres-Rezidivrate von 6,7% (95% CI: 2.5 - 10.8) (Jänicke, et al., 2001) und bei der Metaanalyse in mehr als 8.000 Patientinnen wurde eine 10-Jahres-Rezidivrate von 8% (Look, et al., 2002) gesehen. Bei einem solch geringen Rezidivrisiko ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine adjuvante Chemotherapie mehr als einen minimalen Nutzen zeigen kann bzw. dass mit großer Wahrscheinlichkeit kein Überlebensvorteil nachweisbar sein wird.
- Zusätzlich waren in die Studie von Harbeck et al. (2002) Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1 Werten eingeschlossen worden, von denen einige eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Harbeck N. , et al., 2002a). In dieser Gruppe hat die adjuvante Chemotherapie den Patientinnen keinen signifikanten Vorteil gegenüber nicht-behandelten Patientinnen verschafft (95%CI 0,60-1,22). Deshalb muss geschlussfolgert werden, dass nodal-negative Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1-Werten, insbesondere bei nach traditionellen Kriterien unklarem Rezidivrisiko, eine adjuvante Chemotherapie erspart werden kann.

6.1.3.1 Chemo N0 Studie

Das Studiendesign und das untersuchte Patientenkollektiv sind ausführlich in **Abschnitt 6.1.2.1** beschrieben worden.

Für die Untersuchung des prädiktiven Wertes von uPA/PAI-1 werden hier die 364 im Hochrisiko eingestuftten Patientinnen analysiert, wobei von dieser Gruppe in der *As Treated* (AT) Population 140 eine CMF-Therapie komplettiert hatten und 164 nur beobachtet wurden (Jänicke, et al., 2001), (Schmitt, et al., 2011), (Harbeck, et al., 2009). In dieser Gruppe von Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und erhöhten uPA und / oder PAI-1 Werten konnte ein signifikanter und klinisch relevanter Nutzen einer adjuvanten CMF Chemotherapie nachwiesen werden.

Dieser Nutzen ist auch in der *Per Protocol* Analyse der Hochrisikogruppe nachweisbar. Sie beschränkt sich auf diejenigen Patientinnen der AT-Population (Gruppen B1 und B2, s. **Abb. 3**), welche die im Rahmen der Randomisierung zugeordnete Therapie erhalten und komplettiert hatten. In dieser Hochrisiko-Gruppe beobachtet man eine erhebliche Reduktion des Rezidivrisikos durch die adjuvante Chemotherapie (Diagramm **A** in **Abb. 11**: Hazard Ratio: 0,42; 95% CI: 0,20-0,87, $p = 0,019$) (Schmitt, et al., 2011). Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Analyse in der *Intent To Treat* (ITT)-Population, die alle randomisierten Patientinnen einschließt, unabhängig davon, ob und welche Therapie die Patientinnen erhalten hatten (Diagramm **B** in **Abb. 11**, Hazard Ratio: 0,63; 95% CI: 0,33 bis 1,2, $p = 0,154$) (Schmitt, et al., 2011).

Abb. 11: Reduktion des Rezidivrisikos in der uPA/PAI-1-Hochrisikogruppe durch Chemotherapie

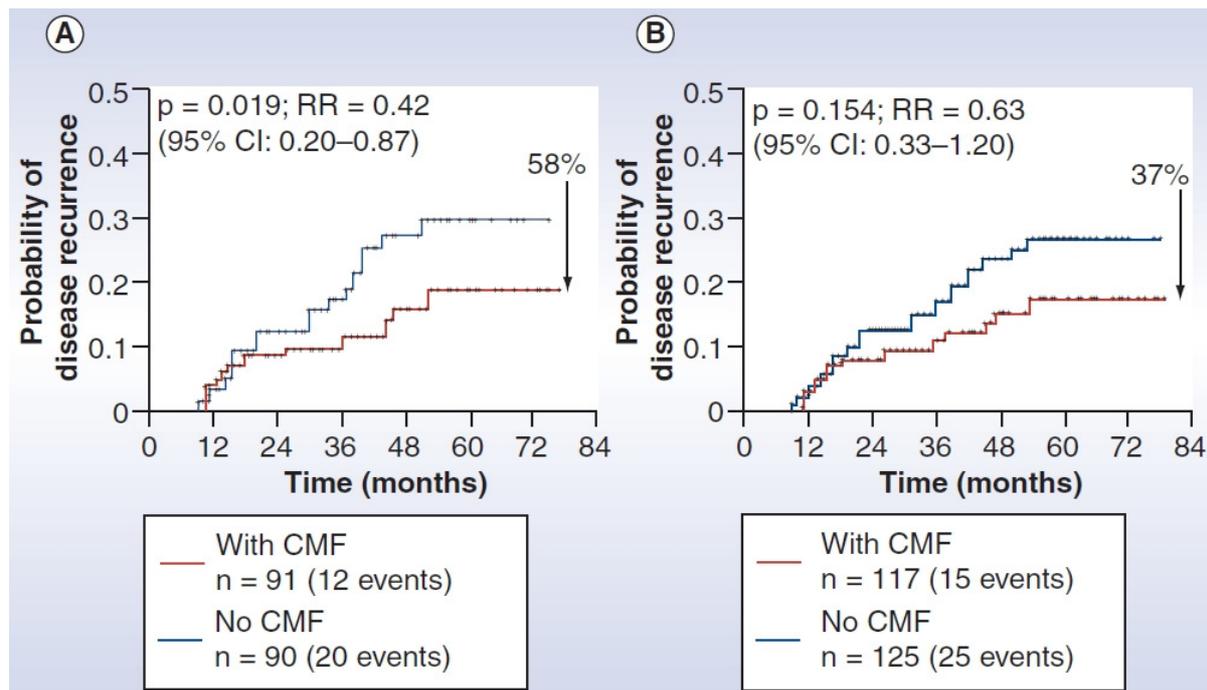


Diagramm entnommen aus Referenz (Schmitt, et al., 2011)

Da zum Zeitpunkt der Studie die Wertigkeit der adjuvanten Chemotherapie vor allem bei nodal-negativen Patientinnen (untersuchtes Patientenkollektiv) noch nicht nachgewiesen war, wählten eine große Anzahl der Studienteilnehmer trotz Randomisierung eine andere Therapie oder lehnten eine Therapie ganz ab (siehe dazu auch detaillierte Beschreibung des Studiendesigns in Abschnitt 6.1.2.1). Deshalb wird in dieser Studie der wahre Therapieeffekt in der ITT-Analyse eher unterschätzt. Die ITT-Analyse garantiert allerdings die Strukturgleichheit, da alle randomisierten Patientinnen berücksichtigt werden. Die *As Treated* Analyse wertet die Patientinnen danach aus, welche Therapie die Patientinnen tatsächlich erhalten hatten.

Damit konnte gezeigt werden, dass nodal-negative Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1 Werten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, mit einem signifikant besseren krankheitsfreien Überleben profitieren. Das bestätigt den Nutzen des uPA/PAI-1-Tests in der Hochrisiko-Population. **Das Rezidivrisiko von Hochrisiko-Patientinnen, die durch einen hohen uPA/PAI-1 Wert charakterisiert wurden, konnte durch eine adjuvante Chemotherapie um rund die Hälfte gesenkt werden.** Da diese Ergebnisse mit dem heute kaum noch verwendeten CMF-Schema erreicht wurden, könnten sie mit modernen, effektiveren Chemotherapien möglicherweise noch verbessert werden. Zum Beginn der Chemo N0 Studie im 1993 war eine CMF-basierte Chemotherapie noch eine adäquate Therapie. Heutige Therapieempfehlungen würden an Stelle von Methotrexat andere Anthrazykline, wie z.B. Epirubicin oder Doxorubicin, und auch Taxane (z.B. Docetaxel) verwenden. Die größere Wirksamkeit dieser Therapien lässt einen noch größeren Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen einer unbehandelten und einer behandelten Patientin in der Hochrisikogruppe vermuten. Die Ergebnisse der Chemo N0 Studie sind als Erfolg zu bewerten und liefern eine konservative Schätzung des potentiellen Erfolgs.

Die Ergebnisse der Chemo-N0-Ergebnisse sind nicht nur statistisch signifikant, sondern vor allem bei der Gruppe der nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko klinisch relevant.

6.1.3.2 Retrospektive Analyse bezüglich des prädiktiven Wertes (n=3424)

Nachdem der *prognostische* Wert von uPA und PAI-1 als einzelne Faktoren und auch die Aussagekraft der Kombination uPA/PAI-1 gegenüber uPA oder PAI-1 alleine bereits etabliert worden waren -- wurde im Jahre 2002 mittels Interaktionsanalyse die *prädiktive* Bedeutung von uPA/PAI-1 hinsichtlich der Wirksamkeit einer adjuvanter Chemotherapie gezeigt.

Die Analyse mit insgesamt 3424 primären Brustkrebs-Patientinnen aus zwei verschiedenen Zentren wurde in *Cancer Research* veröffentlicht (Harbeck N. , et al., 2002a). Sie zeigte zum ersten Mal eine signifikant erhöhte Wirksamkeit adjuvanter systemischer Chemotherapie in

Patientinnen mit erhöhten Werten von uPA und / oder PAI-1 (d.h., „uPA/PAI-1 hoch“) gegenüber Patientinnen mit niedrigen Werten von uPA und PAI-1 (d.h., „uPA/PAI-1 niedrig“). Das primäre Mammakarzinom der Patientinnen wurde im Zeitraum zwischen 1987 und 1999 operiert. Das mediane Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der primären Operation betrug 56 Jahre (22-94 Jahre). Während der Nachbeobachtungszeit erlitten 1319 (39%) der Patientinnen ein Rezidiv, 1200 (35%) verstarben.

Wegen der Bedeutung der Therapiegruppen für die Interpretation der Analyse haben wir in **Tab. 2** den in der Originalarbeit angegebenen Zusammenhang der Therapien mit den jeweiligen uPA/PAI-1-Werten zusammengefasst.

Tab. 2: Übersicht der quantitativen und qualitativen Zusammenhänge von Therapie und uPA/PAI-1-Werten in Harbeck et al. 2002a

		uPA/PAI-1 niedrig	uPA/PAI-1 hoch
Chemotherapie	nein	1454	1237
	ja	386	344
Hormontherapie	nein	1604	1362
	ja	237	221

Obwohl es sich hierbei formell um nicht randomisierte Studien handelt, ist für die Interpretation der prädiktiven Analyse ausschlaggebend, dass die Entscheidung für eine adjuvante Therapie auf der Basis der damals lokal gültigen Konsensus-Empfehlungen – d.h. nicht auf der Basis von uPA / PAI-1 – getroffen wurde. Insbesondere ist für die Interaktionsanalyse von erheblicher Bedeutung, dass sowohl **eine mit Chemotherapie behandelte Niedrigrisikogruppe (uPA/PAI-1 niedrig)** als auch **eine ohne Chemotherapie behandelte Hochrisikogruppe (uPA/PAI-1 hoch) vorhanden sind**.

Um die prädiktive Bedeutung von Faktoren zu untersuchen ist es vorteilhaft, neben den Prognosefaktoren (wie Lymphknotenstatus, Tumorgröße, usw., sowie uPA/PAI-1 selbst) und den Therapien (Chemotherapie, Hormontherapie, usw.) auch sogenannte *prädiktive Interaktionen* im Rahmen einer multivariaten Überlebensanalyse zu kodieren und zu untersuchen. Für die prädiktive Bedeutung von uPA/PAI-1 bedeutet dies, neben den einzelnen Faktoren (auch „Haupteffekte“ genannt) auch Produkte [Chemotherapie x uPA/PAI-1] bzw. [Hormontherapie x uPA/PAI-1] als Faktoren zu untersuchen.

Nach einem medianen Follow-Up von 83 Monaten hatten hohe uPA/PAI-1-Werte im Rahmen der multivariaten Cox-Analyse des Gesamtkollektivs als „Haupteffekt“ einen deutlichen (negativen) Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben (Hazard Ratio 2,0 (1,8 -2,3), p<0,001). Die Chemotherapie und die Hormontherapie hatten ebenfalls als Haupteffekte einen (positiven) Einfluss auf das krankheitsfreie Überleben. Die Interaktion „Chemotherapie x

uPA/PAI-1" war signifikant und ging mit einem Hazard Ratio von 0,68 (0,53 – 0,88) einher, während für die Interaktion „Hormontherapie x uPA/PAI-1" kein signifikanter Einfluss vorhanden war. Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1 Werten profitieren angesichts dieser Interaktion erheblich stärker von einer adjuvanten Chemotherapie als solche mit niedrigen uPA/PAI-1 Werten.

In Patientinnen mit 0 - 3 befallenen Lymphknoten haben uPA/PAI-1, beide Therapien, und die Interaktion "Chemotherapie x uPA/PAI-1" ähnliche Effektgrößen und Interpretationen. Für die Entscheidungshilfe im klinischen Kontext sind die Ergebnisse der Analyse in Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten von besonderer Bedeutung: Hier wurden Subgruppen mit niedrigen bzw. hohen uPA/PAI-1 Werten hinsichtlich der Therapiewirksamkeit getrennt untersucht. Die Subgruppe mit hohen uPA/PAI-1-Werten zeigte einen deutlichen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie (CT) (HR 0,43; 95%CI 0,31-0,59) im Vergleich zur nicht therapierten Kontrollgruppe (uPA/PAI-1 hoch ohne Chemotherapie). Eine Hormontherapie (HT) halbierte in der Subgruppe mit hohen uPA/PAI-1-Werten die Gefahr eines Rezidivs (HR 0,51; 95%CI 0,33-0,78). In der Subgruppe mit niedrigen uPA/PAI-1-Werten (n=1.418, 5-Jahres-Rezidivrate von 20%, 9% erhielten HT, 17% erhielten CT) stellte sich hingegen heraus, dass eine adjuvante Chemotherapie den Patientinnen keinen signifikanten Vorteil gegenüber nicht-behandelten Patientinnen verschaffte (Chemotherapie 95%CI 0,60-1,22).

Die Studie zeigt also, dass der uPA/PAI-1-Wert eine hohe prädiktive Bedeutung hinsichtlich der Identifikation der Patientinnen hat, welche einen gesicherten Nutzen von adjuvanter Chemotherapie haben. **Damit zeigen die Ergebnisse deutlich, dass Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1 von einer adjuvanten Chemotherapie stark profitieren.**

Käme im klinischen Kontext, etwa aufgrund anderer Faktoren oder Leitlinien ein Verzicht auf Chemotherapie in Frage, so würde der uPA/PAI-1-Test diejenigen Patientinnen identifizieren, die keinesfalls auf Chemotherapie verzichten sollten, bzw. solche Patientinnen, die wegen der ohnehin guten Prognose auf eine Chemotherapie verzichten können.

Das Ergebnis, dass eine adjuvante Chemotherapie Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und mit niedrigem uPA/PAI-1 *keinen signifikanten Überlebensvorteil* verschafft hat, ist konsistent mit der Vorstellung, dass zumindest nodal-negative Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 von der Last und den Nebenwirkungen einer adjuvanten Chemotherapie verschont werden können.

Diese beiden Schlussfolgerungen sind weitestgehend unabhängig vom Studiendesign, da die Therapieentscheidung nicht auf der Basis von uPA/PAI-1 getroffen wurde.

6.1.3.3 Andere Studien mit Aussagen über den prädiktiven Wert von uPA/PAI-1

In einer **retrospektive Studie von Borstnar et al. (2010)** (Borstnar, Sadikov, Mozina, & Cufer, 2010) wurde an einem Gesamtkollektiv von 1.220 Patientinnen untersucht, ob der prädiktive Wert hoher uPA/PAI-1-Werte auch dann gezeigt werden kann, wenn statt der relativ toxischen CMF-Therapie (Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil) eine Therapie mit besser verträglichen Anthrazyklinen durchgeführt wird. Aus dem Gesamtkollektiv wurde eine Untergruppe von 180 Patientinnen ausgewertet, bei denen die Tumorcharakteristika der CMF-Gruppe (n = 100) denen der Anthrazyklin-Gruppe (n = 80) entsprechen („matched groups“).

In der CMF Gruppe von 100 Patientinnen (davon N0-Status bei 39 Patientinnen) wurde zwischen Patientinnen mit hohem (uPA und/oder PAI-1 hoch) und niedrigem uPA/PAI-1-Wert ((uPA und PAI-1 niedrig („both low“)) ein signifikanter Unterschied beim krankheitsfreien Überleben DFS gefunden.

Tab. 3: 3-Year DFS nach CMF bzw. Anthrazyklin Behandlung in der uPA/PAI-1 Hoch- und Niedrigrisikogruppe

	uPA/PAI-1 niedrig	uPA/PAI-1 hoch
CMF-Therapie*	87,1% (n = 27)	77,0% (n = 73)
Anthrazyklin-Therapie	85,2% (n = 27)	81,8% (n = 53)

*(p = 0,044; HR = 2,81, 95% CI = 0,98-8,04)

Diese Daten lassen eine mögliche prädiktive Interpretation auch hinsichtlich des Unterschieds zwischen CMF- und Anthrazyklin-Therapie zu. Sie sind auch konsistent mit der Hypothese, im Rahmen der Chemo N0 Studie, dass der Nutzen einer Anthrazyklin-haltigen Therapie für Hochrisikopatientinnen womöglich sogar größer wäre als mit CMF.

Siehe auch die Kaplan-Meier-Kurven in **Abb. 12** für die Gruppe der CMF-therapierten Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI-1 Werten (uPA und PAI-1 niedrig) gegenüber Patientinnen mit hohen Werten.

Abb. 12: DFS nach CMF Behandlung für uPA/PAI-1 Hochrisiko- und Niedrigrisiko („both low“) Patientinnen (n=100)

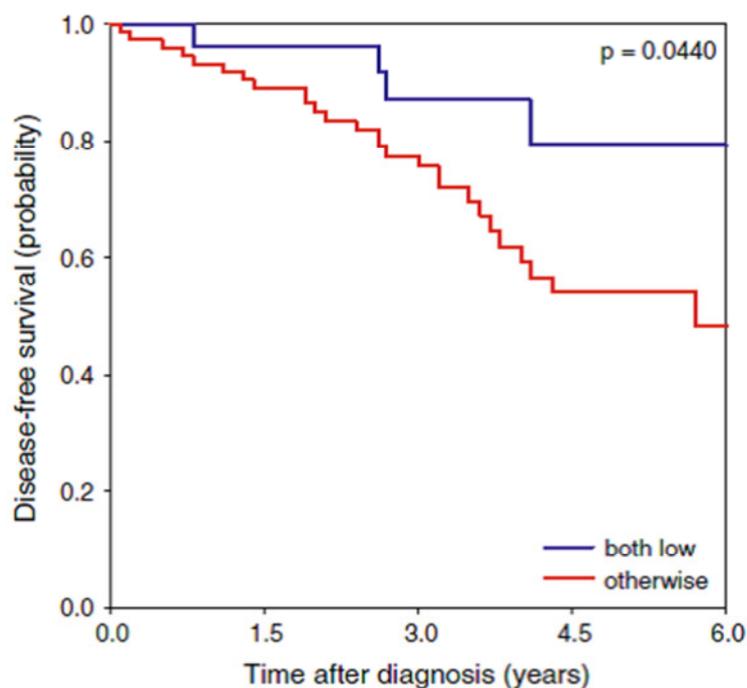


Diagramm entnommen aus Referenz (Borstnar, Sadikov, Mozina, & Cufer, 2010)

Harbeck et al (2004) haben eine Analyse der Daten aus der Pooled Analysis (6.1.2.2) bezüglich des prädiktiven Nutzens veröffentlicht (Harbeck N. , Kates, Look, & Foekens, 2004). Das Studiendesign und das untersuchte Patientenkollektiv der Pooled Analysis sowie die Auswertungen zum prognostischen Nutzen von uPA/PAI-1 sind ausführlich unter Frage 6.1.2.2 beschrieben worden (Look, et al., 2002).

Prädiktiver Wert in der Behandlungsgruppe. Die statistische Analyse des krankheitsfreien Überlebens in behandelten Patientinnen im Gesamtkollektiv zeigte, dass eine adjuvante Chemotherapie mit einer signifikanten Verbesserung des DFS (HR 0,60, 95%CI 0,41-0,87) bei Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1 Werten korrelierte (Harbeck N. , Kates, Look, & Foekens, 2004). Auffällig war vor allem eine geringere Rezidivrate gegenüber unbehandelten Patientinnen in den ersten drei Beobachtungsjahren. In der Untergruppe von Patientinnen mit 0 bis 3 positiven Lymphknoten wurde ebenso eine Korrelation von hohen uPA/PAI-1-Werten mit einem verbesserten DFS durch die adjuvante Chemotherapie gefunden (HR 0,51, CI 0,31-0,85). Die Studie konnte keine Untergruppe von Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1 Wert finden, in der kein Therapienutzen für eine adjuvante Chemotherapie gefunden werden konnte. Deshalb war eine Schlussfolgerung, dass alle Patientinnen mit erhöhten uPA/PAI-1-Werten, unabhängig vom Lymphknotenstatus, eine adjuvante Chemotherapie erhalten sollten.

Prädiktiver Wert in der Nicht-Behandlungsgruppe. Weiterhin konnte eine Untergruppe von nodal-negativen Patientinnen mit Hormon-positiven Tumoren identifiziert werden, bei denen ein niedriger uPA/PAI-1-Wert mit einer 10-Jahre Gesamtüberlebensrate von 92% korrelierte. Obwohl keine statistische Auswertung für den prädiktiven Wert eines niedrigen uPA/PAI-1-Wertes in dieser Untergruppe möglich war, so ist bei dieser hohen Gesamtüberlebensrate unwahrscheinlich, dass eine adjuvante Chemotherapie mehr als einen minimalen Behandlungseffekt bei einer 10-Jahres-Rezidivrate von 8% zeigen kann. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass Patientinnen mit niedrigen uPA/PAI und HR-positivem Status über die Hormontherapie hinaus keinen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben.

6.1.3.4 Derzeit laufende klinische Studien

NNBC-3 Europe Studie:

Die prospektive, multizentrische Investigator-initiierte Node-Negative Breast Cancer 3 (NNBC-3)-Studie verfolgt das Ziel, die Risikoabschätzung von Brustkrebspatientinnen mittels traditioneller klinisch-pathologischer Faktoren (CP-Algorithmus) und den tumorbiologischen Faktoren uPA und PAI-1 zu vergleichen (UP-Algorithmus). Der Patientinneneinschluss aus 153 Zentren in Deutschland und Frankreich wurde 2009 beendet (n=4.149). Die Studie befindet sich bereits in der Nachbeobachtungsperiode (Kantelhardt, et al., 2011).

Bei Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Werten („hohes Risiko“) wird darüber hinaus die klinische Relevanz der Taxangabe beim nodal-negativen Brustkrebs geprüft. Die adjuvante Kombinationstherapie FE100C*6 wird mit einer sequenziellen Therapie FE100C*3 gefolgt von Docetaxel*3 verglichen.

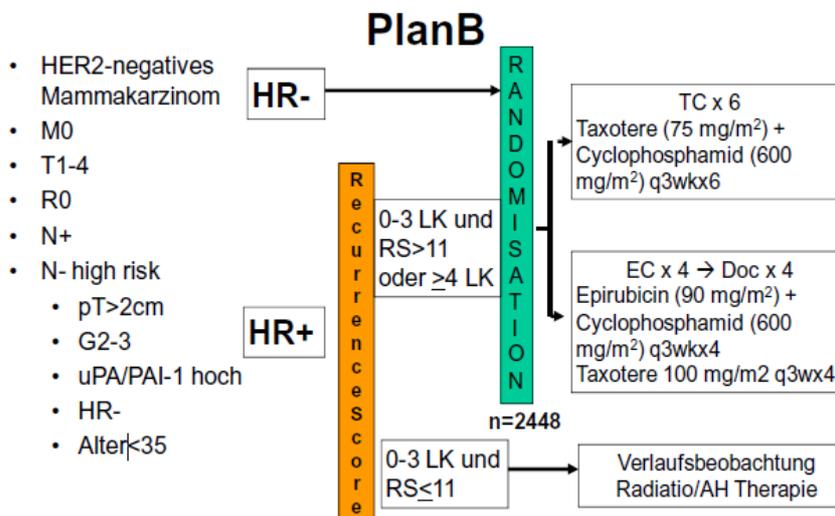
Besonders für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (N0) und einem mittleren Differenzierungsgrad des Tumors (G2) waren die uPA/PAI-1-Werte in dieser Studie eine Entscheidungshilfe für oder gegen eine Chemotherapie. Von 2.500 Patientinnen der NNBC 3-Europe-Studie stehen die uPA/PAI-1-Werte zur Verfügung. Dabei konnten aus der Gruppe der nodal negativen Patientinnen mit einem G2 Tumor 42% anhand der uPA/PAI-1-Werte in die „Niedrigrisiko“-Gruppe eingeordnet werden (Vetter, et al., 2009) *Originalposter beigefügt.*

Plan B- Studie:

In Deutschland läuft derzeit die prospektive WSG Plan B Studie (Westdeutsche Studien-
gruppe) (Phase-III-Studie WSG-AM04, Clinical Trials.gov identifier NCT01049425). Die Rekrutierung der Patientinnen wurde am 14. Juli 2001 geschlossen, die Studie befindet sich damit bereits in der Nachbeobachtungsphase. (Studienleitung Prof. Dr. Nitz, WSG Mönchengladbach; Subinvestigator Prof. Dr. Harbeck, Köln)

In dieser Studie erfolgt ein randomisierter Vergleich der adjuvanten Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid vs. der sequentiellen Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel bei Patientinnen mit HER2 negativem primären Brustkrebs.

Studiendesign:



Von April 2009 bis Oktober 2011, wurden insgesamt 3193 Patientinnen rekrutiert, 2444 Patientinnen wurden randomisiert behandelt (TC-Arm: 1225 /EC-Doc-Arm: 1219)

Als Begleitprojekt der Plan B-Studie wurde der Oncotype DX Test (Hersteller: Genomic Health, USA) mit ins Studiendesign aufgenommen, um das Rezidivrisiko bei Hormonrezeptor-positiven (HR+) Patientinnen zu ermitteln. Auf Wunsch kommen Patientinnen die entsprechend des Oncotype DX Tests nur ein geringes Rezidivrisiko, d.h. einen niedrigen Recurrence Score ($RS \leq 11$) tragen in den Beobachtungsarm, da heißt es werden nur Follow-up Daten im Rahmen der Studie erfasst. Hoch Risiko Patientinnen ($RS > 11$) erhalten randomisiert eine Chemotherapie, entsprechend des Studiendesigns.

Im Rahmen dieser Studie wird zusätzlich eine uPA/PAI-1 Testung ermöglicht (nicht primäre Studienfragestellung). Die Ergebnisse der uPA/PAI-1 Testung sind optionale Einschlusskriterien für Hoch-Risiko Patientinnen.

Damit wird in dieser klinischen Studie zum ersten Mal der prognostische Impact des uPA/PAI-1 Tests und des Oncotype DX Tests verglichen. Zusätzlich ermöglicht die Plan B Studie einen direkten Vergleich des RS und der uPA/PAI-1 Ergebnisse mit klassischen klinisch pathologischen Faktoren (z.B. Hormonrezeptor Status, HER2 Status, Tumordifferenzierung etc.).

Erste Zwischenergebnisse der Studie wurden zum Teil als Posterbeiträge oder Vorträge präsentiert ([Gluz, et al., 2012](#)) ([Wuerstlein, et al., 2012](#)) ([Degenhardt, et al., 2011](#)).

PiA Studie:

Im Rahmen der nicht-interventionellen, multizentrischen Prognose-Studie „PiA“ (Prognose im Alltag) wird ein konsekutives Kollektiv von primär operablen, nicht metastasierten Mammakarzinom- Patientinnen rekrutiert. Die uPA/PAI-1-Bestimmung erfolgt aus Tumorfriischgewebe (Forschungsprojekt der Universitätsfrauenklinik Halle) (Studienleitung Prof. Dr. Thomssen, Halle).

Ziel der PiA-Studie ist es, uPA/PAI-1- Werte an einem unselektierten Kollektiv zu bestimmen und die entsprechende Risikoabschätzung mit klinischen und pathologischen Risikoabschätzungen zu vergleichen.

Die Therapie-Empfehlung liegt im Ermessen des Prüfarztes. Es erfolgt am gesamten Kollektiv ein Vergleich folgender Risikoabschätzungen: St.Gallen-Kriterien (SG), sowie aus der „prospektiv randomisierten NNBC 3-Europe Studie für Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom - Vergleich der Risikoabschätzungen CP vs. UP und Behandlung der Hoch-Risiko Patientinnen +/- Taxanen“: der modifiziert klinische und pathologische Algorithmus (CP) oder Risikoabschätzung anhand der Biomarker uPA/PAI-1 (UP). Verglichen wird der Anteil der als Niedrig-Risiko eingeteilten Patientinnen.

Erste Ergebnisse wurden auf der Senologietagung 2010 als Posterbeitrag vorgestellt ([Kantelhardt, et al., 2010](#)). *Originalposter beigefügt.*

6.2 Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der uPA/PAI-1-Testung belegt?

Im Rahmen der Receptor and Biomarker Study Group (RBSG) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und eines Konsortiums im Rahmen des BIOMED-1-Projekts „Clinical Relevance of Proteases in Tumour Invasion and Metastasis“ (koordiniert von M. Schmitt, München, Deutschland) wurden drei separate multizentrische Studien zur Qualitätskontrolle (QC) des uPA/PAI-1-Tests durchgeführt und veröffentlicht (Sweep, et al., 1998). Dabei wurde die Reproduzierbarkeit des uPA /PAI-1-Tests in Extrakten aus unfixiertem menschlichen Brustkrebs-Gewebe untersucht.

6.3 Welche Risiken sind mit der Anwendung der uPA/PAI-1-Testung verbunden?

Der uPA/PAI-1-Test bestimmt biochemische Werte ex-vivo aus frischem operativ entferntem, nicht-fixiertem Tumorgewebe. Deshalb kann der Test an sich keine direkten Nebenwirkungen bei Patientinnen verursachen.

6.4 Wie wird die medizinische Notwendigkeit des uPA/PAI-1 Tests bewertet?

Die Proteine uPA und PAI-1 sind die einzigen tumorbiologischen Prognosefaktoren beim nodal-negativen Mammakarzinom, die die höchste Evidenzbewertung „Level of Evidence I (LoE-1a)“ laut des international anerkannten Tumor Marker Utility Grading Systems (Hayes, et al., 1996) erreicht haben. Nach diesen Kriterien kann die Bewertung LoE-1a nur durch eine prospektiv randomisierte klinische Studie und eine geeignete Meta-Analyse von prospektiven oder retrospektiven Datensätzen erreicht werden (Hayes, Trock, & Harris). Als Evidenz für diese Einstufung in die höchste Kategorie wird dabei vor allem auf eine prospektiv randomisierte klinische Studie (Chemo-N0) (Jänicke, et al., 2001) und auf eine retrospektive Metaanalyse in 8377 Patientinnen (Look, et al., 2002) verwiesen.

Aufgrund der überzeugenden Datenlage haben Deutsche und US-amerikanische Fachgesellschaften die Invasionsmarker uPA/PAI-1 als Prognose- und teilweise als Prädiktorfaktoren in ihre Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie des nodal-negativen Mammakarzinoms aufgenommen.

- 1) Die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (**AGO**), Kommission Mamma, bewertet seit 2002 auf der Grundlage des Oxford-Klassifizierungssystems für klinische Zielkriterien die Aussagekraft der Prognosemarker uPA/PAI-1 auf höchster Evidenzstufe (LoE-1a) (AGO-Leitlinie, Version 2012). Die Aussagekraft von uPA/PAI-1 als prädiktiver Marker für adjuvante Chemotherapie wird mit der Stufe LoE 2a bewertet.

- 2) Ebenso empfiehlt die Deutsche Krebsgesellschaft in Ihrer interdisziplinären **S3-Leitlinie** für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms die Bestimmung der Prognosemarker uPA und PAI-1 bei nodal-negativem Mammakarzinom mit intermediärem Risiko (z.B. G2) auf höchstem Evidenzniveau (LOE-1a) (**S3-Leitlinie, Version 2012**). Mit Hilfe der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 kann das Rezidivrisiko bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Risiko besser abgeschätzt werden.
- 3) Neben den klinischen Faktoren wie Lymphknotenstatus, Tumordifferenzierung (Grading) etc. sowie den traditionellen Biomarkern Östrogen-, Progesteron- und HER2-Rezeptorstatus, hat im Jahr 2007 die American Society of Clinical Oncology (**ASCO**) auch den Biomarker uPA/PAI-1 offiziell in seinen Therapierichtlinien des Mammakarzinoms empfohlen (Harris, et al., 2007). Die Empfehlung des ASCO schließt sowohl uPA/PAI-1 als prognostischen Biomarker ein (beim nodal-negativen Mammakarzinom) als auch die Nutzung zur prädiktiven Therapieentscheidung. Dabei werden bei einem niedrigen uPA/PAI-1 Wert solche Patientinnen identifiziert, die (neben einer endokrinen Therapie bei Hormonrezeptor-positiven Patientinnen) nur einen minimalen Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie haben. Bei erhöhten uPA/PAI-1-Werten wird dagegen eine CMF-basierte adjuvante Chemotherapie empfohlen, die den Patientinnen einen signifikanten Nutzen bringt.
- 4) Seit dem Jahr 2008 gibt es auch eine ähnliche Empfehlung für den uPA/PAI-1-Test als prognostischen Biomarker beim Mammakarzinom durch die National Academy of Clinical Biochemistry (**NACB**) Laboratory Medicine Practice (Sturgeon, et al., 2008).
- 5) In den Jahren 2009 und 2011 haben deutsche Brustkrebsexperten den **St. Gallen Konsens** für den Therapiealltag in Deutschland überarbeitet. Sie empfehlen dabei uPA/PAI-1 als klinisch relevante Faktoren bei Tumoren mit einem klinisch intermediären Risikoprofil zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie (Untch, Gerber, Möbus, Schneeweiss, Thomssen, & von Minckwitz, 2011). Die deutschen Experten sehen in uPA/PAI-1 eine valide, standardisierte und evidenzbasierte Methode, deren klinische Relevanz beim nodal-negativen Mammakarzinom durch prospektive Daten belegt ist.

7 Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Bestimmung des Rückfallrisikos bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko begründen können.

Das Mammakarzinom stellt nach wie vor bei Frauen die häufigste Krebserkrankung dar. Jede 8. - 10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die Erstdiagnose Mammakarzinom wird in Deutschland jährlich bei etwa 57.000 Patientinnen gestellt (Robert Koch Institut, 2010).

Trotz verbesserter Therapien und Diagnostik ist das Mammakarzinom nach wie vor eine lebensbedrohliche Krankheit. Für alle Brustkrebspatientinnen und Stadien zusammen liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate derzeit bei etwa 81 Prozent (Robert Koch Institut, 2010). Das schließt aber alle zurzeit möglichen Therapiemöglichkeiten ein und stellt nicht den natürlichen Verlauf der Erkrankung dar.

Wie unter *Frage 4* dargestellt, ist das wichtigste Behandlungsziel des Mammakarzinoms eine Optimierung des Überlebens, gemessen an LY (Lebensjahre) oder QALY (Quality adjusted LY) unter Berücksichtigung von unabhängigen, „konkurrierenden“ Todes- und Krankheitsursachen. Bei M0 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ist hierfür die Vermeidung eines Rezidivs (besonders Fernmetastasen) entscheidend.

Standard in der Versorgung von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ist die Bestimmung „klassischer“ klinisch-pathologischer Faktoren zur Risikoeinschätzung (siehe *Fragen 1 & 2*), zur Chemotherapie-Indikation (siehe *Frage 3*) und gegebenenfalls zur Therapieselektion (siehe *Frage 5*). Wie unter den entsprechenden Abschnitten dargestellt, definiert die Bezeichnung „intermediär“ eine Gruppe von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, deren Rückfallrisiko und die Indikation für eine Systemtherapie (insbesondere adjuvante Chemotherapie), anhand „klassischer“ klinisch-pathologischer Faktoren nur unzureichend zu bestimmen ist.

Nach R0-Resektion mit intermediärem Rückfallrisiko (d.h., mit einer nach gegenwärtigen Richtlinien nicht eindeutigen Indikation zur adjuvanten Chemotherapie) sind dem Einfluss einer Chemotherapie auf das Rezidivrisiko **die Auswirkungen möglicher Nebenwirkungen und Spätschäden** der Therapie gegenüberzustellen (siehe *Frage 4*).

Da die vorhandenen „klassischen“ Faktoren bei einem Großteil der Patientinnen keine eindeutige Risikoabschätzung ermöglichen, werden dringend weitere Entscheidungshilfen für die klinische Behandlung benötigt. Durch Heranziehen zusätzlicher Faktoren soll laut aktueller Leitlinien (AGO-Leitlinie, Version 2012) (S3-Leitlinie, Version 2012) sowohl die Abschätzung des Rezidivrisikos als auch die Indikation zur Chemotherapie individueller definiert werden.

Eine individuellere Risikodefinition, besonders in bisher intermediären Gruppen, **führt so durch Vermeidung von Über- und Untertherapien zu einer besseren Versorgung.**

Eine bessere Abschätzung des individuellen Risikos sieht man in der Verwendung von Biomarkern (tumorbiologische Marker), die zusätzlich zu den bisherigen „klassischen Faktoren“ eingesetzt werden. Biomarker sollen solche Subpopulationen von Patientinnen identifizieren können, für die der natürliche Verlauf der Erkrankung (prognostische Biomarker) oder der Behandlungserfolg (prädiktive Biomarker) vorhergesagt werden können.

Insbesondere beim nodal-negativen Mammakarzinom ist die Abschätzung des Rezidivrisikos von therapeutischer Bedeutung. Bei dieser Patientengruppe ist eine genaue Abwägung von Nutzen und Risiko wichtig, da ein Großteil dieser Patientinnen auch ohne adjuvante Chemotherapie rezidivfrei überleben wird.

Neue tumorbiologische Faktoren können helfen, eine genauere Aussage bezüglich der Rezidivfreiheit bzw. des Gesamtüberlebens zu machen. Diese neuen tumorbiologischen Prognosefaktoren, zu denen auch die Faktoren des Plasminogenaktivatorsystems wie der Urokinasetyp-Plasminogenaktivator (uPA) und der Plasminogenaktivator-Inhibitortyp-1 (PAI-1) zählen, können eine genauere Zuordnung der Mammakarzinom-Patientinnen in eine Hoch- oder Niedrigrisikogruppe ermöglichen und zusätzlich zu den klinisch pathologischen Faktoren diejenigen nodal-negativen Patientinnen identifizieren, die

- 1) ein so niedriges Rezidivrisiko haben, dass Sie keine Chemotherapie benötigen (ein wichtiger Punkt unter dem Aspekt der Lebensqualität der betroffenen Patientin)
- 2) ein hohes Rezidivrisiko haben, und
- 3) von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren werden (Harbeck & Thomssen, A New Look at Node-Negative Breast Cancer, 2011).

uPA (Urokinasetyp-Plasminogenaktivator) und sein Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitortyp-1) sind die einzigen „neuen“ tumorbiologischen Marker, die konsequent nach bereits 1990 gestellten Anforderungen für die Entwicklung von Biomarkern validiert worden sind (Schmitt, et al., 2011). Sowohl Deutsche und Amerikanische Leitlinien empfehlen uPA und PAI-1 als Prognosefaktoren bei nodal-negativem Mammakarzinom auf höchstem Evidenzniveau (LoE-1a) (AGO-Leitlinie, Version 2012), (S3-Leitlinie, Version 2012), (Harris, et al., 2007), (Sturgeon, et al., 2008).

Die Bestimmung von uPA und PAI-1 mittels uPA/PAI-1-ELISA-Test (Femtelle®; Fa. American Diagnostica) ermöglicht eine genauere Zuordnung der Patientinnen in der spezifischen Gruppe der nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem Risiko (N0, HER2 negativ, HR positiv, älter 35 Jahre) in eine Hoch- oder Niedrigrisikogruppe und hilft damit eine Indikation für oder gegen eine Chemotherapie zu stellen.

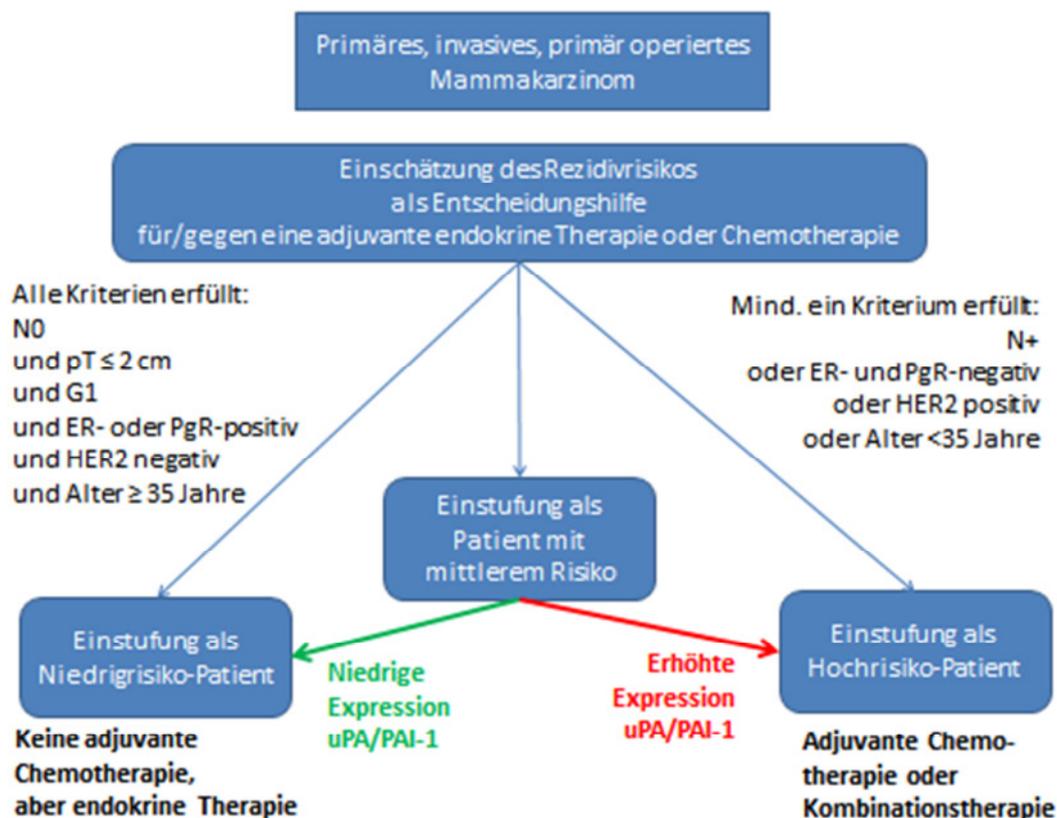
Nach dem bisherigen Stand der Wissenschaft sollte der uPA/PAI-1 Test eingesetzt werden, um nach einer primären Tumoresektion des Mammakarzinoms

- Solche Patientinnen zu identifizieren, die wegen eines hohen Rezidivrisikos einen Nutzen von einer bestimmten adjuvanten Chemotherapie haben, oder
- Solche Patientinnen, die aufgrund eines sehr niedrigen Rezidivrisikos keinen Nutzen von einer solchen adjuvanten Chemotherapie haben werden und bei denen deshalb auf eine solche adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann

Ohne uPA/PAI-1 Test kann der Großteil der nodal-negativen Mammakarzinom-Patientinnen mit Hilfe der „traditionellen“ Faktoren nicht eindeutig als Niedrig- bzw. Hochrisikopatientin identifiziert werden. Nodal-negative Patientinnen, die nicht in die Hoch- bzw. Niedrigrisiko-Gruppe eingestuft werden können, werden mit einem „intermediären“ Rezidivrisiko bewertet (siehe Frage 2). **Bei vielen dieser Patientinnen gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung (siehe Frage 3), weshalb hier eine individualisierte Entscheidung für oder gegen die adjuvante Chemotherapie getroffen werden muss.**

Ein Haupteinsatzgebiet des uPA/PAI-1 Tests sollte also bei nodal-negativen Patientinnen mit intermediärem (mittlerem) Risikoprofil (älter 35 Jahre, HR positiv, HER2 negativ, G2) sein, um deren Rezidivrisiko weiter differenzieren zu können und damit eine gezielte Indikation zur adjuvanten Chemotherapie stellen zu können. Das Testergebnis teilt diese Patientinnen in relative Niedrigrisiko- (niedriger uPA/PAI Wert) bzw. in Hochrisikogruppen (hoher uPA/PAI-1 Wert) ein.

Eine mögliche Verwendung dieser Information zur Chemotherapie-Indikation wird graphisch in untenstehendem Diagramm dargestellt.



Der uPA/PAI-1 Test hat damit eine hohe klinische Relevanz, da durch verbesserte Früherkennungsmaßnahmen in Deutschland bis zu 70% aller neu diagnostizierten Mammakarzinom Patientinnen nodal-negativ sind. Vor allem bei mittelgradig differenzierten Tumoren (ca. 70% aller nodal-negativen Patientinnen) ist die Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie bisher unklar. Nach derzeitigen Empfehlungen ist eine klare Indikation zur Chemotherapie (ungeachtet anderer Faktoren) nur bei Patientinnen unter 35 Jahren, und HER2 negativ, und HR positiven Patientinnen gegeben.

Fazit:

Die „traditionellen“ klinisch-pathologischen Parameter ermöglichen bei einem erheblichen Anteil der Patientinnen keine eindeutige Chemotherapie-Indikation. In der Folge, also aus Ermangelung individueller Risikoeinschätzung und eindeutiger Chemotherapie-Indikation entstehen sowohl 1) Über- als auch 2) Untertherapien.

Der Bedarf für Tumormarker für individuelle Aussagen ist bei diesen Patientinnen groß. Hierbei handelt es sich insbesondere um nodal-negativer Patientinnen (älter 35 Jahre/G2/ HR positiv/ HER2 negativ).

Der uPA/PAI-1-Test ermöglicht in dieser Gruppe eine genauere Risikozuordnung und kann besser diejenigen Patientinnen identifizieren, die 1) ein so niedriges Rezidivrisiko haben, dass Sie keine Chemotherapie benötigen 2) ein hohes Rezidivrisiko haben bzw. von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können

8. Welche weiteren Testverfahren zur Bestimmung des Therapieansprechens durch Prädiktivfaktoren sind Ihnen bekannt und welche Erfahrungen haben Sie damit? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile auch im Vergleich zur Bestimmung des Antigenexpressionslevels von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test.

Neben den obligat zu bestimmenden „klassischen“ klinisch-pathologischen Faktoren (z.B. Hormonrezeptor Status, HER2 Status, Differenzierungsgrad) wird derzeit als einziger neuer tumorbiologischer Marker nur die Bestimmung von uPA/PAI-1 mittels ELISA Test auf höchstem Evidenzniveau (LoE-1a) für die klinischen Routineanwendung zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei nodal-negativem Mammakarzinom empfohlen (AGO-Leitlinie, Version 2012) (S3-Leitlinie, Version 2012).

Siehe dazu auch untenstehende AGO Empfehlungen (Version 2012):

Prognosefaktoren beim nodal-negativen primären Mammakarzinom	
Faktor	Oxford / AGO LoE / GR
➤ Grading	2b B ++
➤ Tumorgröße	2b B +
➤ Alter	2b B +
➤ uPA / PAI-1 (ELISA)	1a A +
➤ Proliferation (SPF, TLI, Ki-67)	2b C +/-
➤ Genexpressionsanalysen	2b B +/-*

*Studienteilnahme empfohlen

*) Tests sollten nur innerhalb klinischer Studien angewendet werden.

Andere Testverfahren, wie Oncotype DX, Mammaprint, oder Endopredict sollten derzeit nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden. Diese oft auch unter dem Begriff „Genexpressionsanalysen“ bekannten Tests werden, aufgrund fehlender prospektiver Daten nicht zur klinischen Routineanwendung empfohlen.



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2012.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prädiktive Faktoren Adjuvante Therapie

Behandlungsschritt	Faktor	Oxford / AGO LoE / GR		
Endokrine Therapie	ER-/PgR-Status	1a	A	++
	HER2	2b	D	-
Tamoxifentherapie	Cyp2D6 Polymorphismus	2b	B	-*
Ovarsuppression	Menopausenstatus	1c	A	++
Aromatasehemmung	Menopausenstatus	1c	A	++
Chemotherapie	Ki-67	2a	B	+/-
	Grading	2b	B	+/-
	HER2	2b	D	-
	ER-/PgR-Status	2a	B	+/-
	Ki-67	2a	B	+
	uPA/PAI-1	2a	C	+/-
Anti-HER2-Therapien	Genexpressionsanalysen	2b	B	+/-*
	HER2	2b	D	++
Anthrazykline	Topoisomerase IIα	2b*	B	+/-

*Studienteilnahme empfohlen

*) Tests sollten derzeit nur innerhalb von klinischen Studien angewendet werden.

Die verschiedenen Molekularen Testverfahren sind in den AGO Leitlinien (Version 2012) zusammengefasst dargestellt (siehe Abb. unten)



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2012.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Molecular Tests

	Mammaprint	Oncotype DX	Theros	MapQuant Dx	Endopredict	PAM 50
Provider	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen	Sividon	ARUP
Type of assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	2-gene ratio HOXB13 IL7R	Genomic grade	11-gene assay	50-gene
Type of tissue	Fresh frozen	FFPE	FFPE	Fresh frozen	FFPE	FFPE
Technique	DNA microarrays	qRT-PCR	qRT-PCR	DNA microarray	q-RT-PCR	qRT-PCR
Central lab	yes	yes	yes	yes	no	yes
Indication	Prognostic <61stage I-II; N0	Prognostic ER +; tam;	Prognostic ER+ good response to ET	Prognostic G2 low and high risk esp. ER+	Prognostic ER+	Prognostic Subtype classifieer;
LoE	III	II	III	III	II	III
AGO	+/-	+/-	-	-	+/-	-

In Deutschland werden momentan vor allem der Oncotype DX Test (RT-PCR Test) und der Endopredict Test (RT-PCR Test) im Rahmen von Studien oder als IgEL-Leistung eingesetzt. Der Mammaprint Test (Microarray Test) wird seit kurzem in Deutschland nicht mehr vermarktet.

Bei der folgenden Diskussion werden wir uns auf diese drei Testverfahren beschränken. Die AGO hat dazu in einer aktuellen Publikation eine Einordnung verschiedener Testverfahren (z. B. uPA/PAI-1 Test, Oncotype DX, Mammaprint, Endopredict) gegeben (Scharl, et al., 2012).

Demnach sollten die „Gentests“ Oncotype DX, Mammaprint und Endopredict aufgrund fehlender prospektiver Daten noch nicht in der klinischen Routine eingesetzt werden. Nur der uPA/PAI-1 Tests ist ausreichend validiert, um in der klinischen Routineanwendung bei nodal-negativem Mammakarzinom zusätzlich zu den „klassischen“ klinisch-pathologischen Faktoren eingesetzt zu werden (Scharl, et al., 2012) (S3-Leitlinie, Version 2012). Die Anwendung der verschiedenen Tests wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie ausführlich diskutiert (S3-Leitlinie, Version 2012).

Zitat aus den S3 Leitlinien (S3-Leitlinie, Version 2012):

„Der Einsatz von Analysen der Genexpression - PCR-basiert oder mittels Microarrays - zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden“.

In der untenstehenden Tabelle sind nochmal die Hauptcharakteristika der verschiedenen Testverfahren im Vergleich zum uPA/PAI-1 ELISA Test dargestellt:

	FEMTELLE	EndoPredict	Mammaprint	Oncotype DX
Hersteller	Sekisui Diagnostics LLC. (US) (früher American Diagnostica Inc.)	Sividon Diagnostics GmbH (D)	Agendia (NL)	Genomic Health (US)
Methodik	ELISA	RT-PCR	Microarray	RT-PCR
Biomarker	Protein (2 Proteine)	mRNA (8 Gene + 3 Referenzgene)	mRNA (70 Gene)	mRNA (16 Gene + 5 Referenzgene)
Durchführung des Tests	Dezentral in lokalen Labors	Dezentral in lokalen Labors	Zentralisiert nur im Herstellerlabor	Zentralisiert nur im Herstellerlabor
Test Ergebnisse	Binär (Hoch vs. Niedrigisiko)	Binär (Hoch vs. Niedrigisiko)	Binär (Hoch vs. Niedrigisiko)	Hoch, intermediär und Niedrigisiko
Gewebe	Frisches/Gefrorenes Gewebe	FFPE Gewebe	Frisches/Gefrorenes Gewebe	FFPE Gewebe
Logistik innerhalb Krankenhaus	Transport von unfixiertem Tumorgewebe nach OP zum Pathologen	Keine zusätzliche Logistik in Routineablauf	Transport von unfixiertem Tumorgewebe nach OP zum Pathologen	Keine zusätzliche Logistik in Routineablauf
Transport in Bestimmungslabor	Gefroren auf Trockeneis	bei Raumtemperatur	bei Raumtemperatur in spezieller Lösung	bei Raumtemperatur
Kosten pro Patientenprobe	ca. € 250-350	ca. € 1800	ca. € 3000	ca. € 3000

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

qRT-PCR: quantitative Reverse Transkriptase Polymerase Chain Reaction

FFPE: Formalin-Fixiertes Paraffin-Eingebettetes Gewebe

Eine ausführliche Darstellung der verschiedenen oben genannten Testverfahren haben Vetter et al (2012) beschrieben (Vetter, Kantelhardt, & Thomssen, 2012). Darüber hinaus hat die AGO Mamma aktuell eine Einordnung der verschiedenen Testverfahren gegeben (Scharl, et al., 2012).

Zusammenfassend sehen wir folgende Vorteile des uPA/PAI-1 Tests gegenüber den anderen Testverfahren:

1) **Preis:** Der uPA/PAI-1 Test kostet nur ca. 250,- bis 350,- Euro.
Eventuelle anderslautende Angaben beziehen sich teilweise nur auf die reinen Reagenzienkosten. Nicht einbezogen sind in diesen Kalkulationen zusätzliche Kosten, die durch Personalkosten, ärztliche Beratungsleistungen, Transport etc. entstehen.
Die Preise der anderen Testverfahren (Oncotype DX, Mammaprint, Endopredict) sind bis zu 10x teurer (bis zu 3000,- Euro pro Patientenprobe (Yang, Rajan, & Issa, 2012)).

2) **Prospektive Studien:** Der uPA/PAI-1 Test wurde in langjährigen prospektiven multizentrischen Studien getestet (siehe auch ausführliche Beschreibung der Studien unter Frage 6). Die prognostische Bedeutung wurde durch deutsche und amerikanische Leitlinien auf höchstem Evidenzniveau (LoE-1a) bewertet.

Ausreichende prospektive Studien fehlen dagegen bisher noch für den Oncotype DX, Mammaprint und Endopredict Test. Deshalb empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie und die AGO Leitlinie die Anwendung dieser Tests bisher auch nur innerhalb von Studien.

3) **Dezentrale Bestimmung:** Die Durchführung des uPA/PAI-1 Tests ist dezentral möglich, d.h. der Test wird in lokalen Labors durchgeführt. In Deutschland wird der Test derzeit in 28 Bestimmungslabors durchgeführt. Eventuelle Störungen des Testsystems werden durch einen möglichen Vergleich der Testergebnisse schnell sichtbar.

Im Vergleich dazu werden sowohl beim Mammaprint als auch beim Oncotype DX Test die Patientenproben nur zentral, im Herstellerlabor getestet. Dafür müssen die Proben zur Bestimmung nach Holland bzw. in die USA versendet werden.

Während der Mammaprint Test FDA zertifiziert ist und damit einer strengen externen Kontrolle untersteht, hat der Oncotype DX Test keine FDA Zertifizierung. Eventuelle Störungen im Testverfahren sind damit nicht direkt einsehbar.

4) **Klare Einteilung der Patientinnen in Hoch-, bzw. Niedrigrisikogruppe mittels binärem Testergebnis:**

Mit Hilfe des uPA/PAI-1 Tests können nodal-negative Patientinnen klar in eine „Hochrisikogruppe“ (erhöhtes Risiko eines Rezidivs) die von einer Chemotherapie profitieren und eine „Niedrigrisikogruppe“ (geringes Rezidivrisiko), die aufgrund der guten Prognose eine Chemotherapie erspart werden kann, eingeteilt werden.

Mit Hilfe des Oncotype DX Tests erfolgt dagegen eine Einteilung in drei (niedrig-, intermediär, und hoch) Risikogruppen. In der Gruppe der Patientinnen mit intermediärem Risiko (eingeteilt nach dem Oncotype DX Recurrence Score) ist demnach häufig keine eindeutige Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie möglich.

Hauptsächlicher Nachteil des uPA/PAI-1 Tests gegenüber den anderen Tests:

- 1) **Frischgewebe:** Für die Bestimmung mittels uPA/PAI-1 Test wird unfixiertes frisches oder gefrorenes Tumorgewebe benötigt. Dies erfordert eine spezielle Logistik im Krankenhaus, d.h. das unfixierte Tumorgewebe muss nach der Operation innerhalb einer Stunde zum Pathologen transportiert werden. In Deutschland gibt es inzwischen mehr als 140 Krankenhäuser, die den Test anbieten. Dass so viele Kliniken den Test bereits anbieten, ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die notwendige „Extra Logistik“ innerhalb des Krankenhauses in vielen Fällen in den Routineablauf zu implementieren ist.

9. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung des Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen.

9.1 Größe der relevanten Patientenpopulation (Inzidenz primäres Mammakarzinom) in Deutschland?

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von 28% die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. 10-12% der Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die Erstdiagnose Mammakarzinom wird in Deutschland jährlich bei etwa 57.000 Patientinnen gestellt (Robert Koch Institut, 2010). Bei einem Großteil dieser Patientinnen (ca. 70% aller neu diagnostizierten Fälle) sind die axillären Lymphknoten nicht mit Tumorzellen befallen (nodal-negativ). Davon wiederum haben noch einmal ca. 70% der Patientinnen einen G2-Tumor (mäßig differenzierter Tumor). Dies sind die Patientinnen, die ein intermediäres Rezidivrisiko aufweisen.

Unter Berücksichtigung der derzeitigen Erkenntnisse empfehlen die Leitlinien bei HR negativem (HR-) und / oder HER2-positiven (HER2+) Befund ungeachtet anderer Faktoren eine Chemotherapie (DMP Brustkrebs, 2011) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), (S3-Leitlinie, Version 2012). Damit hat der FEMTELLE-Test bei diesen Patientinnen derzeit keine klinische Relevanz.

Der Anteil der HR negativen-Patientinnen beträgt ca. 20%, der Anteil der HER2 positiv-Patientinnen beträgt ca. 20 -25% an der Gesamtpopulation der Mammakarzinompatientinnen (siehe Erläuterungen dazu auch unter Frage 3). Es besteht keine nennenswerte Korrelation zwischen Nodalstatus und jeweils HR- oder HER2-Status. Daher sind die oben verwendeten Anteile in der Gesamtpopulation für das Kollektiv der nodal-negativen Patientinnen weitgehend repräsentativ.

Schätzungen über das Ausmaß der Überschneidung der Gruppen der HR- und HER2+ Patientinnen, d.h. der Patientinnen, die HR- und /oder HER2+ sind, gehen von optimistisch mit 20% bis konservativ mit 35%

Neben den bisher erwähnten Faktoren erhalten junge Patientinnen (jünger 35 Jahre) in den meisten Fällen ungeachtet aller anderen Faktoren eine Chemotherapie. Bei diesen Patientinnen hat der uPA/PAI-1-Test somit ebenfalls keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung und damit derzeit keine klinische Relevanz. Betrachtet man jedoch den Anteil der unter 35-jährigen Patientinnen in Bezug auf die Gesamtzahl der Erkrankten im Jahr 2010, so ist dieser extrem gering. Prozentual gesehen beträgt der Anteil der unter 35-Jährigen nur 1,6% der gesamten Mammakarzinom-Patientinnen und hat damit bei gerundeten Zahlen keinen Einfluss auf die Berechnungen der Fallzahlen bzw. die Kalkulationen.

Eine Schätzung der Anzahl der Patientinnen (N0, G2, HR+, HER2-, älter 35 Jahre) die für die uPA/PAI-1 Testung in Frage kommt bzw. des Anteils der Patientinnen, denen aufgrund einer

sehr guten Prognose, möglicherweise eine Chemotherapie erspart werden kann, wird auf Grundlage der aktuellen Daten aus der prospektiven multizentrischen NNBC-3 Europe Studie kalkuliert (Kantelhardt, et al., 2010). Diese Daten werden auch durch andere Studien z.B. der Chemo N0 Studie belegt (Jänicke, et al., 2001).

Im Rahmen der NNBC-3 Studie wurde in der Gruppe der nodal negativen G2 Patientinnen das Rezidivrisiko mit Hilfe von uPA und PAI-1 folgendermaßen bestimmt. 42% der Patientinnen wiesen niedrige uPA und PAI-1 Werte auf und gehörten damit zur Niedrigrisikogruppe, die verbleibenden 58% hatten hohe uPA und/oder PAI-1 Werte (Hochrisikopatientinnen) (Vetter, et al., 2009) *Originalposter beigelegt*. Geht man davon aus, dass Patientinnen mit niedrigen uPA und PAI-1 Werten eine Chemotherapie nicht benötigen, weil sie ein sehr geringes Rezidivrisiko aufweisen, ergibt sich aus der NNBC-3 Studie, dass durch die uPA/PAI-1 Testung ca. 42% der nodal negativen Patientinnen mit einem G2 Tumor eine Chemotherapie erspart werden kann.

Wenn man diese Annahmen auf die Gesamtpopulation der Patientinnen anwendet (siehe dazu auch untenstehende Kalkulationen in **Tabelle 4**), ergeben sich, bei einer Inzidenz von ca. 57.000 Patientinnen jährlich, ca. 39.900 Patientinnen mit N0-Status. Von diesen haben ca. 27.930 Patientinnen einen Tumor mit mittlerem Differenzierungsgrad (G2). Zwischen 65% und 80% davon, also zwischen ca. 18.150 und 22.350 Patientinnen sind N0, G2, HR+, HER2-, älter 35 Jahre. D. h. der Test kommt derzeit jährlich für circa 18.150– 22.350 Patientinnen in Frage. Die Durchführung erfolgt einmalig pro Patientin zum Zeitpunkt der Erstoperation.

Davon wiederum haben ca. 7.625 – 9.380 niedrige uPA/PAI-1-Werten und damit ein niedriges Rezidivrisiko, so dass ihnen durch den Test eine Chemotherapie erspart werden kann.

Dies bedeutet außerdem, dass im Durchschnitt mit 2,38 Tests eine unnötige Chemotherapie verhindert werden kann oder anders gesagt es kostet ca. 920 € um Arzt und Patientin in die Lage zu versetzen gemeinsam und auf Grundlage Kenntnisse über die individuelle medizinische Situation zu entscheiden und so die Möglichkeit zu haben, informiert eine Chemotherapie zu verhindern. Somit ist der Test sowohl bei stationär als auch ambulant verabreichter Chemotherapie kosteneffektiv.

9.2 Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der uPA/PAI-1-Testung? Welche Kosten können hierdurch vermieden werden?

Die Methode verursacht einmalig Mehrkosten pro Patientin in Höhe von circa 386 Euro.

Tab. 1: Kosten für die uPA/PAI-1-Testung

Maßnahme	Kosten in €
Bestimmung der Gesamt Protein-Menge (BCA-Test)	10
Femtelle ELISA Test	161
Qualitätssicherung/-management	20
Zeitaufwand durch medizinisches Fachpersonal	40
Verbrauchsmaterialien	45
Administration	10
Transport des Gewebes zur Pathologie	15
Präparation des Gewebes durch den Pathologen	25
Kommunikation mit Arzt und Trockeneisstellung	30
Express-Transport auf Trockeneis	30
Gesamtsumme	386

Quelle: (Jacobs, et al., 2010) *Originalposter beigefügt*

Bei der Kalkulation der Testkosten ist noch darauf hinzuweisen, dass die Kosten von Krankenhaus zu Krankenhaus differieren können. Dies ist darauf zurückzuführen, dass manche Krankenhäuser mit dem Test einhergehende Kosten als Einzelkosten der Patientin zuordnen. In der Großzahl der Fälle werden aber die mit dem Test einhergehenden Kosten als Gemeinkosten verbucht und nicht dem Test zugerechnet. Bei Angabe der Kosten durch das Krankenhaus beinhalten diese teilweise nur die reinen Reagenzienkosten. Nicht einbezogen sind in diesen Kalkulationen zusätzliche Kosten, die durch Personalkosten, ärztliche Beratungsleistungen, Transport etc. entstehen.

Die Kosten für eine Chemotherapie sind nachfolgend an Hand zweier Kalkulationsbeispiele aufgeschlüsselt. **Tab. 2** zeigt, dass bei der Chemotherapie neben den Ausgaben für die Chemotherapeutika weitere Kosten entstehen. Die Implantation eines Ports ist erforderlich. Zusätzlich kann eine Medikamentengabe zur Prävention einer Neutropenie (G-CSF, z.B. Neulasta) erfolgen.

Tab. 2: Kosten für einzelne Maßnahmen im Rahmen der Chemotherapie

Chemotherapie	zusätzliche Maßnahmen	Kosten in €
6 Zyklen FEC	– Herz-Sonographie (2x) – begleitende Medikation – Labor (Routinebestimmungen)	7.649
3 Zyklen FEC + 3 Zyklen DOC	– Herz-Sonographie (1x) – begleitende Medikation – Labor (Routinebestimmungen)	10.428
	– Im- und Explantation eines Ports	1.032
	– 6 x G-CSF-Medikation	10.684

Quelle: (Jacobs, et al., 2010), (Jacobs, et al., 2012), *Originalposter beigefügt*

In der folgenden **Tab. 3** sind die Kosten zweier verschiedener Chemotherapie-Regime dargestellt, wenn diese stationär verabreicht wird.

Tab.3: Kosten für Kombinationstherapien im Rahmen einer Chemotherapie

Chemotherapie zzgl. Maßnahmen	Gesamtkosten in €
6 x FEC + Port-System	8.681
3 x FEC + 3 x DOC + Port-System	11.460

Quelle: (Jacobs, et al., 2010), (Jacobs, et al., 2012), *Originalposter beigefügt*

Die Kostenkalkulationen zeigen, dass durch eine Chemotherapie durchschnittlich Kosten in Höhe von ca. 10.000 € pro Patientin entstehen. Die Behandlung mit einer G-CSF Medikation, würde die Summe sogar verdoppeln (Jacobs, et al., 2010), *Originalposter beigefügt*

Die Kosten für eine Chemotherapie im ambulanten Bereich ist deutlich günstiger, so können hier (inkl. supportiver Therapie und exkl. Krankengeld bei Berufstätigen und die obligatorische Rehabilitation) Kosten in Höhe von ca. 5.000 € pro Patientin angenommen werden. Diese Zahlen stellen Erfahrungswerte dar, sind aber schwer zu belegen.

Mit Hilfe der uPA/PAI-1-Testung könnte 7.625 – 9.380 Patientinnen pro Jahr eine Chemotherapie erspart werden. Jede eingesparte Chemotherapie bedeutet ambulant 5.000 und stationär bis zu 10.000 Euro weniger Kosten bei der betreffenden Patientin und insgesamt eine jährliche Einsparung von ca. 31,1 – 85,2 Millionen Euro über die die gesamte betreffende Population (je nachdem, ob die HER2- und / oder HR+-Population konservativ oder optimistisch geschätzt und die Verortung der Chemotherapie im ambulanten oder stationären Sektor angenommen wird).

Diese Kalkulation kann wie folgt auf den Punkt gebracht werden:

Für 18.150– 22.350 Patientinnen (N0/G2/HER2-/HR+) fallen die Testkosten an, wobei Aufwendungen in Höhe von ca. 7,0 – 8,6 Millionen Euro entstehen (Jacobs, et al., 2010). Dem Modell nach kann bei ca. 7.625 – 9.380 eine Chemotherapie und deren Kosten sowie deren Folgen und Folgekosten eingespart werden.

Daraus folgt: 7,0 – 8,6 Mio. Euro Testkosten gegenüber 38,1 – 93,8 Mio. Euro Einsparungen; ergibt Netto-Einsparungen in Höhe von 31,1 – 85,2 Mio. Euro. Werden diese auf die relevante Patientenpopulation umgelegt. Ergeben sich Einsparungen in Höhe von ca. 1.700 – 3.800 Euro pro getestete Patientin.

Dies entspräche einer Einsparung von etwa 4.100 – 9.100 Euro pro niedrig-Risiko-Patientin. Unter Berücksichtigung der Durchführung einer G-CSF-Medikation käme man sogar auf eine Einsparung von ca. 14.100 – 19.100 Euro.

In dieser Diskussion wurden mögliche Folgekosten nach einem Rezidiv noch nicht mit einbezogen. Diese Kosten könnten sich in der niedrig-Risiko-Gruppe mit / ohne Chemotherapie unterscheiden. Berücksichtigt man einen möglichen Unterschied des Rezidivrisikos, so könnte sich der Kostenvorteil pro niedrig-Risiko-Patientin durch den Test um bis zu 5% verringern, er beträgt jedoch trotzdem mindestens ca. 3.900 - 8.600 Euro mit einer Testung.

Es sei noch angemerkt, dass die Genauigkeit der Zahlen aufgrund der Annahmen, die der Modellierung zu Grunde liegen, eingeschränkt ist. Dennoch ist die Tendenz eindeutig, so dass auch durch Variation verschiedener Annahmen nicht zu erwarten ist, dass sich das Ergebnis, nämlich die Feststellung der Kosteneffektivität des uPA/PAI-1-Tests, ändern wird.

Die im Text erläuterten Zusammenhänge werden in folgender Tabelle nochmals übersichtlich dargestellt.

Tab.4: Einfache Budget Impact-Kalkulation für den uPA/PAI-1-Test

Inzidenz-Herleitung für den uPA/PAI-1-Test					
Inzidenz Mammakarzinome					57.000
70% N0-Mammakarzinome					39.900
70% N0/G2-Mammakarzinome					27.930
Patientinnen mit uPA/PAI-1-Indikation (N0/G2/HR+/HER2-)	65% HER2-/HR+		80% HER2-/HR+		
	18.155		22.344		
uPA/PAI-1-Testkosten (386 €)	7.007.637 €		8.624.784 €		
Rezidivrisiko nach uPA/PAI-1-Testung	Niedrig 42%	Hoch 58%	Niedrig 42%	Hoch 58%	
	7.625	10.530	9.384	12.960	
Notwendige Anzahl Testungen u. Kosten zur Verhinderung 1 Chemotherapie					2,38 Testungen bzw. 919,05 €
Szenario - Chemotherapiekosten stationär 10.000 €					
Verhinderte Chemotherapiekosten (exkl. G-CSF)	76.248.900 €	- €	93.844.800 €	- €	
Netto-Einsparungen (Indikationsebene) des uPA/PAI-1-Tests (exkl. G-CSF)	69.241.263 €		85.220.016 €		
Einsparungen pro getesteter Patientin (exkl. G-CSF)	3.814 €	- €	3.814 €	- €	
Einsparungen pro uPA/PAI-1 Niedrigrisiko-Patientin (exkl. G-CSF)	9.081 €	- €	9.081 €	- €	
Einsparungen pro uPA/PAI-1 Niedrigrisiko-Patientin (inkl. G-CSF)	19.081 €	- €	19.081 €	- €	
Szenario - Chemotherapiekosten ambulant 5.000 €					
Verhinderte Chemotherapiekosten (exkl. G-CSF)	38.124.450 €	- €	46.922.400 €	- €	
Netto-Einsparungen (Indikationsebene) des uPA/PAI-1-Tests (exkl. G-CSF)	31.116.813 €		38.297.616 €		
Einsparungen pro getesteter Patientin (exkl. G-CSF)	1.714 €	- €	1.714 €	- €	
Einsparungen pro uPA/PAI-1 Niedrigrisiko-Patientin (exkl. G-CSF)	4.081 €	- €	4.081 €	- €	
Einsparungen pro uPA/PAI-1 Niedrigrisiko-Patientin (inkl. G-CSF)	14.081 €	- €	14.081 €	- €	

10. Welche Qualitätsanforderungen an die Aufbereitung und Analyse der Proben sind erforderlich? Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens (u. a. Proben-Entnahme, Proben-Logistik).

10.1. Allgemeine Informationen zum FEMTELLE Test

FEMTELLE[®] ist ein kommerziell erhältlicher *in vitro* Test der Firma American Diagnostica GmbH zur quantitativen Bestimmung des humanem Plasminogen Aktivator vom Urokinasentyp (uPA) und des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ-1 (PAI-1) in Tumorgewebe-Extrakten.

Der FEMTELLE Test hat seit 3. Februar 2004 eine CE Kennzeichnung und ist als *in vitro* Diagnostikum (IVD) zugelassen. (DIMDI-Registrierungsnummer DE/CA23/078/159NA09.01). Daten zur CE Kennzeichnung sind bei American Diagnostica hinterlegt.

Die Gültigkeit, Reproduzierbarkeit, Genauigkeit und Validität des Tests wurde im Rahmen der Receptor and Biomarker Study Group (RBSG) der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und eines Konsortiums im Rahmen des BIOMED-1-Projekts „Clinical Relevance of Proteases in Tumour Invasion and Metastasis“ nachgewiesen. Es wurden dazu drei separate multizentrische Studien zur Qualitätskontrolle durchgeführt. Die Ergebnisse wurden von Sweep et al. (1998) publiziert (Sweep, et al., 1998).

Der Test beruht auf der ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)-Technologie. Mittels ELISA-Technologie ist es möglich, die uPA- bzw. PAI-1-Proteinkonzentrationen (Antigenlevel) in Extrakten aus Tumorgewebe durch Einsatz spezifischer Antikörper zu identifizieren und nach Antikörper-gekoppelter enzymatischer Farbreaktionen quantitativ nachzuweisen.

Die uPA und PAI-1-Antigen-Konzentration wird auf die Gesamtproteinkonzentration (Bestimmung mittels BCA Test; Hersteller Pierce) in der Probe bezogen. Die Angabe der Konzentrationen erfolgt in ng uPA/mg Gesamtprotein und ng PAI-1/mg Gesamtprotein (Interpretation der Ergebnisse siehe Abschnitt 10.4.)

Der FEMTELLE Test besteht aus mehreren Kit-Komponenten, die für die Testdurchführung notwendig sind (z.B. anti-human uPA und PAI-1 beschichtete Mikrotiterplatten, anti-human uPA- und PAI-1 Detektionsantikörper, Enzymkonjugate, Enzymkonjugat-Verdüner, Triton-X 100 (Detergenz), Peroxidase-Substrat, Puffer, etc.).

Weitere detaillierte Informationen zum Test und der Durchführung sind im Datenblatt des FEMTELLE Tests (Ref. 899) hinterlegt

http://www.american-diagnostica.de/fileadmin/user_upload/datasheets/CE899_G.pdf

10.2. Die uPA/PAI-1-Testung - Kurzdarstellung

I. Frauenklinik

- 1) Entnahme des Mammakarzinomgewebes
- 2) Transport des frischen nicht fixierten Tumorgewebes zum Pathologen

II. Pathologie

- 1) Begutachtung des verdächtigen Gewebes durch den Pathologen
- 2) Abtrennen eines repräsentativen Tumorgewebestücks (mind. 50 mg)
- 3) Einfrieren und Lagerung des nicht fixierten Gewebes (mind. -20° C)
- 4) Versand des eingefrorenen Gewebes auf Trockeneis (falls Bestimmungslabor nicht im Hause)

III. Labordiagnostik

- 1) Proteinextraktion aus Tumorgewebe
- 2) Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration
- 3) uPA/PAI-1 ELISA Test (Quantifizierung der uPA/PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe)
- 4) Befundung und Übermittlung der Werte an den behandelnden Arzt

IV. Tumorkonferenz

- 1) Evaluation von uPA/PAI-1-Ergebnissen und klinisch-pathologischen Faktoren
- 2) Entwicklung eines individuellen Therapievorschlags

10.3. Ablauf der uPA/PAI-1 Testung im Klinischen Routinealltag

Die Diagnose Brustkrebs umfasst mehrere Schritte, wovon das Tasten, die Mammographie, der Ultraschall und die Gewebeuntersuchung (Biopsie) die wichtigsten Untersuchungsmethoden sind. Hat sich durch den Tastbefund, die Mammographie und eventuell die Ultraschalluntersuchung ein ernsthafter Verdacht auf einen bösartigen Tumor ergeben, wird eine Gewebeprobe (präoperative Biopsie) entnommen

Das gewonnene Material wird zur weiteren Untersuchung und Bestimmung der „klassisch“ klinisch-pathologischen Faktoren (z.B. Hormonrezeptor Status, HER2-Rezeptor Status, Tumordifferenzierung) an die Pathologie weitergeleitet. „Klassische“ Faktoren, mit denen bestimmt wird, ob auch ohne uPA/PAI-1 eine eindeutige Indikation zur Chemotherapie besteht, können somit bereits an dieser präoperativ entnommenen Biopsie erhoben werden (*siehe Frage 3*).

Ist die Indikationsstellung anhand dieser „klassischen Faktoren“ (ohne uPA/PAI-1) für oder gegen eine Chemotherapie gegeben, ist sie entweder nicht nötig oder die Patientinnen haben die Wahl zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapie.

Die Zuordnung zur „intermediären“ Gruppe (Patientinnen bei denen keine eindeutige Indikation für oder gegen eine Chemotherapie besteht) erfolgt ebenfalls auf Grundlage dieser klassischen Faktoren. Nach derzeitigen Therapiestandards und aktuellen Leitlinienempfehlung hat der FEMTELLE Test vor allem für nodal-negative Patientinnen mit einem intermediärem Risiko (älter 35 Jahre, HR+, HER2-, G2) eine klinische Relevanz.

Damit kann die Entscheidung, ob bei einer Patientin mit intermediärem Risiko, der uPA/PAI-1-Test herangezogen werden soll, schon vor der Operation getroffen werden. Wenn der uPA/PAI-1 Test durchgeführt werden soll, wird dies dem Pathologen vor der Operation mitgeteilt, damit er eine entsprechende Gewebeprobe für die uPA/PAI-1-Testung zurückstellen kann.

Die Gewebegewinnung erfolgt im Rahmen der Operation des Karzinoms. Das entnommene Gewebe muss frisch und unfixiert innerhalb einer Stunde zum Pathologen transportiert werden. Nach Entnahme einer repräsentativen Gewebeprobe (≥ 50 mg) durch den Pathologen wird das Tumorgewebe bei mind. -20°C ohne jeglichen Zusätze eingefroren. Die Lagerung des unfixierten gefrorenen Gewebes erfolgt bis zur Testdurchführung bei mind. -20°C (normaler Gefrierschrank, in jedem pathologischen Institut/Labor vorhanden).

Wird der uPA/PAI-1-Test nicht im Krankenhaus-internen Labor durchgeführt (z.B. Pathologie, Labor der Frauenklinik), wird die gefrorene unfixierte Gewebeprobe auf Trockeneis in eines der Bestimmungslabore versendet. Derzeit gibt es 28 Bestimmungslabore in Deutschland, die den uPA/PAI-1-Test durchführen. Der Probentransport auf Trockeneis ist ohne Mehraufwand in den klinischen Alltag zu integrieren. Entweder wird der Trockeneistransport direkt von den Bestimmungslaboren angeboten und organisiert (eigene Kurierfahrer) oder der Versand erfolgt über kommerzielle Kurierdienste (z.B. MEDLOG 24, GO). Der Kurierfahrer bringt für den Transport, bei Abholung der Proben das Trockeneis in einer dafür geeigneten Box mit, sammelt die gefrorenen Proben ein und transportiert diese direkt in das Bestimmungslabor.

Im Bestimmungslabor erfolgt dann die quantitative Bestimmung der uPA/PAI-1-Proteinkonzentrationen im Tumorgewebe. Nach Homogenisierung der Tumorgewebeproben erfolgt zunächst die Proteinextraktion aus dem Tumorgewebe. Nach Zentrifugation des Gewebeeextrakts erfolgt die Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration (BCA Test) sowie die quantitative Bestimmung der uPA/PAI-1-Protein-Konzentrationen im Tumorgewebeeextrakt. Die Bestimmung von uPA/PAI-1 erfolgt mittels FEMTELLE uPA/PAI-1-ELISA.

Die Ergebnisse des Labors, werden nach ca. 1 Woche wieder an das Krankenhaus übermittelt.

10.4. Interpretation der Ergebnisse

Die gemessenen Konzentrationswerte für uPA und PAI-1 im Tumorgewebe werden auf die Proteingesamtmenge im Tumorgewebe bezogen und so dem Arzt übermittelt.

Folgende Schwellenwerte (Cut-off-Werte) wurden durch langjährige Studien bestätigt (Harbeck, et al., 1999)

uPA = 3 ng/mg Gesamtprotein
PAI-1 = 14 ng/mg Gesamtprotein

Durch Vergleich der individuellen Konzentrationswerte mit den Schwellenwerten kann der Arzt diejenigen Patientinnen identifizieren, die nach operativer Entfernung des Tumors ein hohes bzw. niedriges Rezidivrisiko tragen.

Liegen sowohl der uPA als auch der PAI-1-Wert (also beide Werte) unter dem Cut-off- Wert, so besteht in der intermediären Risikogruppe ein geringes Rezidivrisiko (LOE-1a), (Jänicke, et al., 2001), (Look, et al., 2002), (Harbeck, Kates, & Schmitt, 2002), das mit Hilfe aller vorhandenen Faktoren (nicht nur uPA/PAI-1) abgeschätzt wird. Ist dieses Risiko hinreichend gering (etwa unter 10% in 10 Jahren), so ist die Indikation zu einer adjuvanten Chemotherapie nach der S3-Leitlinie nicht erfüllt.

Ist der uPA und/oder PAI-1-Wert erhöht (über dem Cut-off- Wert), so besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko. Darüber hinaus profitiert diese Patientin (gemessen an der Hazard-Ratio) besonders stark von einer adjuvanten Chemotherapie (Jänicke, et al., 2001), (Harbeck N. , et al., 2002a), (Schmitt, et al., 2011).

Die uPA/PAI-1 Ergebnisse werden zusammen mit den „klassischen“ klinisch pathologischen Faktoren in einer interdisziplinären Tumorkonferenz evaluiert. Auf Grundlage aller Faktoren wird dann ein individueller Therapieverschlagn entwickelt, der gemeinsam mit der Patientin besprochen wird.

10.5. Qualitätsanforderungen bei Probenentnahme und Durchführung:

Probenentnahme:

- 1) Für den Einsatz der uPA/PAI-1-Testung ist kein weiterer invasiver Eingriff notwendig. D. h. es ist lediglich die chirurgische Expertise zur Entnahme eines geeigneten Resektates nötig, die bei jedem Operateur, der in diesem Bereich arbeitet, vorausgesetzt werden kann.
- 2) Die Probensicherung (d.h. Entnahme der repräsentativen unfixierten Gewebeprobe aus dem Geweberesektat) für den uPA/PAI-1 Test erfolgt durch den zuständigen Pathologen. Falls eine präoperative Stanzbiopsie bei der Patientin durchgeführt wurde, sollte die Gewebeprobe nicht aus dem Bereich des Stanzkanals entnommen werden, da fibroblastische Entzündungsreaktionen um den Biopsie-Kanal herum in einigen Fällen zu einer zusätzlichen uPA und PAI-1-Expression führen können (Haas, Park, Hahne, & Fischer, 2008).

Durchführung des Tests:

Wie oben beschrieben, wird der FEMTELLE uPA/PAI-1 Test in Deutschland und Frankreich in zertifizierten Laboren (z.B. Pathologien, Labore in Frauenkliniken, Diagnostiklabore) durchgeführt (= dezentrale Bestimmung).

Um eine qualitätsgesicherte Durchführung des Tests in allen Laboren zu gewährleisten sind folgende Anforderungen zu beachten:

- 1) Das Tumorgewebe darf nicht fixiert sein (d.h. frisches oder gefrorenes Gewebe ist für den Test notwendig)
- 2) Für die Bestimmung sollte mindestens 50 mg Tumorgewebe eingesetzt werden. Die amerikanischen ASCO Leitlinien (2007) empfehlen zwar noch 300 mg Tumorgewebe, diese Mengenangaben aus den ASCO Leitlinien beziehen sich jedoch noch auf die ersten klinischen Studien, als primäre Brustkrebstumore bei Diagnosestellung noch deutlich größer waren. Dass die Bestimmung von uPA und PAI-1 Konzentrationen auch aus kleineren Gewebeproben durchgeführt werden kann, haben Thomsen et al. 2009 gezeigt (Thomssen, et al., 2009).
- 3) Aus Qualitätsgründen sollten bei jedem Testlauf Patientenproben immer zusammen mit uPA und PAI-1 Kontrollproben getestet werden. Alle Labore verwenden dazu die gleiche externe uPA/PAI-1 Kontrolle, die im Labor von Prof. Fred Sweep (Quality Assurance Center der Universität Nijmegen, NL) hergestellt wird. Für diese Kontrolle sind die zu erreichenden Zielwerte für uPA und PAI-1 bekannt und im entsprechenden Datenblatt angegeben. Diese Kontrolle ist bei American Diagnostica GmbH erhältlich.
- 4) Im Rahmen der Qualitätssicherung nehmen die Bestimmungslabore regelmäßig an internationalen Qualitätsstudien teil (Leitung Prof. Sweep; Quality Assurance Center der Universität Nijmegen, NL). Die Labore werden bezüglich der „langfristigen Durchführung“ und der intra- und inter- Assay-Variationen beobachtet. Jeder Teilnehmer erhält dazu anonymisierte Proben für die uPA und PAI-1 Analysen. Die Ergebnisse werden im Labor von Prof. Sweep zentral ausgewertet und den Laboren mitgeteilt. Jedes Labor erhält jährlich einen Bericht über die eigenen intra-Labor-Variationen. Außerdem erhält das Labor eine Mitteilung über das Abschneiden im Vergleich zu den anderen teilnehmenden Laboren.
- 5) Labore, die die Testung neu einführen, werden durch ein erprobtes Labor geschult und eingewiesen. In einem nächsten Schritt führen die Labore eigene Validierungsläufe mit bekannten Tumorgewebeproben und Extrakten bzw. externen uPA/PAI-1 Kontrollen durch (siehe oben). Sind die Validierungsläufe in Ordnung, kann das Labor Patientenproben bestimmen.

Fragebogen

zum Thema Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c SGB V

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.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an biomarkertest@g-ba.de zu übersenden.

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



Fragebogen

Funktion des Einschätzenden

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

--

Fragebogen

1. Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?	
2. Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
3. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?	
4. Welche Vorgehensweise bei der Indikationsstellung ist nach Ihrer Ansicht gegenwärtig als übliche Vorgehensweise im Sinne eines medizinischen Standards zu betrachten? Falls Sie der Auffassung sind, dass eine solche Vorgehensweise einen oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Tests einschließt: Welche Vorgehensweise war oder ist üblich, wenn keiner der in Tabelle 1 genannten Tests angewandt wird? Bitte berücksichtigen bzw. bewerten Sie die Rolle von u. a. Tumorgöße und Grading.	
5. Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.	
6. Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.	
7. Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte und Ihrer Ansicht nach geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden der aufgeführten Tests in Tabelle 1 im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie belegen. Äußern Sie sich bitte bei	



Fragebogen

<p>diesem diagnostisch therapeutischen Vorgehen auch zur diagnostischen Genauigkeit und zur prognostischen Güte des Tests. Bitte nennen Sie insbesondere Studien in denen verschiedene Tests oder andere Vorgehensweisen (siehe Frage 4) zur Indikationsstellung vergleichend untersucht wurden.</p>	
<p>8. Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.</p>	
<p>9. Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?</p>	
<p>10. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.</p>	
<p>11. Welche weiteren, nicht in Tabelle 1 aufgelisteten, Testverfahren sind Ihnen im Rahmen der Indikationsstellung bekannt und welche Erfahrungen haben Sie ggf. mit diesen? Bitte formulieren Sie ihre Aussagen in Bezug auf diese ggf. weiteren Testverfahren analog der Aussagen zu den in Tabelle 1 enthaltenen Testverfahren.</p>	
<p>12. Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.</p>	
<p>13. Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.</p>	
<p>14. Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.</p>	



Fragebogen

15. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	
--	--

Tabelle 1. Auflistung der im Beratungsantrag genannten Biomarkertests

Oncotype
Endopredict
MammaPrint
BluePrint
TargetPrint
Breast cancer index (Biotheranostics)
Mammostat
PAM50
IHC4
Rotterdam 76
Radox BCA
Genomic Grade Index

Biomarker bei Mammakarzinom

Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der
Ankündigung des Beratungsthemas

Nummer	Stellungnehmer	Beantwortete Fragen
1.	Berufsverband der Frauenärzte e.V	1,2,3,4
2.	Bundesverband Deutscher Pathologen	1,2,3,4
3.	Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.	
4.	DGGG und DGS	1,2,3,4
5.	Genomic Health	1,2,3,4
6.	HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	1,2,3,4
7.	Herr Prof. Ohlinger, Uniklinik Greifswald Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	1,2,3,4
8.	Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	1,2,3,4
9.	Myriad Genetics	1,2,3,4
10.	NanoString Technologies GmbH	1,2,3,4
11.	Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	
12.	Roche Pharma AG	
13.	Sividon Diagnostics GmbH	1,2,3,4
14.	Westdeutsche Studiengruppe GmbH	1,2,3,4

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

Literaturhinweise: Siehe separates Literaturverzeichnis bzw. Volltexte

Inhaltsverzeichnis:

FRAGE 1.....	2
FRAGE 2.....	11
FRAGE 3.....	18
FRAGE 4.....	26

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Frage 1

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>In der klinischen Praxis erfolgte die Risikostratifizierung beim primären Mammakarzinom bis vor wenigen Jahren ausschließlich auf der Basis klinischer Kriterien und der morphologischen Tumoranalyse der Pathologen. Die verschiedenen erhobenen Risikofaktoren werden auf der Basis aktueller Therapieleitlinien gegeneinander gewichtet. Wichtige Parameter sind dabei das Alter und der Allgemeinzustand der Patientin, der Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus, HER2-Status, Grading, Tumorgroße, Nodalstatus, die Vaskularisierung des Tumors sowie ggf. weitere vom Pathologen analytisch bestimmte Tumoreigenschaften wie der Anteil ki67-überexprimierender Zellen¹. Die in Deutschland wichtigsten Therapieleitlinien, nach der die Wichtung dieser verschiedenen Risikofaktoren gegeneinander erfolgt, sind die S3 Leitlinie der AWMF2, die Therapieleitlinie für das Mammakarzinom der Frau der DGHO3 sowie - besonders verbreitet - die Leitlinien der AGO⁴.</p> <p>Tumore, bei denen keiner der verwendeten Risikofaktoren erhöht ist, werden entsprechend den meisten Leitlinien als „Niedrig-Risiko-Tumore“ klassifiziert. Tumore, bei denen einer oder mehrere Risikofaktoren erhöht sind, sind entsprechend „Mittlere-Risiko“ oder „Hoch-Risiko-Tumore“. Die Risikostratifizierung der Tumore nach unterschiedlichen Leitlinien ergibt teilweise unterschiedliche Ergebnisse, da zwischen den einzelnen Leitlinien nicht immer ein Konsens besteht, wie verschiedene Risikofaktoren gewichtet werden sollten. Obwohl die einzelnen Risikofaktoren teilweise schon seit Jahrzehnten verwendet werden, ist der Level of Evidence vieler dieser Faktoren vergleichsweise niedrig. Es gibt zu diesen Risikofaktoren zumeist keine prospektiven Studien. Oft wurde ihre diagnostische Relevanz nur aus Kohorten-Analysen außerhalb von klinischen Studien abgeleitet. Trotzdem wird die Validität der geschilderten Risikostratifizierung zu Recht nur selten in Frage gestellt. Eine neue Strategie zur Risikoeinschätzung beim primären Mammakarzinom erlauben Biomarkertests, speziell Genexpressionstests. Sie haben sich im angelsächsischen Raum (USA, UK, Irland) bereits zur etablierten klinischen Praxis entwickelt. Im übrigen Westeuropa ist die Entwicklung noch weniger weit vorangeschritten. Alle validierten Genexpressionstests erlauben es, die Prognose einer Patientin unter rein endokriner Therapie, also ohne Chemotherapie zu bestimmen. Es ist heute allgemein akzeptiert, dass der relative Vorteil, den eine Chemotherapie bei der Behandlung des primären</p>	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Mammakarzinoms vermittelt, subgruppenunabhängig etwa 30% beträgt⁵. Ist das absolute Metastaserisiko unter endokriner Therapie also 10%, dann vermindert eine Chemotherapie dieses Risikos um ca. 3%. Dies entspricht auch der Häufigkeit der durch Chemotherapie üblicherweise verursachten lebensbedrohlichen Nebenwirkungen⁶. Deswegen ist es heute Konsens, bei einem Metastaserisiko unter endokriner Therapie von 10% oder weniger auf eine Chemotherapie zu verzichten⁷. Daher sind Genexpressionstests, obwohl ausnahmslos prognostische Biomarker, geeignet, für Patientinnen in der mittleren Risikogruppe eine Therapieentscheidung zu begründen.</p> <p>Die bisher beschriebenen Biomarkertests für das primäre Mammakarzinom sind nicht in der Lage, vorherzusagen, ob eine Patientin einen überproportionalen Vorteil von einer Chemotherapie haben wird („Chemobenefit“). Anders lautenden Aussagen speziell zum Oncotype DX halten einer Überprüfung nach wissenschaftlichen Standards nicht stand^{8, 9}.</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Den behandelnden Gynäko-Onkologen steht eine Reihe von klinischen und pathologischen Parametern für eine Risikoabschätzung beim primären Mammakarzinom zur Verfügung. Die international anerkannten Leitlinien und Expertenempfehlungen berücksichtigen u. a. die folgenden etablierten klinischen und histopathologischen Prognosefaktoren: Tumorgröße, Nodalstatus, Grading (Differenzierungsstatus). In der molekularen Pathologie wird zusätzlich mittels Immunhistochemie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) der Östrogen- (ER) und HER2 Rezeptorstatus bestimmt. Anhand dieser Bestimmung kann jeder Tumor einer molekularen Subgruppe (ER+/HER2-, HER2+, ER-/HER2-) zugeordnet werden, die für die Risikoabschätzung und Therapieentscheidung relevant ist. Die klassischen klinischen/pathologischen Parameter können zu unterschiedlichen Risikoscores (z.B. Adjuvant! Online) zusammengefasst werden, die eine Vorhersage über den klinischen Verlauf der Erkrankung ermöglichen. Patientinnen, bei denen keiner der gängigen Risikofaktoren erhöht ist, haben ein sehr niedriges Rückfallrisiko. Wenn hingegen mehrere Parameter ein deutlich erhöhtes Metastasenrisiko indizieren, werden die Patientinnen einer Hochrisikogruppe zugeordnet. Bei Patientinnen mit mittlerem Risiko können die Genexpressionstests die Risikoeinschätzung der klassischen Faktoren und kombinierten Scores ergänzen und eine klare Therapieentscheidung ermöglichen (Details s. Punkt 3, 4).</p>	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Bei der Beantwortung der folgenden Fragen fokussieren wir uns auf die Genexpressions-tests: Oncotype DX und EndoPredict (s. auch Punkt 15). Allen anderen angeführten Tests (s. Tabelle 1) wurde laut den aktuellen Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) nicht der höchste klinische Evidenzlevel zugesprochen (s. Punkt 4). PAM50 (Prosigna) werden wir zusätzlich in unserer Betrachtung berücksichtigen, da kürzlich die zweite unabhängige „prospektivretrospektive“ Validierungsstudie veröffentlicht wurde (Gnant et al., Ann Oncol., 2014)¹, sodass der PAM50-ROR Test nun auch den formalen Kriterien des klinischen Evidenzlevel 1 entspricht (Simon et al., J Natl Cancer Inst, 2009)². Der EndoPredict Test ist der einzige Test, der das Testergebnis mit zwei klinischen Parametern (der Tumorgröße und dem Nodalstatus) zu einem prognostischen Hybridscore – dem EPclin Score - kombiniert.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p><i>Bestimmung der folgenden Parameter:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ <i>Tumordurchmesser</i> ➔ <i>Nodalstatus</i> ➔ <i>Grading (G)</i> ➔ <i>Hormonrezeptor-(HR)-Status (%-Expression)</i> <p><i>HER2-Status</i></p>	
<p>Genomic Health Deutschland GmbH</p>	<p>Die bisherigen Strategien zur Risikoeinschätzung aus Anamnese, bildgebender Diagnostik und insbesondere Bestimmung der klassischen klinisch-pathologischen Risikofaktoren (z.B. Alter, familiäre Erkrankungen, ER/PgR, Grading, Lymphknotenbefall) wurde in den letzten Jahren systematisch durch die Integration von molekularen Tests ergänzt (z.B. Ki-67, UPA/PAI-1, Mammprint, Oncotype DX, Endopredict).</p> <p>Da die Behandlung von Brustkrebspatientinnen mit primärem Mamma-Karzinom in zertifizierten Brustzentren erfolgt, ist die Festlegung der Risikoeinschätzung eine Entscheidung des Tumorboards des Brustzentrums.</p> <p>Beim Herangehen muss der Zeitpunkt der Bestimmung unterschieden werden zwischen den Faktoren, die vor der Operation vorliegen (z.B. Alter, BMI) bzw. aus einer Biopsie bestimmt werden können (z.B. ER/PgR, Grading, Ki-67, ggf. Oncotype DX</p>	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen							
	<p>Test), jenen für die während der Operation Frischgewebe bereitgestellt werden muss (UPA/PAI, Mammaprint), und jenen die am archivierten Material des bei der Operation entnommenen Gewebes bestimmt oder bestätigt werden (z.B. ER/PgR, Grading, Ki-67, Oncotype DX, andere Genexpressionstests) Die Strategie der Risikoeinschätzung ist ein mehrstufiger Prozess orientiert an den verfügbaren Therapiemodalitäten Operation, neoadjuvante oder adjuvante Therapie, Antihormonelle Therapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie, und Bestrahlung. Die in Tabelle 1 aufgeführten Tests werden insbesondere dann eingesetzt, wenn aufgrund der Bestimmung anhand der klassischen klinisch-pathologischen Faktoren keine klare Indikationsstellung für eine Chemotherapie in Kombination mit einer Antihormonellen Therapie gegeben ist. Die erfolgt z.T. nach der Bestimmung der klinisch-pathologischen Faktoren aus der Biopsie, mit anschließender Testung ebenfalls an der Biopsie-Gewebeprobe, zum größten Teil allerdings nach der Operation und der Bestimmung der klinisch-pathologischen Faktoren aus der bei der Operation gewonnenen Gewebeprobe.</p> <p>Für die systemische Therapieentscheidung ist für das Tumorboard neben der Risikoeinschätzung die Information aus den für die jeweilige Therapie Prädiktiven Faktoren entscheidend (ER für Antihormonelle Therapie, HER2 für Antikörpertherapie, UPA/PAI oder Oncotype DX für die Chemotherapie).</p> <p>In Tabelle A befindet sich eine Auflistung aller klinisch relevanter Prognose undprädiktiver Faktoren aus der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) vom 1. März 2014 (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014).</p> <table border="1" data-bbox="432 1074 1574 1385"> <tr> <td data-bbox="432 1074 1574 1145">Tabelle A: klinisch relevanter Prognose- und prädiktiver Faktoren der AGO-Leitlinie 2014</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1145 1574 1185">Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1185 1574 1225">Stand 27.03.2014</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1225 1574 1265">Tumorgröße</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1265 1574 1305">Lymphknotenstatus</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1305 1574 1345">Vorliegen von Fernmetastasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1345 1574 1385">Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)</td> </tr> </table>	Tabelle A: klinisch relevanter Prognose- und prädiktiver Faktoren der AGO-Leitlinie 2014	Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom	Stand 27.03.2014	Tumorgröße	Lymphknotenstatus	Vorliegen von Fernmetastasen	Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)	
Tabelle A: klinisch relevanter Prognose- und prädiktiver Faktoren der AGO-Leitlinie 2014									
Prognosefaktoren I – Primäres Mammakarzinom									
Stand 27.03.2014									
Tumorgröße									
Lymphknotenstatus									
Vorliegen von Fernmetastasen									
Histologischer Typ (kolloid, muzinös, tubulär etc.)									

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	Grading (Elston&Ellis)	
	Alter	
	Einbruch in Lymph- und/oder Blutgefäße	
	pCR nach NACT* bei (HR+/G3, HER2+, TN)	
	BMI	
	Prognosefaktoren II – Primäres Mammakarzinom	
	ER / PgR	
	HER2 (IHC, FISH)	
	ER / PgR / HER2 als Surrogatmarker für molekulare Subtypen	
	uPA / PAI (Femtelle® ELISA)§ in N0	
	Proliferationsmarker	
	Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	
	Mitotic activity Index (MAI)	
	Prognosefaktoren III – Primäres Mammakarzinom	
	Disseminierte Tumorzellen (DTC, im Knochenmark)	
	Zirkulierende Tumorzellen (CTC, im Blut, Cell Search®) §	
	CTC-Phänotypen	
	21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) § (N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)	
	8-Gensignatur (EndoPredict®) § (postmenopausal, N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)	
	70-Gensignatur (MammaPrint®), N0-1	
	PAM 50 (Prosigna®) § (postmenopausal, N0-1 ER+ HER2-, endokrin behandelt)	
	IHC4 (zentrale Pathologie, publizierter Algorithmus) #	
	Neoadjuvante Chemotherapie Therapieprädiktion I	
	Junges Alter	
	cT1 / cT2-Tumore o. N0 o. G3	
	Negativer ER- und PgR-Status	
	Triple negative breast cancer (TNBC)	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	Positiver HER2-Status	
	Nicht-lobulärer Subtyp	
	Frühes klinisches Ansprechen	
	Neoadjuvante Chemotherapie Therapieprädiktion I	
	PAM50 (Prosigna\$)	
	70-Gensignatur (Mammaprint\$)	
	Ki-67	
	Tumour infiltrating Lymphocytes	
	PIK3CA mutation	
	Prädiktive Faktoren – Endokrine Therapie	
	Endokrine Therapie	
	ER/PgR Status	
	IHC Färbeintensität (ER/PgR)	
	Tamoxifen	
	CYP2D6 Polymorphismus	
	Ovarielle Ablation	
	Menopausenstatus	
	Aromataseinhibitoren vs. Tamoxifen	
	Menopausenstatus	
	ER / PgR / HER2 als Einzelmarker	
	Lobulärer Subtyp	
	Ki-67 hoch (publizierte Cutoffs >11% und >14 %)	
	BMI	
	Prädiktive Faktoren – HER2 gezielte Therapie / Adjuvante Chemotherapie	
	Anti-HER2-Therapie	
	HER2	
	Adjuvante Chemotherapie	
	uPA / PAI1 (Femtelle®) ELISA \$	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>21-Gen-Recurrence-Score (Oncotype DX®) §</p> <p>* NACT = Neoadjuvante Chemotherapie</p> <p>§ Validierte klinische Daten sind nur verfügbar für diesen Assay</p> <p>§ Validierte klinische Daten nur verfügbar für diesen Assay</p>	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Klassische Parameter, uPA, PAI, Nodalstatus, Her2 neu, KI 67, TNM	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Prognoseeinschätzung basierend auf pathologischen, klinischen und molekularen Markern in Anlehnung an in der Praxis relevante Leitlinien (z.B. AGO ¹).	
Mamma <i>Mia!</i> Das Brustkrebsmagazin	<p>Das individuelle Risiko einer Brustkrebspatientin ergibt sich aus dem Zusammenspiel von verschiedenen klinischen und pathologischen Faktoren. Klassischerweise werden hierbei Nodalstatus, Tumorgröße, Grading, Hormon- und HER2/neu- Rezeptorstatus, der Einbruch in Lymphbahnen und Blutgefäße sowie das Alter der Patientin berücksichtigt. In vielen Kliniken wird auch der Proliferationsmarker KI-67 mit einbezogen.</p> <p>Anhand dieser Daten lassen sich Patientinnen grob den Risikogruppen (niedriges, mittleres, hohes Risiko) zuordnen.</p>	
Myriad GmbH	Prognoseeinschätzung basierend auf pathologischen, klinischen und molekularen Markern in Anlehnung an in der Praxis relevante Leitlinien (z.B. AGO ²).	
NanoString Technologies GmbH,	Klassische klinisch-pathologische Kriterien wie nodaler Status, Tumorgröße, Alter der Patientin, Tumorgrad, Hormonrezeptorstatus, Proliferation und Vorhandensein von peritumorale Invasion (ESMO-Leitlinien) werden seit einigen Jahrzehnten für die Stratifizierung von Risiken und als Indikatoren für adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium verwendet. Dies sind auch die einzigen Faktoren, die bis 2011 von den internationalen St. Gallen Leitlinien empfohlen wurden (Goldhirsch, Ann Oncol 2011).	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Darüber hinaus hängt bei Patientinnen nach brusterhaltender Therapie (BCT) das ipsilaterale Brustkrebs-Rezidivrisiko vom Status der Resektionsränder und dem Vorhandensein einer extensiven intraduktalen Komponente ab.</p> <p>Allerdings haben inzwischen verschiedene Daten zur molekularen Klassifizierung bei Brustkrebs, die von Perou et al. (Nature 2000) veröffentlicht wurden, für eine Veränderung unserer Strategie zur Risikobewertung gesorgt. Seitdem hat sich die Evidenzlage im Sinne einer Unterstützung des Einsatzes der Genexpressionsprofilierung weiter verstärkt. Laut den St. Gallen Leitlinien von 2013 <i>„hat sich in den vergangenen 2 Jahren eine breite Evidenzlage zur Unterstützung des Einsatzes von Multi-Gensignaturen zur Differenzierung zwischen Patientinnen mit luminaler Krankheit entwickelt.“</i></p> <p>Nun können Genexpressionsprofile eingesetzt werden, mit deren Hilfe die Erfassung noch weiterer prognostischer Informationen über klinische Parameter hinaus, die Einschätzung des Fern- und Spätrezidivrisikos, die Generierung von Daten zur intrinsischen Subtypisierung und Orientierungshilfe beim Einsatz von Chemotherapie ermöglicht werden.</p> <p>In der klinischen Praxis hat sich mittlerweile eine entsprechende Entwicklung vollzogen, d.h. Ergebnisse der Genexpressionsprofilierung werden als Entscheidungshilfe herangezogen, wenn es um den Einsatz von Chemotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit ER-positiver, HER2-negativer Krankheit geht; Gleiches gilt für die Bestimmung intrinsischer Subtypen. Die größte Präzision bei der Identifizierung intrinsischer Subtypen wird durch molekulare Technologien erreicht (Tabelle 1 der St. Gallen Leitlinien 2013).</p> <p>Die Hormonrezeptor-positive Gruppe wird im Wesentlichen in die Untergruppen Luminal A (niedrige Proliferationsrate/bessere Prognose) und Luminal B (hohe Proliferationsrate/schlechtere Prognose) aufgeteilt, wobei es jedoch auch einige Patientinnen gibt, die dem Basal-like oder HER2-enriched Typ zuzuordnen sind.</p> <p>Seit 2011 wird für Brustkrebs im Frühstadium, wie auch im aktuellen St. Gallen Konsensus von 2013 dargestellt, die adjuvante Chemotherapie auf Basis molekularer Subtypen (Luminal B, Basal-like, HER2-Subtyp) in Verbindung mit klassischen klinisch-pathologischen Parametern wie der Anzahl der Lymphknoten und des Tumorgrades empfohlen.</p>	

Frage 1: Welche Strategien zur Risikoeinschätzung beim primären Mamma-Karzinom gibt es?

Institution	Antwort	Anmerkungen
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	-	
Roche Pharma AG	-	
Sividon Diagnostics GmbH	Die Risikoeinschätzung erfolgt über das Alter der Patientin, über Parameter, die die Biologie des Primärtumors widerspiegeln (z.B. Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Grading, Proliferationsmarker [Ki67; Mitotic Index], histologischer Subtyp, Genexpressionssignatur, uPA/PAI) sowie über Parameter, die den Ausbreitungsgrad und die Tumormasse beschreiben (Tumorgröße, Nodalstatus, Fernmetastase, zirkulierende Tumorzellen) [1]. Die für eine Therapieentscheidung wichtige Bewertung und Gewichtung der einzelnen Parameter für eine konkrete Risikoeinschätzung bei der individuellen Patientin erfolgt durch klinische Leitlinien und „online“ verfügbare Algorithmen wie <i>Adjuvant!Online</i> [www.adjuvantonline.com].	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	Konventionell werden zur Risikoklassifikation die folgenden Methoden herangezogen: TNM-Klassifikation, Immunhistochemie mit Hormonrezeptorbestimmung, HER2 Rezeptorbestimmung, Grading, Alter der Patientin und ggf. Ki-67 als Proliferationsmarker. Diese Faktoren wurden zur Risikoklassifikation und Indikation der adjuvanten Chemotherapie gemäß St. Gallen Konsensus bis zum Jahr 2011 [1] herangezogen. Seit 2000 gibt es die molekulare Klassifikation[2], die insbesondere in der Gruppe der HR+ Karzinome zusätzlich zwischen luminal A Tumoren (niedrige Proliferationsrate/gute Prognose) und Luminal B (hohe Proliferationsrate/schlechte Prognose) unterscheidet. Seit 2011 empfehlen der St. Gallen Konsensus/die AGO Therapieempfehlungen subtypenspezifisches Vorgehen (luminal B, basal-like und HER2 Subtypen) zur Indikationsstellung der adjuvanten Chemotherapie neben den klassischen prognostischen Faktoren (z.B. 4 oder mehr befallene Lymphknoten, G3)	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Frage 2

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Das Ziel der Therapie des primären nicht-metastasierten Mammakarzinom ist, die Patientin von Ihrem Tumor dauerhaft zu heilen (kurative Behandlung), dadurch ihre Lebenszeit zu verlängern und eine dauerhaft hohe Lebensqualität sicher zu stellen. Schwere Therapienebenwirkungen (v.a. Herzschädigungen, Sekundärmalignome, irreversible Nervenschädigungen, schwere Hämatotoxizitäten), die mit einer Chemotherapie einher gehen können und bei einer palliativen Therapie eventuell in Kauf genommen werden müssen, sind daher bestmöglich zu vermeiden.</p> <p>Eine zielführende Behandlung beim primären Mammakarzinom muss daher risikoadaptiert erfolgen.</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Nach der operativen Entfernung des Tumors sollte das Risiko einer Metastasierung mit einer adjuvanten Therapie signifikant reduziert werden. Abhängig von den Tumorcharakteristika (z.B. Rezeptorstatus) stehen verschiedene Therapiestrategien in der adjuvanten Situation zur Verfügung. Endokrine Therapie, Chemotherapie und eine zielgerichtete Therapie mit therapeutischen Antikörpern können das Rezidivrisiko signifikant senken. In einer großen klinischen Meta-Analyse konnte z.B. kürzlich gezeigt werden, dass die adjuvante Chemotherapie das Risiko einer Fernmetastasierung beim frühen Mammakarzinom um durchschnittlich 33% reduziert [3]. Gleichzeitig bringt diese zytotoxische Behandlung aber auch ein breites Spektrum an nicht unerheblichen Risiken und Nebenwirkungen mit sich. Somit sollte sich die Wahl der adjuvanten Therapiestrategie an dem individuellen Rückfallrisiko und dem Gesundheitszustand der jeweiligen Patientin orientieren. Zielgröße ist somit zum einen die Verhinderung einer Metastasierung der Erkrankung, zum anderen die Vermeidung von therapiebedingten Nebenwirkungen. Hierzu ist es vor allem wichtig, die Gruppe von Patientinnen zu identifizieren, die ohne Chemotherapie eine sehr gute Prognose haben.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p><i>Senkung des Rückfallrisikos unter Inkaufnahme einer möglichst geringen Therapie-assoziierten Toxizität</i></p>	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Institution	Antwort	Anmerkungen
Genomic Health Deutschland GmbH,	<p>Nach der R0-Resektion eines Primärtumors besteht das vorrangige Behandlungsziel einer adjuvanten Brustkrebstherapie darin, das Fernrezidivrisiko der einzelnen Patientin zu senken. Für die adjuvante systemische Therapie ist der wissenschaftlich anerkannte und etablierte, mortalitätsbezogene Surrogatparameter „Rezidivfreies Überleben nach 5 bzw. 10 Jahren“ der in den meisten Studien verwandte Endpunkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine adjuvante Chemotherapie kann das Fernrezidivrisiko für bestimmte Patientinnen vermindern, wobei der individuelle Nutzen von der Tumorbiologie, den Komorbiditäten und der Art und Intensität der Chemotherapie abhängt (Ref. 8, EBCTCG 2005). Eine Chemotherapie ist allerdings mit einer erheblichen Toxizität und einem deutlichen Krankheitsgefühl verbunden (Ref. 9, Binkley 2012). Patientinnen mit triple-negativem und HER2-positivem Brustkrebs profitieren in hohem Maße von einer Chemotherapie, der absolute klinische Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie für Patientinnen mit ER-positivem, HER2- negativem frühem Mammakarzinom ist jedoch als mäßig zu bewerten (geschätzter absoluter Nutzen von 4 Prozentpunkten (92 % mit Chemotherapie gegenüber 88 % ohne Chemotherapie in Bezug auf das Risiko eines Fernrezidivs innerhalb der nächsten 10 Jahre in der NSABP-20-Studie). Die mit der Chemotherapie einhergehende toxische Belastung ist jedoch erheblich; aus diesem Grund ist die Auswahl der Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten sollen, aus klinischer Sicht ein wichtiges Problem für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs (Ref. 10, Paik 2006). Ein hoher Anteil an Patientinnen weist ein mittleres Risiko auf (gemessen an herkömmlichen Parametern); hier ist der Nutzen einer Chemotherapie schwer einzuschätzen. • Die adjuvante Strahlentherapie senkt das Risiko lokoregionaler Rezidive nachweislich um ca. die Hälfte und kann zu einem längeren Überleben bei Brustkrebs im Frühstadium beitragen (Ref. 11, EBCTCG 2011). Sie sollte 4-6 Wochen nach der OP oder nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie eingeleitet werden. • Die endokrine Therapie ist bei Patientinnen mit Östrogen- und/oder Progesteronrezeptor-positivem (ER+ oder PR+) Brustkrebs angezeigt (Ref. 12, Puntoni 2009, Ref. 13, S3 Leitlinie 2008, Ref. 14, Hammond 2010). Bei Patientinnen mit hohem Risikoprofil kommt eine verlängerte endokrine Behandlung (länger als 5 Jahre) von bis zu 10 Jahren nach der Diagnose infrage (siehe ATLAS-Studie 	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>und AGO-Leitlinie). Prämenopausale Frauen sind durch Chemotherapie zu behandeln, sehr junge Frauen zusätzlich durch Eierstock-Ablation; postmenopausale Frauen werden entweder mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen therapiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ca. 10-15 % der invasiven Mammakarzinome im Frühstadium sind HER2-positiv. Diese Patientinnen sind durch eine gegen HER2 gerichtete Therapie (Trastuzumab) und Chemotherapie zu behandeln. Die zusätzliche Gabe von Trastuzumab über ein Jahr senkt das Fernrezidivrisiko für diese Patientinnen um ca. 50 % (Ref. 3, Goldhirsch 2011, Ref. 4 AGO Empfehlungen 2014, Ref. 15, Romond 2005, Ref. 16, Paik 2004, Ref. 82 Piccart-Gebhart 2005). Zusätzliche Behandlungsziele bei der Therapieentscheidung schließen die Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der krankheitsbezogenen wie auch der aus Nebenwirkungen und Spätfolgen einer Therapie resultierende Morbidität ein. Diese werden in Relation zum zu erwartenden Nutzen der Therapie bei der Verbesserung des rezidivfreien Überlebens betrachtet. • Die Chemotherapiebehandlung ist mit einer Gesamtabnahme der Lebensqualität der Patientinnen unter Nutzung generischer Fragebögen verbunden (Ref. 49, Meyers 2013, Ref. 50, Ganz 2013, Ref. 51 CBCN.RCCS Patient Network Report 2010), hat aber auch erhebliche Auswirkungen auf deren Re-Integration ins Berufsleben (Ref.51, CBCN.RCCS Patient Network Report 2010 , Ref. 52, Jagsi 2014, Ref. 53, Peugniez 2011) In einer kürzlichen Studie wurde gezeigt, dass Chemotherapie mit signifikant längerer Krankschreibung (14 Monate vs 7 Monate ohne Chemotherapie) und weniger Patientinnen, die insgesamt ins Berufsleben zurückkehren konnten, verbunden ist (Ref. 53, Peugniez 2011). Die Auswirkungen auf die Rückkehr der Patientinnen ins Berufsleben ist v.a. mit den Nebenwirkungen der Chemotherapie verbunden, insbesondere mit den kognitiven Auswirkungen der Chemotherapie welche von Patientinnen mit Beschwerden bezüglich Gedächtnis und Konzentrationsschwierigkeiten berichtet werden (Ref.49, Meyers 2013, Ref. 50, Ganz 2013). Biomarkerbasierte Tests die prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie sind können helfen, die negativen Auswirkungen der Chemotherapie zu verringern und die therapiebedingte Toxizität zu reduzieren. Es wurde gezeigt, dass der Einsatz dieser prädiktiven Tests in der klinischen Routine zu einer Gesamtabnahme des Einsatzes von Chemotherapie führt (Ref. 83, Hasset et al, J Clin Oncol 2012). 	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> Ein weiterer wichtiger Effekt der Genexpressionstests beim Mamma-Karzinom ist die Zunahme des Vertrauens von Patientinnen und behandelnden Ärzten in die Therapieentscheidung. Diese Zunahme wurden für den Oncotype DX Test in mehreren Analysen zur Auswirkung des Oncotype DX Tests auf die Entscheidungsfindung für oder gegen Chemotherapie berichtet, u.a. auch in der diesbezüglichen deutschen Studie (Ref. 47, Eiermann 2013). Auch Lo et al. (Ref. 84, Lo et al. 2010) untersuchten den Einfluss des Einsatzes des Oncotype DX Tests auf die Wahrnehmung der Patientinnen bezüglich der Therapieentscheidung und der damit verbundenen Angst. Die Autoren berichteten, dass Angst und Entscheidungskonflikt aus Sicht der Patientinnen signifikant niedriger waren, wenn Ergebnisse des Oncotype DX Tests zur Verfügung gestellt wurden. 	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Heilung durch die Behandlung, Mögl. wenig Aggressive Therapie.	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung (Metastasierung), Reduktion der durch die Therapie induzierten Nebenwirkungen unter Berücksichtigung gesundheitsökonomisch begrenzter Ressourcen.	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Für Patientinnen M0 ist das Ziel der Behandlung, dass die Krankheit dauerhaft nicht fortschreitet, also eine Heilung des Mammakarzinoms. Ein weiteres Ziel muss es sein, auf diesem Weg keine unnötigen „Kollateralschäden“ zu provozieren. Brustkrebs-Therapien – von der Bestrahlung über Antikörper- und Antihormone bis hin zur Chemotherapie – sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, unter denen die Frauen noch Jahre nach der Therapie leiden. Es ist bekannt, dass viele Frauen übertherapiert werden. Nicht zuletzt aufgrund der schlimmen Langzeitfolgen muss es ein Ziel der Behandlung sein, überflüssige Therapien zu vermeiden.	
Myriad GmbH	Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung (Metastasierung), Reduktion der durch die Therapie induzierten Nebenwirkungen unter Berücksichtigung gesundheitsökonomisch begrenzter Ressourcen.	
NanoString Technologies GmbH,	Aktuelle Standard-Therapieansätze Therapieziel:	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Das Therapieziel der adjuvanten Therapie ist es, die verbliebenen Tumorzellen, die nach der Erstbehandlung überlebt haben, zu eliminieren oder in ihrem Wachstum zu stoppen und damit das Risiko eines Wiederauftretens des Krebses zu senken und die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern.</p> <p>Nach der Operation eines Brustkrebses im Frühstadium (ESBC) können noch mikroskopische Tumorzellen am ursprünglichen Krankheitsort oder in den nahe gelegenen Lymphknoten (LN) vorhanden sein und sich unentdeckt vermehren. Die hohen Rezidivraten stehen möglicherweise im Zusammenhang mit Mikrometastasen, die bei 10% bis 30% der LN- Patientinnen und bei 35% bis 90% der LN+ Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden sind (vgl. Hernandez-Aya, et al. Surg Clin North Am, 2013. 93(2): S. 473-91).</p> <p>Die adjuvante Strahlentherapie zielt darauf ab, die etwa verbliebenen Tumorzellen in dem lokalisierten Bereich um den entfernten Tumor (lokale Strahlentherapie) oder die etwa verbliebenen Tumorzellen, die sich auf die nahe gelegenen Lymphknoten ausgebreitet haben könnten (regionale Strahlentherapie), abzutöten. Ziel der adjuvanten systemischen Therapie ist es, die verbliebenen Tumorzellen zu eliminieren oder in ihrem Wachstum zu stoppen, um das Entstehen von Rezidiven zu verhindern. Zu den aktuell eingesetzten adjuvanten Therapien gehören Chemotherapie, Hormontherapie (d.h. Anti-Östrogene, Aromatasehemmer), Immuntherapie und gezielte biologische Therapie.</p> <p>Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen:</p> <p>Die Konsensuskonferenz St. Gallen bietet weitgehende, evidenzbasierte Empfehlungen zur Unterstützung bei der Entscheidungsfindung für die Behandlung von Brustkrebs. Für alle Frauen mit hormonempfindlicher („endocrine responsive“) (ER+ oder PgR+) Krankheit wird die systemische endokrine Therapie (bzw. Hormontherapie) empfohlen, eine Zytostatika-Behandlung, die das Wachstum hormonabhängiger Tumorzellen verzögert oder stoppt. Bei LN- Patientinnen ist eine Behandlung entweder ausschließlich mit endokriner Therapie oder mit Chemotherapie, gefolgt von endokriner Therapie, möglich.</p> <p>Die St. Gallen Leitlinien haben die Patientinnen in drei verschiedene Rezidivrisikogruppen eingeteilt (gering, erhöht und hoch), auf deren Grundlage die Behandlungsempfehlungen entwickelt werden. Patientinnen mit ER+, LN-, HER2-Brustkrebs im Frühstadium stellen therapeutisch eine besondere Herausforderung dar, denn für sie gilt ein breites Spektrum von Prognosen, das von sehr gut bis schlecht reicht, selbst wenn identische</p>	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>klinische und pathologische Merkmale vorliegen. Gewöhnlich werden diese Patientinnen auf der Grundlage von Tumorgröße, Tumorgrad, vaskuläre Invasion und Alter in die Gruppen mit geringem oder erhöhtem Risiko eingeordnet, um eine quantitative Einschätzung des Rezidivrisikos der jeweiligen Patientin zu erleichtern. Mehr als zehn Jahre Forschung, klinische Studien und peer-reviewed Veröffentlichungen weisen auf den Nutzen der intrinsischen Subtypisierung auf der Basis von Genexpressionsanalysen für die Einschätzung der Prognose und Therapieoptionen für Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium (Gnant et al. 2011, S. 136-141; Osborne C. R.P.2000, S. 599-632).</p> <p>Im Hinblick auf die Prognose lässt sich Brustkrebs in vier Subtypen unterteilen: (1) die Gruppe mit Luminal A-Tumoren (Hormonrezeptor-positiv, HR+, geringe Proliferation) mit guter Prognose; (2) die Gruppe mit Luminal B-Tumoren (HR+, HER2+ oder HER2-) mit schlechter Prognose; (3) HER2+-Tumoren und (4) die Gruppe mit ‚triple-negativen/Basal-like‘ Tumoren (Hormonrezeptor-negativ, HR-, PgR-, HER2) mit schlechter Prognose (Joerger, M. und B. Thurlimann 2013, S. 165-78; Nielsen et al 2010, S. 5222-5232).</p> <p>Die Tumor-Subtypen unterscheiden sich außerdem hinsichtlich ihres Therapieansprechens gegenüber verschiedenen Chemotherapien; dies kann der Arzt als Entscheidungshilfe für die Wahl der entsprechenden adjuvanten Chemotherapie nutzen. In den ESMO 2013-Leitlinien wird die Bedeutung der intrinsischen Subtypisierung anerkannt; die Leitlinien geben Empfehlungen für systemische Therapien bei frühem Brustkrebs auf der Grundlage von Subtypen. (Tabelle 5 der Annals of Oncology. Systemische Therapieempfehlungen für Subtypen von Brustkrebs im frühen Stadium. Empfohlene Therapie nach Subtypen)</p> <p>Zusammenfassung im Einklang mit den St. Gallen 2013 Leitlinien: <i>Die Möglichkeit, dass Multi-Genexpressionstests möglicherweise breiter verfügbar werden, wurde von der Konsensuskonferenz diskutiert, ebenso wie die weitgehenden Konsequenzen, die dies für die Entscheidungsfindung hinsichtlich systemischer Therapien bedeutet. Denn es stellt sich stets die wesentliche Frage, ob Patientinnen mit Brustkrebs des Typs Luminal A oder Luminal B mit adjuvanter zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden sollen oder nicht.</i> <i>In den vergangenen zwei Jahren wurden zunehmend Nachweise erbracht, die den Einsatz von Multi-Gen-Signaturen für die Differenzierung zwischen Patientinnen mit einer luminalen Erkrankung unterstützen.</i></p>	

Frage 2: Bitte benennen Sie Behandlungsziele beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Multi-Gentests können bei der Bestimmung von Gruppen von Patientinnen herangezogen werden, für die eine Chemotherapie sinnlos ist, weil der Tumor aufgrund seiner biologischen Eigenschaften im wesentlichen kein Therapieansprechen gegenüber solchen Wirkstoffen zeigt.</p> <p><i>In den Teilen der Welt, in denen Multi-Gentests frei verfügbar sind, hat sich die klinische Praxis dahingehend entwickelt, dass die Ergebnisse als Entscheidungsgrundlage für den Einschluss von Chemotherapie in das Therapieregime für Patientinnen mit ER-positiver, HER2-negativer Erkrankung eingesetzt werden.</i></p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	-	
Roche Pharma AG	-	
Sividon Diagnostics GmbH	Wichtigste Behandlungsziele sind, eine Fernmetastasierung und damit einen brustkrebsbedingten Tod sowie ein Lokalrezidiv zu verhindern. Da insbesondere der Hormonrezeptor-positive Brustkrebs eine relativ gute Prognose besitzt, sollte die Behandlung nach R0-Resektion mit möglichst geringen Nebenwirkungen und Spätfolgen und einer geringen Einschränkung der Lebensqualität erfolgen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis sollte möglichst groß sein. Unter- oder Übertherapie sollten verhindert werden [2].	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<ul style="list-style-type: none"> - Heilung, unter Minimierung therapiebedingter Morbidität. - Minimierung der Fernrezidivierung - Erhalt der Lebensqualität. 	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom nach R0-Resektion?

Frage 3

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom hat im wesentlichen drei Aspekte zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche der prinzipiell denkbaren Therapieoptionen sind für eine Patientin klinisch vertretbar? So kann ein fragiler Gesundheitszustand ungeachtet anderer Überlegungen z.B. prohibitiv für eine Chemotherapie sein. • Wie hoch ist das Risiko einer Patientin unter den verschiedenen zur Auswahl stehenden Therapien zu metastasieren? • Rechtfertigt der Vorteil, der voraussichtlich mit einer wirksameren Therapie einhergeht, ihre ggf. zu erwartenden stärkeren Nebenwirkungen? Dies ist insbesondere bei möglichen tödlichen oder schweren chronischen Nebenwirkungen von entscheidender Bedeutung. <p>Die Identifizierung der Therapieoptionen und die Abwägung ihrer Nutzen und Risiken erfolgt in Deutschland stets auf der Basis von Leitlinien (siehe Frage 1). Dies gilt auch für die Entscheidung für oder gegen eine systemische Chemotherapie. Für diese Entscheidung werden die Patientinnen auf der Basis einer Leitlinie in drei Risikogruppen stratifiziert. Allen Leitlinien ist gemein, dass Sie erlauben, eine relativ kleine Patientinnengruppe (10 – 20%) zu identifizieren, für die auf Grund ihres geringen Metastaserisikos eine Chemotherapie normalerweise nicht indiziert ist. Nur Tumorpatientinnen, für die keiner der betrachteten Risikofaktoren erhöht ist, fallen in diese Gruppe. Analog lässt sich eine Patientinnengruppe (ca. 30%) mit einem deutlichen erhöhten Metastaserisiko identifizieren, für die der Verzicht auf eine Chemotherapie nach Stand der Technik nur in Ausnahmefällen angezeigt ist. Die bei weitem größte Patientinnengruppe (50 – 60%) hat ein nach Leitlinien mittleres Metastaserisiko. Diese Patientinnen haben einen Tumor, der mindestens einen erhöhten Risikofaktor aufweist. Laut Leitlinien können diese Patientinnen mit einer Chemotherapie behandelt werden. Ebenso leitlinienkonform ist es jedoch, die Behandlung auf eine systemische, endokrine Therapie zu beschränken. Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass für die Patientinnen in der „Mittleren Risikogruppe“ eine Chemotherapie zumeist unnötig ist und entsprechend eine Übertherapie mit erheblichen Nebenwirkungen darstellt. Trotzdem wird sie der Mehrzahl der Tumorpatientinnen in der „Mittleren Risikogruppe“ meist aus „Sicherheitsgründen“ verabreicht. Der Grund ist, dass es vor der Entwicklung der Genexpressionstests</p>	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>keinen medizinischen Standard gab, anhand dessen für diese große Patientinnen-Gruppe eine objektive Entscheidung für oder gegen Chemotherapie getroffen werden konnte. In Kliniken, in denen keine weiteren Verfahren wie vor allem die in Anlage 1 genannten Biomarkertests zur Verfügung stehen, wird neueren Studien zufolge eine erhebliche Zahl der Patientinnen nicht optimal behandelt: die deutliche Mehrzahl wird übertherapiert; ca. 5-10% der Patientinnen werden jedoch untertherapiert^{10,11}.</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie orientiert sich zumeist an nationalen / internationalen Leitlinien, Empfehlungen und Expertenmeinungen. Anhand der beschriebenen molekularen Subtypisierung (s. Punkt 1) kann jeder Tumor einer molekularen Subgruppe zugeordnet werden. Patientinnen mit einem ER-negativen oder HER2+ Mammakarzinom haben ein sehr hohes Rezidivrisiko und werden aufgrund ihrer schlechten Prognose häufig mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt.</p> <p>Für Patientinnen der größten Subgruppe der Mammakarzinome, der ER+/HER2- Tumore, sind dagegen zusätzliche prognostische Parameter für eine sichere Risikoabschätzung erforderlich. Primär werden in dieser heterogenen Gruppe die klinischen / histopathologischen Parameter (Tumorgroße, Nodalstatus, Grading) für eine Abschätzung des Risikos herangezogen. So ist z.B. ein positiver Nodalstatus oder niedriger Differenzierungsgrad (grade 3) ein Indikator für ein erhöhtes Rückfallrisiko, sodass bei diesen Konstellationen häufig eine adjuvante systemische Chemotherapie eingesetzt wird, um das erhöhte Rezidivrisiko zu senken. Sollten die klinischen Parameter hingegen ein niedriges Rückfallrisiko indizieren (z.B. N0, Grade 1, T1a/b), so wird aufgrund des geringen Metastasierungsrisikos zumeist auf eine Chemotherapie verzichtet und der Patientin eine alleinige adjuvante endokrine Therapie vorgeschlagen.</p> <p>In der klinischen Praxis verbleibt jedoch eine relativ große Gruppe von Patientinnen mit einem ER+/HER2- Mammakarzinom mit mittleren Rezidivrisiko, für die anhand der vorhandenen klinisch / histopathologischen Parameter keine verlässliche Entscheidung getroffen werden kann. Viele Patientinnen dieser Subgruppe werden deshalb mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt und zum großen Teil übertherapiert, was mit einem Risiko toxischer Nebenwirkungen einhergeht.</p> <p>Die Subgruppe mit mittlerem Risiko wurde bereits 2007 von dem St. Gallen Expertengremium über folgende klinische Parameter definiert (Goldhirsch et al., Ann Oncol., 2007)⁴:</p>	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen																
	<p>Tabelle 3.1</p> <table border="1" data-bbox="443 296 1182 735"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 296 557 344">Risiko</th> <th data-bbox="557 296 741 344">Niedrig</th> <th data-bbox="741 296 987 344">Mittel</th> <th data-bbox="987 296 1182 344">Hoch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 344 557 608">N0</td> <td data-bbox="557 344 741 608">Alle Faktoren müssen zutreffen: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und Alter ≥ 35 Jahre</td> <td data-bbox="741 344 987 608">Ein Faktor muss zutreffen: pT > 2 cm G2-3 V1 ER- und PgR- HER2+ Alter < 35 Jahre</td> <td data-bbox="987 344 1182 608"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 608 557 671">N+ (1-3 LN)</td> <td data-bbox="557 608 741 671"></td> <td data-bbox="741 608 987 671">ER+ und/oder PgR+ und HER2-</td> <td data-bbox="987 608 1182 671">ER- und PgR- oder HER2+</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 671 557 735">N+ (≥ 4 LN)</td> <td data-bbox="557 671 741 735"></td> <td data-bbox="741 671 987 735"></td> <td data-bbox="987 671 1182 735">immer</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das St. Gallen Expertenpanel versuchte beim Konsensusmeeting im Jahre 2011 über eine immunhistochemische Subtypisierung die vorhandene Risikoklassifikation zu verbessern (Goldhirsch et al., Ann Oncol, 2011)⁵. So wurden die ER+/HER2- Tumore mittels Ki-67 in zwei Gruppen unterteilt: ER+/HER2- Tumore mit niedrigem Ki-67 Expressionslevel („Luminal A“) werden mit alleiniger endokriner Therapie behandelt, während Tumore mit hohem Ki-67 Expressionslevel („Luminal B“) zusätzlich eine ergänzende Chemotherapie erhalten. Die vorgeschlagene immunohistochemische Einteilung ermöglichte jedoch keine robuste Stratifizierung (s. Punkt 11), und konnte sich daher in der klinischen Praxis nicht durchsetzen. Mittlerweile liegt der Fokus der aktuellen St. Gallen Klassifikation auf Genexpressionstests, die bei ER+/HER2- Tumoren mit intermediärem Risiko eine präzise Unterscheidung in Niedrig- und Hochrisiko erlauben und somit eine entscheidende zusätzliche prognostische Information liefern, ob eine alleinige endokrine Therapie ausreichend ist oder ob aufgrund eines erhöhten Risikos eine ergänzende Chemotherapie eingesetzt werden sollte.</p>	Risiko	Niedrig	Mittel	Hoch	N0	Alle Faktoren müssen zutreffen: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und Alter ≥ 35 Jahre	Ein Faktor muss zutreffen: pT > 2 cm G2-3 V1 ER- und PgR- HER2+ Alter < 35 Jahre		N+ (1-3 LN)		ER+ und/oder PgR+ und HER2-	ER- und PgR- oder HER2+	N+ (≥ 4 LN)			immer	
Risiko	Niedrig	Mittel	Hoch															
N0	Alle Faktoren müssen zutreffen: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und Alter ≥ 35 Jahre	Ein Faktor muss zutreffen: pT > 2 cm G2-3 V1 ER- und PgR- HER2+ Alter < 35 Jahre																
N+ (1-3 LN)		ER+ und/oder PgR+ und HER2-	ER- und PgR- oder HER2+															
N+ (≥ 4 LN)			immer															
<p><i>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.</i></p>	<p>Folgende Merkmale werden zur Definition eines intermediären Risikos herangezogen: Die betroffene Patientin sollte älter sein als 35 Jahre. Der Menopausen-Status wird in Bezug auf diese Fragestellung als nicht relevant betrachtet. Bei der Tumorerkrankung sollte es sich um eine hoch Hormonrezeptor-positive (> 50% ER-positive Tumorzellen) und HER2-negative Entität handeln, welche einen Durchmesser > 1 cm aufweist und</p>																	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen
<p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>nodal-negativ ist und eine mittelgradige Differenzierung aufweist (G2). Voraussetzung für die Anwendung eines Biomarkertests ist, dass keine Kontraindikation gegen die Durchführung einer Chemotherapie besteht.</p> <p>Für dieses Kollektiv wird in der Klinik häufig die Proliferationsrate (Ki67) als Entscheidungskriterium für / gegen eine adjuvante Chemotherapie verwendet. Hier bleibt festzuhalten: Der Proliferationsstatus mittels Ki67 gemessen ist methodisch nicht ausreichend standardisiert. Es gibt auch keinen prospektiv validierten Ki67 Schwellenwert für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Für Tumoren mit Ki67 Werten zwischen 10 – 30% kann keine eindeutige Aussage zur Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie getroffen werden. Insbesondere bei diesem Kollektiv sind weitere Entscheidungskriterien notwendig.</p> <p>Dieses Vorgehen ist analog den Empfehlungen des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Version 2014 (S. 17 bzw. BNIV-6).</p>	
<p>Genomic Health Deutschland GmbH</p>	<p>Die letztmalig in 2012 aktualisierten S3 Leitlinien (Ref. 1, S3 Leitlinien 2012) geben Überblick über die etablierten klinischen Standards vor der Zeit des Einsatzes der Genexpressionstests in der Routineversorgung an. Dort wird die Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie gestellt anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>bei HER2-positiven Tumoren ist die simultane Anti-HER2-Therapie mit Trastuzumab über die Dauer von 1 Jahr in Kombination mit einer (neo-)adjuvanten Chemotherapie Standard</i> · <i>bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)</i> • <i>bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren</i> • <i>bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene LK) und günstiger Tumorbologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)</i> • <i>Grading G3</i> • <i>junges Erkrankungsalter (< 35 Jahre)</i> <p><i>Eine Chemotherapieindikation ergibt sich immer dann, wenn der individuelle zuerwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden.</i></p> <p>Anhand dieser Kriterien alleine ist heute nur noch für einen Teil der betroffenen Brustkrebspatientinnen eine klare Therapieentscheidung durch das Tumorboard des Brustzentrums zu fällen, Abschätzungen abgeleitet von Leitlinien früheren Datums wurden im</p>	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Bereich 6-19% der ER+, HER2- Patientinnen für die Indikation antihormonelle Therapie ohne Chemotherapie (Ref. 54, Dubsy 2012) bezifferte und auch eine eindeutige Indikation für eine Chemotherapie in diesem Kollektiv ist nur zum Teil möglich, wie von z.B. einem konsistenten G3 Grading bestimmt von lokaler Pathologie und einer Studienreferenzpathologie in 22% der Fälle (Ref.19, Gluz 2012) abgeleitet werden kann.</p> <p>In dem großen Teil der ER+, HER2-Patientinnen, für die die Indikationen zur adjuvanten Chemotherapie zusätzlich zur antihormonellen Therapie anhand dieser klassischen Faktoren unklar ist, wurde für einige Jahre die Anwendung der Proteasenbestimmung von UPA/PAI in Betracht gezogen, wie auch in der S3 Leitlinie für Patientinnen mit einem G2 Grading (Ref. 1, S3 Leitlinien 2012) abgebildet. Allerdings ist nach der vorläufigen Nutzenbewertung des IQWiG zur Methode der UPA/PAI Testung (Ref. 56, IQWiG UPA vorläufige Nutzenbewertung 2014) deren Nutzen mangels aussagekräftiger Studien unklar, was auch in der Praxis dazu führt, dass zunehmend diese Testung durch die Bestimmung moderner Genexpressionstests ersetzt wird.</p> <p>Von diesen hat der Oncotype DX Brustkrebstest die mit Abstand beste Evidenz und ist in führenden internationalen wie nationalen Leitlinien aufgenommen (siehe Antwort auf Frage 3, Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014, Ref. 5, Aebi 2011, Ref. 6, Harris 2007, Ref. 7, NCCN Guidelines 2011, Ref. 63, Goldhirsch 2013, Ref. 58, NICE Guidance 2013).</p> <p>Auch in der Praxis ist dieser Test am weitesten verbreitet (siehe Antwort auf Frage 12). Da die Tests nicht gegeneinander austauschbar sind, ist dies das Ergebnis der größten Aussagekraft des Tests durch die prädiktive Validierung für den zu erwartenden Nutzen einer Chemotherapie, die der Oncotype DX Test alleinig unter den in Tabelle 1 aufgeführten Tests hat.</p> <p>Zusätzlich wird der Test durch die Qualitäts-optimierte und –gesicherte Bestimmung im hoch spezialisierten Zentrallabor von Genomic Health mit hoher Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit bestimmt (siehe auch Antwort auf Frage 14) Basierend auf einem umfassenden HTA Bericht (Ref. 40, Ward 2013) auf S3 Leitlinienniveau hat das britische NICE alleinig den Einsatz des Oncotype DX Tests im NHS in Großbritannien für Patientinnen mit intermediärem Risiko nach klassischen Faktoren empfohlen (Ref. 58, NICE Guidance 2013). Die Indikation für die Testung wurde mit intermediärem Risiko nach dem Nottingham Prognostic Index (NPI) mit einem Wert über 3.4, oder durch das Verwenden anderer im NHS etablierter Entscheidungsalgorithmen zur Bestimmung des</p>	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen																																																																
	<p>intermediären Risikos konkretisiert. In Tabelle B ist eine Übersicht der Leitlinienabdeckung der führenden Genexpressionsverfahren aus einer kürzlich erschienenen Publikation wiedergegeben(Ref. 59, Kern 2014)</p> <p>Tabelle B:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oncotype DX®</th> <th>MammaPrint®</th> <th>Rotterdam Score</th> <th>PAM50</th> <th>Mammostrat</th> <th>IHC 4</th> <th>EPClin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASCO 2007⁵</td> <td>YES</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>NCCN 2013⁶</td> <td>YES</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>St. Gallen 2013¹⁰</td> <td>YES</td> <td>+/-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>ESMO 2013¹¹</td> <td>YES</td> <td>YES</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>UK(NICE) 2013¹²</td> <td>YES</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Germany (AGO) 2013¹³</td> <td>YES</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>YES *</td> </tr> <tr> <td>Netherlands 2012¹⁴</td> <td>YES</td> <td>YES</td> <td>YES</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>(* EPClin restricted to postmenopausal women and only for prognosis, not for prediction of chemotherapy response)</p>		Oncotype DX®	MammaPrint®	Rotterdam Score	PAM50	Mammostrat	IHC 4	EPClin	ASCO 2007 ⁵	YES	-	-	-	-	-	-	NCCN 2013 ⁶	YES	-	-	-	-	-	-	St. Gallen 2013 ¹⁰	YES	+/-	-	-	-	-	-	ESMO 2013 ¹¹	YES	YES	-	-	-	-	-	UK(NICE) 2013 ¹²	YES	-	-	-	-	-	-	Germany (AGO) 2013 ¹³	YES	-	-	-	-	-	YES *	Netherlands 2012 ¹⁴	YES	YES	YES	-	-	-	-	
	Oncotype DX®	MammaPrint®	Rotterdam Score	PAM50	Mammostrat	IHC 4	EPClin																																																											
ASCO 2007 ⁵	YES	-	-	-	-	-	-																																																											
NCCN 2013 ⁶	YES	-	-	-	-	-	-																																																											
St. Gallen 2013 ¹⁰	YES	+/-	-	-	-	-	-																																																											
ESMO 2013 ¹¹	YES	YES	-	-	-	-	-																																																											
UK(NICE) 2013 ¹²	YES	-	-	-	-	-	-																																																											
Germany (AGO) 2013 ¹³	YES	-	-	-	-	-	YES *																																																											
Netherlands 2012 ¹⁴	YES	YES	YES	-	-	-	-																																																											
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Wenn es geht mit uPA und PAI, Problem, bei kleinen Tumoren, die besonders interessant sind funktioniert es oft nicht (zu wenig Material, Proteasenaktivierung durch die Stanze																																																																	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Prognosefaktoren wie z.B. Ki67, Grading, Alter, Rezeptorstatus u. ä. (vgl. AGO Leitlinien ¹). Bei dann noch unklaren Befunden, zusätzlich zu konventionellen Parametern auch validierte Gensignaturen wie EndoPredict, Oncotype DX oder PAM50.																																																																	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Ist das Metastasierungsrisiko gering, wird auf eine Chemotherapie verzichtet. Ist es hoch, wird eine Chemotherapie empfohlen. Ist es intermediär, ist die Empfehlung der Ärzte für oder gegen eine Chemotherapie oft nicht transparent nachvollziehbar, die Leitlinien schlagen für diese Fälle weiterführende Tests vor.																																																																	
Myriad GmbH	Prognosefaktoren wie z.B. Ki67, Grading, Alter, Rezeptorstatus u.ä. (vgl. AGO Leitlinien ¹). Bei unklaren Befunden zusätzlich zu konventionellen Parametern auch Gensignaturen wie EndoPredict, Oncotype DX oder PAM50.																																																																	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen
NanoString Technologies GmbH,	<p>Auf Grundlage der Ergebnisse der St. Gallen Konsensuskonferenz von 2013 wird die adjuvante systemische Chemotherapie bei folgenden Brustkrebs-Patientinnen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hoher Tumordegrad (G3) - erhöhter Ki-67-Wert - niedriger Hormonrezeptorstatus - positiver HER2-Status - intrinsischer Subtyp Luminal B - triple-negativer Status - ≥3 positive Lymphknoten - hoher Risiko-Score gem. Oncotype DX-Test (die Konferenz gab kein Urteil zu Prosigna®/PAM50 und EndoPredict ab) <p>Es wird darauf hingewiesen, dass die Konferenz von St. Gallen und die deutsche Arbeitsgruppe darin übereinstimmen, dass intrinsische Subtypen Einfluss auf die Indikationsstellung für adjuvante Chemotherapie haben und außerdem die Entscheidung über die Einleitung einer Chemotherapie, nicht aber die Wahl des Chemotherapieregimes beeinflussen sollten.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	-	
Roche Pharma AG	-	
Sividon Diagnostics GmbH	<p>Da bisher keine valide prädiktive Biomarker für einen Benefit einer adjuvanten Chemotherapie zur Verfügung stehen, erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie auf der Grundlage einer Risikoeinschätzung unter Verwendung der in Frage 1 genannten Parameter sowie in unklaren Fällen durch prognostische Genexpressionstests [1]. Die Rationale für die Verwendung prognostischer Marker beruht auf einer großen Metaanalyse, bei der gezeigt wurde, dass der relative Benefit von einer Chemotherapie unabhängig von der Subgruppe und der Prognose 25-30% beträgt [3]. Daraus resultiert, dass ein niedriges Risiko mit einem geringen absoluten Benefit und ein hohes Risiko mit einem großen absoluten Benefit von einer Chemotherapie assoziiert sind (AGO Leitlinie 2014: "Low absolute risk implies low absolute benefit"; S. 86 [1]).</p>	

Frage 3: Anhand welcher Kriterien erfolgt die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Somit ist die Indikation für eine Chemotherapie dann gegeben, wenn der erwartete absolute Chemotherapie-Benefit die schwerwiegenden Risiken wie z.B. die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms bzw. einer AML oder einer chronischen Herzinsuffizienz rechtfertigen [4,5]. Mittlerweile hat sich eine Metastasewahrscheinlichkeit von 10% innerhalb von 10 Jahren als internationaler Standard auch für klinische Studien wie beispielsweise die MINDACT-Studie etabliert, unterhalb derer Onkologen bei Brustkrebs auf eine Chemotherapie verzichten [6,7].</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Es wird ausdrücklich zwischen den Prognose- und Prädiktionsfaktoren unterschieden. Aufgrund von sehr limitierten Daten zur Prädiktion, ist die Entscheidung heute größtenteils prognoseorientiert. Laut aktuellen AGO Empfehlungen wird die Indikation auf dem Boden von TNM-Klassifikation, Alter, Grading, ER, PR, HER2 und ggf. Ki-67 und/oder einigen in Tabelle 1 genannten Gen-Signaturen gestellt (Oncotype Dx®, Endopredict®, Prosigna®).</p> <p>Aktuell liegen die prädiktiven Daten nur für Oncotype Dx vor.</p> <p>Wenn das Rezidivrisiko >10% auf 10 Jahre beträgt wird der potentielle Nutzen der adjuvanten Chemotherapie mit der Betroffenen diskutiert. In der BIG besteht Konsens ärztlicherseits die Chemotherapie zu empfehlen, wenn der resultierende Überlebensvorteil >5% liegt.</p>	

Frage 4

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Zweifellos ist der Begriff des „medizinischen Standards“ so zu verstehen ist, dass er objektiven und wissenschaftlich nachprüfbaren Erkenntnissen genügen muss. Insofern entspricht eine Entscheidung für oder gegen Chemotherapie für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom in der „Mittleren Risikogruppe“ normalerweise keinem medizinischen Standard², wenn bei dieser Therapieentscheidung nicht einer der in Tabelle 1 genannten Biomarkertests konsultiert wird. Die Entscheidung für oder gegen Chemotherapie ist ansonsten primär von den individuellen Erfahrungen der behandelnden Ärzte geprägt und ohne zusätzliche Entscheidungskriterien nicht objektivierbar.</p> <p>Von praktischer Relevanz in Deutschland sind dabei zur Zeit nur der EndoPredict und der Oncotype DX. Die übrigen Verfahren sind entweder noch experimenteller Natur oder in Deutschland nicht, nicht mehr oder noch nicht erhältlich oder ungebräuchlich.</p> <p>Eine Vorgehensweise nach medizinischem Standard ist die Einteilung der Patientin in eine Gruppe mit entweder niedrigem oder hohem Metastaserisiko. Diese Einteilung kann nach der S3-Leitlinie oder einer ähnlichen etablierten Systematik erfolgen. Dabei fließen auch Tumorgroße und Grading mit ein. Etwa die Hälfte der Patientinnen können dabei jedoch weder der Hoch- noch der Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet werden und fallen so in einen mittleren Bereich. In Kliniken in denen keiner der in Tabelle 1 genannten Tests etabliert ist, ist es daher üblich der Mehrzahl der Patientinnen eine Chemotherapie zu geben, einer kleineren Subgruppe jedoch nicht. Dieses Verfahren sorgt dafür, dass ein erheblicher Teil der Patientinnen übertherapiert wird, ohne dass eine Untertherapie für eine kleinere Gruppe verhindert werden kann. Eine objektive und nachvollziehbare Entscheidung pro oder kontra Chemotherapie ist nicht möglich.</p> <p>Eine Vorgehensweise nach medizinischem Standard ist eine Nach-Stratifizierung der Patientinnen der Mittleren Risikogruppe mit einem der in Tabelle 1 genannten Tests. Dies „Nach-Stratifizierung“ ist derzeit noch nicht in allen Kliniken etabliert, da die notwendigen Biomarkertests nur privat versicherten Patientinnen finanziell uneingeschränkt zur Verfügung stehen. So können gesetzlich versicherte Patientinnen die Tests zur Zeit nur innerhalb klinischer Studien oder teilweise in nach §116b SGB V ermächtigten Kliniken erhalten. Die Mehrzahl dieser Patientinnen in der mittleren Risiko-</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>gruppe (>60%), die mit einem leistungsfähigen der in Tabelle 1 genannten Tests stratifiziert wird, kann auf eine Chemotherapie verzichten, ohne dass dies ihr Behandlungsergebnis beeinträchtigt¹³</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Die gegenwärtige Vorgehensweise bei der Indikationsstellung wurde unter Punkt 3 erläutert. Bei Patientinnen mit ER+/HER2- Mammakarzinom und mittlerem Risikoprofil können die Genexpressionstests international als medizinischer Standard angesehen werden. So wird ein Genexpressionstest in den Vereinigten Staaten routinemäßig eingesetzt, in Großbritannien wurde ebenfalls eine aktuelle positive Empfehlung des NICE ausgesprochen.</p> <p>Für Deutschland wird in den aktualisierten Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) bei dieser Indikationsstellung die Anwendung des EndoPredict oder des Oncotype DX Test empfohlen. Beide Tests haben nach den AGO Empfehlungen den klinischen Evidenzlevel 1, da sie in mehreren unabhängigen „prospektiv-retrospektiven“ Studien validiert werden konnten (Simon et al., J Natl Cancer Inst, 2009)². Beide Tests sind prognostisch und können das Risiko einer Fernmetastasierung unter alleiniger endokriner Therapie voraussagen.</p> <p>Sie haben primär das Ziel, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit endokriner Therapie eine sehr gute Prognose haben. Dadurch verkleinert sich die Gruppe der Patientinnen, für die eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie in Frage kommt.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>Bei HR-positiven/HER2-negativen Karzinomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei niedrigem Risiko (Nodalnegativität und G1 und Tumordurchmesser < T2) erfolgt keine Chemotherapie - Bei hohem Risiko (G3, Nodalpositivität, Tumordurchmesser > 2 cm) wird in der Mehrzahl der Fälle eine Chemotherapie empfohlen - Bei intermediärem Risiko wird zur Indikationsstellung einer der u.g. Tests herangezogen 	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p><i>Wird keiner der u.g. Tests herangezogen, wird oftmals die immunhistochemische Bestimmung der Ki67-Expression verwendet. : Der Proliferationsstatus mittels Ki67 gemessen ist methodisch nicht ausreichend standardisiert. Es gibt auch keinen prospektiv validierten Ki67 Schwellenwert für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Für Tumoren mit Ki67 Werten zwischen 10 – 30% kann keine eindeutige Aussage zur Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie getroffen werden. Insbesondere bei diesem Kollektiv sind weitere Entscheidungskriterien notwendig.</i></p> <p>bei HR-negativen und/oder HER2-positiven Karzinomen</p> <p>≥ 1 cm: Chemotherapie < 1 cm: keine Chemotherapie*</p> <p>(*pT1b - Chemotherapie nach individueller Aufklärung pT1a - keine Chemotherapie)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die o.g. Empfehlungen geben stellen keinen unumstößlichen Algorithmus dar; Vielmehr sollte die jeweilige klinische Therapieentscheidung unter der Beachtung der individuellen Gesamtsituation getroffen werden, in welcher Tumorausmaß und –biologie, gesundheitlicher Zustand der Patientin, Alter, Vor- und Begleiterkrankungen sowie das psychosoziale Umfeld in unterschiedlichem Maße bewertet und beachtet werden müssen.</p> <p>Dieses Vorgehen ist analog den Empfehlungen des <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> Version 2014 (S. 17 bzw. BNIV-6).</p> <p>Wie groß schätzen Sie das Kollektiv von Patientinnen mit Brustkrebs ein, welches in Deutschland pro Jahr für eine adjuvante Chemotherapie grundsätzlich in Betracht kommt und wie groß ist der Anteil, bei dem nach Ihre Definition die Anwendung eines neuen Biomarkertests bei Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung hilfreich sein könnte?</p> <p>Mindestens ca. 30.000 kommen prinzipiell in Frage, davon fallen ca. 20.000 in die klinische intermediär-Risiko-Gruppe, von denen durch einen Test etwa 5.000 - 10.000 Frauen die Chemotherapie erspart werden könnte.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen																
Genomic Health Deutschland GmbH.	<p>Indikationsstellung für eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion OHNE Nutzung eines der in Tabelle 1 genannten Tests:</p> <p>Die Entscheidungsalgorithmen der Tumorboards in zertifizierten Brustzentren in Deutschland variieren. Das meiste Gewicht wird in der Praxis auf die folgenden Parameter gelegt, ohne dass es einen entscheidenden Faktor oder einen definierten Algorithmus für die Kombination verschiedener Faktoren gibt. Dabei stellt die Zusammenstellung der Risikokriterien in den S3-Leitlinien abgeleitet nach dem St. Gallen Konsensus von 2007 (Tabelle C, Ref. 1, S3-Leitlinien 2012) und das dazugehörige therapeutische Vorgehen (Tabelle D, Ref. 1, S3- Leitlinien 2012) den kleinsten gemeinsamen Nenner dar</p> <p>Tabelle C Übersicht über die Risikokategorien in den S3-Leitlinien nach St. Gallen 2007</p> <table border="1" data-bbox="456 724 1167 991"> <thead> <tr> <th>pN-Status</th> <th>niedrig</th> <th>mittel</th> <th>hoch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N0</td> <td>alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und ≥ 35 Jahre</td> <td>mind. 1 erfüllt: pT > 2 cm oder G2-3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER2+ oder Alter < 35 Jahre</td> <td></td> </tr> <tr> <td>N+ (1-3 LK)</td> <td></td> <td>ER+ und/oder PgR+ und HER2-</td> <td>ER- und PgR- oder HER2+</td> </tr> <tr> <td>N+ (≥ 4 LK)</td> <td></td> <td></td> <td>immer</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle D Behandlungsauswahl in den S3-Leitlinien nach St. Gallen 2007</p>	pN-Status	niedrig	mittel	hoch	N0	alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und ≥ 35 Jahre	mind. 1 erfüllt: pT > 2 cm oder G2-3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER2+ oder Alter < 35 Jahre		N+ (1-3 LK)		ER+ und/oder PgR+ und HER2-	ER- und PgR- oder HER2+	N+ (≥ 4 LK)			immer	
pN-Status	niedrig	mittel	hoch															
N0	alles erfüllt: pT ≤ 2 cm und G1 und V0 und ER+ oder PgR+ und HER2- und ≥ 35 Jahre	mind. 1 erfüllt: pT > 2 cm oder G2-3 oder V1 oder ER- und PgR- oder HER2+ oder Alter < 35 Jahre																
N+ (1-3 LK)		ER+ und/oder PgR+ und HER2-	ER- und PgR- oder HER2+															
N+ (≥ 4 LK)			immer															

Institution	Antwort	Anmerkungen																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Risiko</th> <th>Endokr. Ansprechen gegeben</th> <th>Endokr. Ansprechen unsicher</th> <th>Kein endokrines Ansprechen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niedrig</td> <td>ET</td> <td>ET</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Mittel</td> <td>ET allein, oder CT → ET (CT + ET)</td> <td>CT → ET (CT + ET)</td> <td>CT</td> </tr> <tr> <td>HER2+</td> <td>Trastuzumab</td> <td>Trastuzumab</td> <td>Trastuzumab</td> </tr> <tr> <td>Hoch</td> <td>CT → ET (CT + ET)</td> <td>CT → ET (CT + ET)</td> <td>CT</td> </tr> </tbody> </table> <p>(CT = Chemotherapie, ET = endokrine Therapie)</p> <p>Ohne Genexpressionstest ist G3 Grading ein wesentlicher Faktor, der zu einer Indikationsstellung bei ER+/HER2- Patientinnen führen kann, allerdings sind sich viele Entscheider in den Tumorboards der Unsicherheit der Bestimmung des Gradings bewußt (z.B. in der Plan B Studie bei knapp 3000 Patientinnen mit nur 68% Konkordanz zwischen lokaler und zentraler Pathologie, dabei die meisten der in der Brustkrebsversorgung führenden Zentren Deutschlands(Ref.19, Gluz 2012) Die wissenschaftlich breit diskutierte Subtypisierung des frühen Mamma-Karzinoms ist ein Ansatz der in einigen Brustzentren zur Entscheidung ohne Genexpressionstests benutzt wird. Gleichermaßen wird hier der zur Abgrenzung Luminal A (Empfehlung nur antihormonelle Therapie) und B (Empfehlung adjuvante Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie) der entscheidende molekulare Prognosefaktor Ki-67 kritisch gesehen. Einer der international führenden Wissenschaftler zu Ki-67, Herr Prof. Kreipe, Chefpäthologe der MHH in Hannover, bezeichnet den Faktor als mit dieser Differenzierung alleinig „überfordert“. Das Fehlen eines validierten Schwellenwertes wie in St. Gallen 2013 klar festgestellt, und wiederum die hohe inter-observer variability, selbst der besten Pathologien weltweit (Ref. 60, Polley 2013), liefern hierfür den wissenschaftlichen Beleg. In der Praxis werden lediglich Ki-67 Werte von < 10% und > 40% als ausreichend zuverlässig erachtet, um Luminal A und B Tumoren abzugrenzen. Die Werte im Zwischenbereich werden dem Bereich intermediäres Risiko nach klassischen Faktoren zugeordnet, für die entsprechend den verschiedenen Leitlinien ein Genexpressionstest bzw. der Oncotype DX Test zur Indikationsstellung eingesetzt werden kann. Auch keiner der bezüglich Subtypisierung entwickelten Genexpressionstests (z.B. PAM 50, siehe auch Antwort auf Frage 5) ist bisher hinreichend validiert, es werden bisher keine dieser Tests zur Subtypisierung in nennenswertem Umfang in klinischen Routinesituationen eingesetzt. Ohne Nutzung der Genexpressionstests wurde in Situationen des intermediären Risikos nach klassischen</p>	Risiko	Endokr. Ansprechen gegeben	Endokr. Ansprechen unsicher	Kein endokrines Ansprechen	Niedrig	ET	ET	-	Mittel	ET allein, oder CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT	HER2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab	Hoch	CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT	
Risiko	Endokr. Ansprechen gegeben	Endokr. Ansprechen unsicher	Kein endokrines Ansprechen																			
Niedrig	ET	ET	-																			
Mittel	ET allein, oder CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT																			
HER2+	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab																			
Hoch	CT → ET (CT + ET)	CT → ET (CT + ET)	CT																			

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Faktoren bisher häufig der UPA/PAI Test eingesetzt. Die Nutzung war orientiert am Schema der S3 Leitlinien (ER+, HER2-, N0, G2), oder z.T. regelhaft in allen ER+, HER2-, N0 Fällen, da die Bereitstellung des Frischgewebes schon mit der Operation entschieden werden musste. Durch die zunehmende Akzeptanz der Genexpressions-tests, allen voran des Oncotype DX Brustkrebstests aufgrund seiner überlegenen Evidenz (siehe Antwort auf Frage 7), und der Mängel der wissenschaftlichen Studienbelege zu UPA/PAI (siehe Antwort auf Frage 5) ist die Testung mit UPA/PAI1 allerdings auf dem Rückzug. Indikationsstellung für eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach R0-Resektion MIT Nutzung eines der in Tabelle 1 genannten Tests:</p> <p>Zur Indikationsstellung Chemotherapie ist die prädiktive Validierung für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie entscheidend. Diese weist alleinig der Oncotype DX Brustkrebstest auf und wurde dem entsprechend in die AGO Leitlinien (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014, siehe Antwort auf Frage 1) für ER+, HER2- Patientinnen, nodal-negative und solche mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten (postmenopausal), aufgenommen (LOE I).</p> <p>Die Indikationsstellung für den Einsatz des Oncotype DX Tests wird dort vergleichbar mit dem intermediären Risiko nach klassischen Faktoren der NICE Empfehlung mit <i>„sollte nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen“</i> angegeben. Dies ist durch die Datenlage gestützt und entspricht der praktischen Anwendung in deutschen Brustzentren. Die Vorgehensweise zur Indikationsstellung der Chemotherapie in klinischen Routinesituationen entspricht der Empfehlung einer alleinigen antihormonellen Therapie nach Recurrence Score® (Ergebnis des Oncotype DX Tests) low (<18), der Empfehlung einer adjuvanten Kombinationstherapie mit einer Chemotherapie nach Recurrence Score high (≥ 31). Im Recurrence Score intermediär (18-30) ist handelt es sich aufgrund der Tumorbilogie um den Übergangsbereich von individuell zuerwartendem Nutzen der Chemotherapie im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen und Spätschäden der Chemotherapien. Für die Indikationsstellung in diesem Bereich wird unter Hinzuziehung der klinisch-pathologischen Faktoren Alter, Tumorgröße, und Grading eine Konkretisierung der prognostischen Einschätzung aus dem Ergebnis des Oncotype DX Tests, der RSPC Wert (Ref. 62, Tang 2011), bestimmt, mit dem unter Einbeziehung des individuellen Behandlungskontextes der Patientin (Co-Morbiditäten, familiäre und berufliche Situation) die Therapieentscheidung festgelegt wird.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Aufgrund der fehlenden Kostenübernahme aller in Tabelle 1 aufgeführten Tests, wie auch des UPA/PAI Tests, können diese bisher nicht zur ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten regelhaft eingesetzt werden. Einer aktuellen Studie zufolge würden allerdings über 85 % der Ärzte in Deutschland, die derzeit keine Tests verwenden, Genomtests durchführen, wenn sie verfügbar wären, um eine fundiertere Behandlungsentscheidung bei Patientinnen mit ERpositivem und HER2-negativem Brustkrebs treffen zu können (noch unveröffentlichte Daten). Daher wird in einigen Brustzentren auch auf den durch die dortigen Pathologen angebotenen Endopredict Test oder den in wenigen Studienzentren zur Verfügung stehenden PAM 50 Test zurückgegriffen. Da keiner dieser Tests prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie validiert ist, wird sich bei der Indikationsstellung der Extrapolation der prognostischen Aussage der Tests zum Rückfallrisiko (nur im validierte Patientenkollektiv aussagekräftig) zurückgegriffen. Der wissenschaftliche Nutzenbeleg an patientenrelevanten Parametern hierfür fehlt allerdings. Andere Tests spielen derzeit für die Indikationsstellung keine Rolle und sind so verfügbar höchstens experimentell im Einsatz.</p> <p>Die Rolle von Tumorgröße und Grading wurde bei Indikationsstellung ohne und mit Genexpressionstest beschrieben. In Zusammenfassung sind diese ohne Verwendung von Genexpressionstests im Kanon der wichtigen Prognosefaktoren mit oben diskutierten Einschränkungen enthalten, und mit Verwendung von prädiktiven Genexpressionstests und dem Vorliegen der Informationen zur individuellen Biologie der Tumorerkrankung aus dem Oncotype DX Test, sind diese hilfreich im RSPC Wert insbesondere für die Indikationsstellung bei intermediärem Recurrence Score.</p>	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Tumorgröße, Grading, KI 67, Rezeptoren, Her 2neu, uPA und PAI, Nodalstatus. Aus meiner Sicht sollten Endopredict und Oncotype zum Standard deklariert werden.	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Risikobewertung auf Basis konventioneller Parameter incl. Tumorgröße und Grading. Für Hochrisiko-Patientinnen ist eine Chemotherapie indiziert. Patientinnen mit einem niedrigen Rezidiv-Risiko werden nur endokrin behandelt. Bei unauffälliger Morbidität und unter Berücksichtigung des Sicherheitsempfindens der Patientin, wird bei unklaren Befunden „sicherheitshalber“ zu einer Chemotherapie geraten. In dieser Situation haben Genexpressionstests wie EndoPredict ³ gezeigt, dass sie relevante Zusatzinformationen liefern.	

Institution	Antwort	Anmerkungen
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Der aktuelle Standard ist es, wie oben beschrieben die Prognose einer Patientin zu skizzieren. Doch bei einigen Patientinnen reichen diese Standards nicht. An manchen Kliniken hat es sich schon durchgesetzt, Tests aus Tabelle 1 anzubieten. Wenn durch einen Test ZUSÄTZLICHE Informationen in Zweifelsfällen – also bei Frauen der mittleren Risikogruppe – liefern, sollten sie bei diesen Frauen auch standardmäßig eingesetzt werden, um den Tumor präziser zu beschreiben und Frauen unnötiges Leid durch eine nicht angezeigte Chemotherapie zu ersparen	
Myriad GmbH	Risikobewertung auf Basis konventioneller Parameter incl. Tumorgröße und Grading. Hochrisiko Patientinnen bekommen eine systemisch Chemotherapie, niedrig Risiko Patientinnen werden endokrin behandelt. In Anlehnung an S3 oder AGO-Leitlinien ist dies aber nicht bei allen Patientinnen eindeutig, auch unter Berücksichtigung von Tumorgröße und Grading nicht. Bei unauffälliger Morbidität und unter Berücksichtigung des Sicherheitsempfinden der Patientin wird bei unklaren Befunden häufig zu einer Chemotherapie geraten. Zusätzliche Sicherheit bei der Therapiewahl der Patienten des mittleren Risikos geben Tests wie EndoPredict ⁴ .	
NanoString Technologies GmbH,	Das Ziel der adjuvanten Therapie ist die Senkung des Krebsrezidivrisikos und damit die Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität. Bei der Behandlung von Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen sind die Vorteile der adjuvanten Hormontherapie und der Chemotherapie als Zusatznutzen anerkannt, was durch umfangreiche klinische Studien zur Krebstherapie, wie die Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, belegt ist (EBCTCG) (EBCTCG, Lancet, 2005; EBCTCG, Lancet 2012). Der Umfang des Nutzens der adjuvanten Chemotherapie variiert signifikant in Abhängigkeit von verschiedenen klinischen Faktoren: Eigenschaften des Tumors (z.B. Größe, Rezeptor- und Lymphknotenstatus), Eigenschaften der Patientin (z.B. Alter und Komorbiditäten) und Rezidivrisiko (EBCTCG, Lancet 2012). Bei den meisten Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium (ESBC) besteht die Wahrscheinlichkeit, Krankheitsfreiheit nach 10 Jahren allein durch Hormontherapie zu erreichen (Goldhirsch, A., et al., Clin Oncol, 2003); die Wahrscheinlichkeit von Fernrezidiven innerhalb von 10 Jahren beträgt für alle mit Tamoxifen-behandelten Patientinnen weniger als 20% (EBCTCG, Lancet 2011).	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Darüber hinaus wurde durch breites Brustkrebs-Screening ein größerer Anteil von Frauen mit ESBC identifiziert; dadurch kann voraussichtlich auch der Anteil der Frauen verringert werden, die einem hohen Risiko unterliegen und von der adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten.</p> <p>Seit der Veröffentlichung von Perou et al. (Perou et al., Nature 2000) hat die molekulare Pathologie unsere Auffassung von Brustkrebs grundlegend verändert. Brustkrebs wird nun als heterogene Krankheit betrachtet, die verschiedene Subtypen umfasst. Die diesen intrinsischen Subtypen jeweils zugrunde liegende Tumorbiologie drückt sich in unterschiedlichen Prognosen aus. Dabei sind insbesondere Luminal A-Tumoren mit einem besseren Outcome assoziiert als die anderen Subtypen (Parker JS, et al., J Clin Oncol, 2009). Die Bestimmung intrinsischer Subtypen wird heute als ein bei Entscheidungen über die Einleitung einer adjuvanten Therapie einzubeziehender Faktor weithin anerkannt.</p> <p>Prognostisch versus prädiktiv—kurze Definition</p> <p>Im Kontext der Risikobewertung ist es äußerst wichtig, zwischen „prognostisch“ und „prädiktiv“ zu unterscheiden, denn diese Begriffe werden häufig vermischt. Ein prognostischer Marker lässt Aussagen über den wahrscheinlichen Outcome der Krankheit bei einer unbehandelten Patientin zu. Prognostische Marker helfen bei der Identifizierung von Patientinnen, bei denen ein sehr niedriges Rezidivrisiko besteht und daher auf eine adjuvante systemische Therapie verzichtet werden kann.</p> <p>Dagegen gibt ein prädiktiver Parameter Auskunft über den wahrscheinlichen Nutzen einer bestimmten Therapie.</p> <p>(Referenz: Simon P. Gampenrieder · Gabriel Rinnerthaler · Richard Greil ; Magazine of European medical oncology “, online-Veröffentlichung vom 25. Feb. 2014 “Multi-gene signatures in breast cancer: actual clinical impact”)</p> <p>1. In Deutschland gehört die Bewertung folgender klinischer Risikofaktoren zur Routine: Alter, klinische (Erwägung einer neoadjuvanten Therapie) und pathologische Parameter (Lymphknotenstatus und/oder Tumorgröße), Grading in Kombination mit Ki-67.</p> <p>Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass alle diese Faktoren klinisch von Bedeutung sind, aber keiner von ihnen Auskunft über den Nutzen der adjuvanten Chemotherapie bei einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom gibt.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>In einigen Fällen kann auch die Bestimmung des uPA/PAI-1-Status herangezogen werden, um die Diagnose eines niedrigen Risikos zu stellen. Allerdings zeigt ein erhöhter uPA/PAI-1-Level nicht implizit ein hohes Risiko an, denn etwa 70% der Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1-Level wurden durch die Gensignatur einem niedrigen oder erhöhten Risiko zugeordnet (Untch et al, Breast Care 2013).</p> <p>1.a Für den Fall, dass die Patientin nach Bewertung dieser Marker in die Subgruppe mit einem niedrigen klinischen Risiko einzuordnen ist (Klassifizierung: ER/PR hoch (>50%) und G1-2 und Ki-67 <10% und KEIN Lymphknotenbefall und Alter der Patientin > 35 Jahre), ist ausschließlich eine adjuvante antihormonelle Therapie zu empfehlen, da diese Entscheidung allein auf der Grundlage klinischer Parameter getroffen werden kann.</p> <p>1.b Für die Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko wird die kombinierte Therapie mit (neo)adjuvanter Chemotherapie und adjuvanter antihormoneller Therapie allein auf der Grundlage klinischer Parameter von allen aktuellen Leitlinien empfohlen. Zur Subgruppe mit dem klinisch hohen Risiko gehören sämtliche Fälle mit folgenden Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mehr als 3 beteiligte Lymphknoten oder - hohes Grading: Grad 3 mit konsistenter Expression anderer Marker im Sinne einer schlechten Prognose: z.B. Ki-67>35% oder PR<20% - Prämenopausale N1-Patientinnen <p>Angesichts der erheblichen Variabilität zwischen Beobachtern hinsichtlich des Grading sowie der fehlenden Standardisierung der Ki-67-Messung ist die Verwendung des Grading oder von Ki-67 als alleinige Indikationsgrundlage für eine adjuvante Chemotherapie als äußerst problematisch zu betrachten. Daher wäre der Einsatz dieser Parameter als Indikationsgrundlage für eine adjuvante Chemotherapie ausschließlich in Kombination mit weiteren ein hohes Risiko anzeigenden Merkmalen (z.B. Ki-67 >35%) als Grenzwerte zu empfehlen, wie in der Veröffentlichung von Denkert et al. beschrieben (C. Denkert et al., Annals of Oncology 2013).</p> <p>2. Genexpressionssignaturen</p> <p>Die Immunklassifizierung intrinsischer Subtypen durch Surrogatparameter basiert auf den Markern ER, HER2, Proliferation Ki67 und nuclear Grading (St. Gallen 2013).</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Neben der bereits erwähnten Variabilität zwischen Beobachtern hinsichtlich des Grading sind auch die schlechte Reproduzierbarkeit von Ki-67-Tests und die hohe Variabilität zwischen Beobachtern insbesondere im Ki-67-Status-Bereich zwischen 10 und 30 % problematisch (Nielsen TO, et al, Cancer Res. 2012), da die Proliferationsrate als ein Hauptmerkmal zur Differenzierung zwischen Luminal A- und Luminal B-Tumoren gilt. Diese Unterscheidung ist klinisch bedeutsam, weil sie sich auf Algorithmen zur adjuvanten Therapie auswirkt: Während für ein Karzinom des Subtyps Luminal A eine Behandlung allein mit endokriner Therapie ausreicht, könnte eine Patientin mit einem Luminal B-Tumor von einer zusätzlichen Chemotherapie profitieren (Goldhirsch A.et al., Ann Oncol. 2013).</p> <p>Es besteht ein bedeutender Bedarf an einer präziseren Risikobewertung für die Subgruppe mit einem erhöhten klinischen Risiko durch den Einsatz von Multigensignaturen als Grundlage für weitere Therapieentscheidungen.</p> <p>Für die Subgruppe mit einem erhöhten klinischen Risiko wurden zur Einschätzung des Risikos folgende Parameter als Einschlusskriterien für die MINDACT-Studie und die ADAPT-Studie definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T1-3, N0, G2, Ki-67 10-35% oder PR<20% - Jeder T, N1, G1-G2, Ki-67<35% oder PR<20% postmenopausal - T1-3, N0-1, G3 mit sowohl hohem ER/PR als auch Ki-67<35% - T2-3, N0, G1 <p>In Deutschland sind heute von den in Tabelle 1 des Fragebogens des G-BA angegebenen eingeführten Tests folgende im Gebrauch: Oncotype Dx für prä- und postmenopausale Frauen, Prosigna® für postmenopausale Frauen und Endopredict für postmenopausale Frauen mit Tumoren, die klinisch mit einem relativ niedrigen Risiko assoziiert sind (G1-2).</p> <p>Gensignaturen liefern nachweislich zusätzliche prognostische Informationen, die, in Verbindung mit klinisch-pathologischen Faktoren, Orientierung bei der wichtigen Therapieentscheidung bieten.</p> <p>Prosigna® bietet insbesondere noch einen zusätzlichen klinischen Nutzen durch die genaue Differenzierung zwischen den Patientinnen, denen eine adjuvante Chemotherapie erspart werden kann, und den Patientinnen, die neben der endokrinen Therapie über</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	fünf Jahre eine zusätzliche systemische Intervention benötigen, sowie durch eine bessere Unterscheidung und Zuordnung der Patientinnen zu den verschiedenen Risikogruppen.	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	-	
Roche Pharma AG	-	
Sividon Diagnostics GmbH	<p>Die Entscheidung, welche Therapie der Patientin empfohlen werden sollte, basiert generell auf klinischen Leitlinien oder Experten-Konsensusempfehlungen. In Deutschland relevante Leitlinien sind die AGO Leitlinie [1], die S3 Leitlinie [2] sowie die St. Gallen-Konsensus-Empfehlungen [8]. Generell basieren alle aktuellen Leitlinien auf klinischen und pathologischen Standardprognosefaktoren wie zum Beispiel Alter, Nodalstatus, Tumorgroße, Grading, Hormonrezeptoren (auch quantitativ) oder Ki67. Die Leitlinien etablieren die Kriterien, die eine Entscheidung für oder gegen Chemotherapie erleichtern. Eine Gemeinsamkeit aller Leitlinien ist jedoch, dass sie selten eindeutige endgültige Behandlungsempfehlungen geben (z.B. St. Gallen 2013: „Luminal A-like: Endocrine therapy is [...] often used alone; Luminal B-like (HER2 negative): [...] cytotoxic therapy for most“ [8]). Dies trifft insbesondere auf die Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, Her2-negativen (luminalem) Brustkrebs zu, bei denen in einem Großteil der Fälle keine klare Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie gefällt werden kann, da sie klinisch-pathologisch in eine sogenannte mittlere Risikogruppe fallen. Hinzu kommt, dass die analytische Reproduzierbarkeit einiger der o.g. pathologischen Parameter limitiert ist. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass Ki67, einer der wichtigen Marker des aktuellen St. Gallen-Konsens, eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen pathologischen Instituten aufwies [9]. Auch das Grading hilft in vielen Fällen nicht weiter, da mehr als die Hälfte der Fälle beim luminalen Mammakarzinom ein prognostisch unklares G2 aufweisen. Zudem werden einzelne Marker von verschiedenen Leitlinien unterschiedlich bewertet. So ist beispielsweise Ki67 ein zentraler Bestandteil der St. Gallen-Empfehlungen, während dieser Marker von der aktuellen S3 Leitlinie explizit nicht empfohlen wird [10].</p> <p>Eine der zentralen klinischen Fragen bleibt daher, ob Patientinnen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativen (luminalem) Brustkrebs, die nach klassischen klinisch-</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>pathologischen Parametern in die mittlere Risikogruppe fallen, mit einer endokrinen Therapie ausreichend therapiert sind oder zusätzlich eine Chemotherapie benötigen [11]. Um diese klinische Unklarheit zu adressieren, werden seit 2009 von verschiedenen Leitlinien und Konsensus-Konferenzen validierte Multigentests empfohlen, um bei Patientinnen mit luminalem Brustkrebs in unklaren Fällen zu entscheiden, ob eine Chemotherapie notwendig ist oder nicht [1,12,13]. So empfiehlt die aktuellste dieser Leitlinien, die AGO Leitlinie aus dem Jahre 2014, bei Patientinnen mit nodal negativem ER+/HER2- Brustkrebs die Verwendung des EndoPredict-Tests oder des Oncotype DX als prognostische Marker, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen (Empfehlungsgrad: +) [1].</p> <p>Die etwas ältere S3 Leitlinie aus dem Jahre 2012 empfiehlt die Verwendung von Genexpressionstests explizit nicht. Die Autoren berufen sich dabei auf einen Evidenzbericht und eine Empfehlung der „Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group“ aus den Jahren 2008 und 2009 [14], der jedoch inzwischen von der EGAPP-Working Group auf der eigenen Webseite als „veraltet“ deklariert wurde und nur noch zu Referenzzwecken zur Verfügung steht [http://archive.ahrq.gov/clinic/tp/brcgenetp.htm]. Seit der Veröffentlichung des Evidenzberichts im Jahre 2009 liegen zahlreiche neue Daten zu Genexpressionstests vor und Evidenzlücken wurden geschlossen. Die Autoren der S3 Leitlinie schreiben daher in einem CME-Fortbildungsdokument zur aktuellen S3 Leitlinie, dass „vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur und der laufenden Studien zur Validierung des klinischen Nutzens der neuen molekularen Tests [...] eine kritische Neubewertung der Genexpressionstests zukünftig angezeigt [ist]“ [15].</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Behandlungsstandard: HR+ → endokrine Therapie ± Chemo HER2+++ → Chemo + anti-HER2 Therapie TN → Chemotherapie</p> <p>Bestimmung der klinischen Risikofaktoren (Alter, klinischer (falls neoadjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden soll) oder pathologischer Lymphknoten Status und/oder Tumorgroße), Grading in Kombination mit Ki-67, um das Rückfallrisiko und die Indikation der Therapie festzustellen.</p> <p>Übertherapie mit Chemotherapie ist besonders zu vermuten bei HR+/pN0 und HR+/niedriges Ki-67, potentiell luminal A.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
-------------	---------	-------------

Die Tumorgroße ist in ihrer prognostischen Aussagekraft nachrangig gegenüber dem Grading und LK Befall, was sich z.B. bereits in der TNM-Klassifikation widerspiegelt, die alle Tumore zwischen 2 und 5 cm als T2 klassifiziert. Interessant sind die kleinen, „aggressiven“ und die großen „weniger aggressiven“, die tumorbiologisch unterscheidbar sind.

Das Grading wird in Deutschland als wichtiger prognostischer Faktor geführt. Eine Beziehung zum Chemotherapieeffekt in der R+ Population besteht lt. EBCTG Metaanalyse nicht. Die folgende Tabelle zeigt an einer Studienpopulation die Unterschiede, die bei zentraler und lokaler Bestimmung des Grading zu erwarten sind. Die Werte liegen in dem Bereich dessen, was auch international publiziert wird.

Auch Hormonrezeptorstatus und Her2 Status (IHC) finden sich lokal und zentral unterschiedlich bewertet, wobei die Abweichungen für den HR in <5% der Fälle, für HER2 in ca. 15% der Fälle gesehen werden.

Plan B Daten



		Central Grade			
		G1	G2	G3	Overall
		N (%)	N (%)	N (%)	
Local Grade	G1	57	116	16	189
	N (%)	(1.9)	(4.0)	(0.5)	(6.5)
	G2	76	1305	482	1863
	N (%)	(2.6)	(44.6)	(16.5)	(63.6)
	G3	6	222	647	875
	N (%)	(0.2)	(7.6)	(22)	(29.9)
	Overall	139	1643	1145	N=2927
		(4.7)	(56.1)	(39)	

- 70% of grade I tumors by local pathology were classified as grade II or III by central pathology
- 26% of grade III tumors by local pathology were classified as grade I or II by central pathology

Biomarker bei Mammakarzinom

Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der
Ankündigung des Beratungsthemas

Nummer	Stellungnehmer	Beantwortete Fragen
1.	Berufsverband der Frauenärzte e.V	5,6,7
2.	Bundesverband Deutscher Pathologen	5,6,7
3.	Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.	
4.	DGGG und DGS	5,6,7
5.	Genomic Health	5,6,7
6.	HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	5,6,7
7.	Herr Prof. Ohlinger, Uniklinik Greifswald Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	5,6,7
8.	Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	5,6,
9.	Myriad Genetics	5,6,7
10.	NanoString Technologies GmbH	5,6,7
11.	Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	
12.	Roche Pharma AG	
13.	Sividon Diagnostics GmbH	5,6,7
14.	Westdeutsche Studiengruppe GmbH	5,6,7

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

Literaturhinweise: Siehe separates Literaturverzeichnis bzw. Volltexte

Inhaltsverzeichnis:

FRAGE 5.....	2
FRAGE 6.....	19
FRAGE 7:.....	32

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Frage 5

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Target Print ist ein Test, um den ER-, PR- und HER2-Status eines Tumors basierend auf seiner RNA Expression festzustellen, Blueprint und Randox BCA können verwendet werden, um den intrinsischen Subtyp eines Tumors zu bestimmen. Alle drei Tests sind für alle Arten von Brustkrebs anwendbar und könnten daher theoretisch auch in Kombination mit einem der übrigen Biomarkertests angewendet werden. Die drei oben genannten Tests haben jedoch derzeit noch keine klar definierte klinische Indikation. Ihr Routineeinsatz, allein oder in Kombination mit einem oder mehreren anderen Markern ist daher nicht indiziert.</p> <p>Die Nutzen aller übrigen Biomarkertests in Tabelle 1 besteht darin, bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem und HER2-negativem primärem Mammakarzinom, die Indikation für oder gegen Chemotherapie zu stellen. Eine Kombination der Tests ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand nicht sinnvoll (siehe Frage 9). Hinsichtlich der Einsatzbreite der Tests gibt es jedoch gewisse Unterschiede:</p> <p>1. ER/HER2 Status: Vor allem die älteren Biomarkertests aus Tabelle 1 wurden an Patientinnen-Kollektiven validiert, die Patientinnen mit ER-negativen (MammaPrint) oder HER2-positiven Tumoren (Oncotype DX) beinhalteten. Da für diese Patientinnen eine Chemotherapie nach Leitlinien jedoch indiziert ist und ausschließlich aufgrund klinischer Kriterien ausgeschlossen werden sollte, sind auch diese Tests mit scheinbar breiterer Anwendbarkeit in der Praxis auf Patientinnen mit ER-positiven/HER2-negativen Tumoren beschränkt. Ungeklärt ist, ob ihre scheinbar breitere Einsetzbarkeit ihre prognostische Leistungsfähigkeit innerhalb des relevanten Patientinnen-Kollektivs beeinträchtigt.</p> <p>2. Nodal Status: Ein Teil der Tests (Oncotype DX, MammaPrint) wurden ursprünglich für nodal-negative Patientinnen optimiert und erst post festum an nodal-positiven Patientinnen validiert. Insbesondere der Oncotype DX zeigt an nodal-positiven Patientinnen eine relativ schwache prognostische Leistungsfähigkeit¹⁷. Ein Beispiel für einen Test mit konstant hoher prognostischer Aussagekraft unabhängig vom Nodalstatus ist der EndoPredict. Er wurde für sowohl nodal-negative wie nodal-positiv Patientinnen optimiert und validiert.</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>3. Spätmetastase: Ältere Genexpressionstests (Oncotype DX, MammaPrint) können die Prognose einer Patientin lediglich über einen Zeitraum von fünf Jahren nach der primären Diagnose bestimmen. Das Auftreten möglicher Spätmetastasen wird von diesen Tests für eine Therapieentscheidung ignoriert. Da Spätmetastasen bei Brustkrebs mehr als 50% aller Metastasen ausmachen, ergibt sich so für einen Teil der Patientinnen ein erhöhtes Risiko, wenn sie nach diesen älteren Verfahren behandelt werden. Neuere Biomarker (EndoPredict, PAM50) sind auch für Spätmetastasen sensitiv und erlauben so potentiell eine langfristig bessere Therapiewahl – einschließlich eine Verbesserung der Entscheidung zwischen 5 und 10 Jahren Dauer der endokrinen Therapie.</p> <p>4. Orthogonale Information: Alle in Tabelle 1 genannten Biomarkertests außer EndoPredict und PAM50 beruhen auf einer Informationsquelle – meist der Analyse von Tumor mRNA (Oncotype DX, MammaPrint, BCI, Rotterdam 76, BCA, Genomic Grade Index) oder Tumorproteinen (Mammostrat, IHC4). EndoPredict und PAM50 berücksichtigen außer der RNA Expression Daten aus der Tumorpathologie (Tumorgroße & Nodalstatus bzw. nur Tumorgroße) und integrieren so Tumordinformation, die orthogonal zur Transkriptionsanalyse sind.</p> <p>5. Menopausenstatus Oncotype DX, MammaPrint und EndoPredict sind für prä- wie postmenopausale Patientinnen validiert. Zu PAM50 gibt es derzeit nur publizierte Daten für post-menopausale Patientinnen.</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Die Genexpressionstests EndoPredict, Oncotype DX und PAM50-ROR überschneiden sich in folgenden Einsatzfeldern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einsatz bei Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen Tumoren mit intermediärem Risiko, bei denen eine weitere Risikostratifizierung klinisch relevant ist. - Primäres Ziel aller Tests ist die Identifizierung einer Niedrigrisikogruppe unter alleiniger endokriner Therapie. <p>In folgenden Bereichen bestehen Unterschiede zwischen den Tests:</p> <p>a. Nodal-positive und nodal-negative Erkrankung:</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Prinzipiell können alle drei Tests bei Brustkrebspatientinnen mit nodal-negativer (N0) und nodal-positiver (N+) Erkrankung zur Risikoabschätzung eingesetzt werden. Die Ergebnisse der SWOG-8814 Studie verdeutlichen allerdings, dass der Oncotype DX Test zwar eine Niedrigrisikogruppe bei Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung identifiziert, diese Gruppe aber einen sehr schlechten klinischen Verlauf zeigt (40% Metastasen; Albain et al., Lancet Oncol, 2010)⁶. Beim EndoPredict Test ist auch bei Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung das Rezidivrisiko genauso gering wie bei nodal-negativer Erkrankung, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass bei der Testentwicklung - im Gegensatz zu PAM50/Oncotype DX - bereits Patientinnen mit nodal-positiver Erkrankung berücksichtigt wurden (Filipits et al., Clin Cancer Res., 2011; Dubsy et al., Ann Oncol., 2012; Martin et al., Breast Cancer Res, 2014)⁷⁻⁹.</p> <p>b. Frühmetastasierung und Spätmetastasierung:</p> <p>Eine entscheidende Frage beim ER+/HER2- Mammakarzinom ist, ob eine fünfjährige endokrine Therapie ausreicht oder bei erhöhtem Rückfallrisiko eine verlängerte Antihormontherapie in Erwägung gezogen werden sollte. Für den EndoPredict und PAM50 Test konnte gezeigt werden, dass beide Tests auch nach 5 Jahren noch die Spätmetastasen sehr präzise voraussagen können (Dubsy et al., Br J Cancer, 2013; Sestak et al., J Natl Cancer Inst, 2013)^{10,11}. Im Gegensatz dazu ist die prognostische Leistungsfähigkeit des Oncotype DX Tests auf die ersten 5 Jahre beschränkt, sodass dieser Test keine Vorhersage der späten Metastasierung erlaubt (Sgroi et al., Lancet Oncol, 2013)¹².</p> <p>c. Erkrankungscharakteristika / Tumortypen in den klinischen Studien:</p> <p>Bei dem Oncotype DX und PAM50 Test wurden Patientinnen mit HER2+ Tumoren in die Trainings- und Validierungskohorten eingeschlossen (Paik et al., N Engl J Med, 2004; Paik et al., J Clin Oncol., 2006; Albain et al., Lancet Oncol., 2010; Dowsett et al., J Clin Oncol, 2010; Dowsett et al., J Clin Oncol, 2013; Parker et al., J Clin Oncol, 2009; Nielsen et al., Clin Cancer Res, 2010; Gnant et al., Ann Oncol., 2014)^{1,6,13-18}. Die Genexpressionstests werden in der klinischen Routine jedoch nicht bei Patientinnen mit HER2+ Tumoren eingesetzt, da HER2+ Tumore eine schlechte Prognose haben und aufgrund ihrer hohen Chemosensitivität sehr häufig mit einer adjuvanten Chemothera-</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>pie behandelt werden. Lediglich der EndoPredict Test wurde ausschließlich für die klinische relevante Zielgruppe der ER+/HER2- Tumore (s. Punkt 3) entwickelt und in drei unabhängigen „prospektiven-retrospektiven“ Studien validiert (Filipits et al., Clin Cancer Res., 2011; Dubsy et al., Ann Oncol., 2012; Martin et al., Breast Cancer Res, 2014)⁷⁻⁹.</p> <p>d. Prämenopausale und postmenopausale Patientinnen:</p> <p>Alle drei Tests wurden anhand von Trainingskohorten etabliert, in denen prä- und postmenopausale Patientinnen eingeschlossen waren. Die prognostische Performance des Oncotype DX Test und EndoPredict Tests konnte anschließend in „prospektivretrospektiven“ Studien für prä- und postmenopausale Patientinnen validiert werden (Paik et al., N Engl J Med, 2004; Paik et al., J Clin Oncol., 2006; Martin et al., Breast Cancer Res, 2014)^{9,13,14}. Der PAM50-ROR Test kann hingegen ausschließlich bei postmenopausalen Patientinnen eingesetzt werden, da in den zwei „prospektivretrospektiven“ Studien nur postmenopausale Patientinnen eingeschlossen wurden (Dowsett et al., J Clin Oncol., 2013; Gnant et al., Ann Oncol., 2014)^{1,16}.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V</p>	<p>Für Oncotype DX, Endopredict, MammaPrint und PAM50 → s. Tabelle 2</p> <p>für Blueprint, TargetPrint, Breast cancer index (Biotheranostics), Mammostat, IHC4, Rotterdam 76, Randox BCA, Genomic Grade Index</p> <p>→ Stellenwert bis dato nicht ausreichend gesichert aufgrund insuffizienter Datenlage bzgl. (i.A.de Testsystems) technische / klinische Validität, Reproduzierbarkeit, Generalisierbarkeit</p>	
<p>Genomic Health Deutschland GmbH</p>	<p>Die Tests in Tabelle 1 sind nicht gegeneinander austauschbar. Tatsächlich haben diese Tests unterschiedliche Eigenschaften, insbesondere bezüglich deren diagnostischer Aussagekraft und patientenrelevantem Nutzen und sind in unterschiedlichen Populationen validiert. Die Tests können nur für die validierten Aussagen in den validierten Populationen eingesetzt werden:</p> <p>- Prädiktion für den zu erwartenden Nutzen der adjuvanten Chemotherapie:</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • In der AGO Empfehlung (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014) sind die einzigen prädiktiven Faktoren beim primären Brustkrebs für den zu erwartenden Nutzen der adjuvanten Chemotherapie der Oncotype DX Brustkrebstest (Ref. 10, Paik 2006 , Ref. 21, Albain 2010) als der einzige aus der Liste der Test in Tabelle 1 und der UPA/PAI Test. Für letzteren fällt die vorläufige Bewertung des IQWiG (Ref. 56, IQWiG UPA vorläufige Nutzungsbewertung 2014) allerdings bezüglich des patientenrelevanten Nutzens als „aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar“ aus. Dies ist konsistent mit St. Gallen 2013 (Ref. 63, Goldhirsch 2013) in dem ebenfalls lediglich dem Oncotype DX Test als anwendbar für die Orientierung der Chemotherapieentscheidung mehrheitlich zugestimmt wurde. Auch in den Leitlinien von NICE, ESMO, ASCO, und NCCN ist der Oncotype DX Test der einzige der in Liste 1 angegebenen Tests, der in all diese aufgenommen bzw. empfohlen ist (Ref. 58, NICE Guidance 2013, Ref. 5, Aebi 2011, Ref. 6, Harris 2007, Ref. 7, NCCN Guidelines 2011). • Der MammaPrint Test wurde bezüglich Chemotherapie Prädiktion lediglich in einer gepoolten Analyse von 7 Studien untersucht, allerdings war der Interaktionstest nicht signifikant ($p=0,45$) (Ref. 75, Knauer 2010). • o Für Endopredict, PAM50, und die verbleibenden Tests in Liste 1 wurde bisher nicht gezeigt, dass sie prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der adjuvanten Chemotherapie sind. <p>- Evidenzgrad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach den aktuellen AGO Empfehlungen (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014) liegen für den Oncotype DX Test Daten des Evidenzgrad 1B als Prognosefaktor und prädiktiver Faktor für die adjuvante Chemotherapie vor. Umfangreiche Evidenz belegt die Aussagekraft und Qualität des Oncotype DX Tests als Prognoseinstrument und prädiktiver Faktor für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie (siehe Antwort auf Frage 7, Tabelle F). Wie in der Antwort auf Frage 7 ausgeführt wird der Einsatz des Tests bezüglich des patientenrelevanten Nutzens auch durch Evidenzgrad 1b-c gemäß Kapitel 2, §11 Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung gestützt. 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Nach den aktuellen AGO Empfehlungen (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014) wurde der UPA/PAI1 Test als prädiktiver Faktor mit Evidenzgrad 1A aufgenommen. Jedoch obwohl die Chemo-N0 Studie prospektiv aufgesetzt war, muss man feststellen, dass nur Patientinnen mit hohem UPA/PAI Wert randomisiert wurden (Ref. 20, Harbeck 2013). Daher ist es nicht möglich, zu beurteilen, ob UPA/PAI prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie ist oder nicht. Dazu hätten auch im Bereich des niedrigen UPA/PAI Wertes die Patientinnen randomisiert, und eine formale Interaktion beurteilt werden müssen. Das Fernrezidivrückfallrisiko in der niedrig Risiko Population nach UPA/PAI1 lag bei 13% nach 10 Jahren. Es ist zweifelhaft ob dies niedrig genug ist, um den Verzicht auf den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie zu rechtfertigen. UPA/PAI wurde 2007 in die ASCO Leitlinien als Prognosefaktor aufgenommen (Ref. 6, Harris 2007), ist aber sonst in keinen weiteren Internationalen Leitlinien erwähnt bzw. in St. Gallen hatte eine Mehrheit in 2011 gegen die Nutzung des UPA/PAI Tests zu Prädiktion des Chemotherapienutzens votiert. (Ref. 3, Goldhirsch 2011). Endopredict ist ein RT-PCR basierter Test dessen Evidenz sich auf die Validierung an den Gewebebanken von zwei adjuvanten Studien mit nur postmenopausalen Frauen stützt (Ref. 77, Filipits 2011) und wurde ausschließlich als Prognosefaktor mit Evidenzgrad 1B von der AGO eingestuft (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014). Es liegen keine Daten für die Prädiktion des zu erwartenden Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie durch den Endopredict Test vor. • MammaPrint und PAM50 sind in die AGO Empfehlungen als Prognosefaktoren mit Evidenzgrad II aufgenommen (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014), es liegen ebenfalls keine Daten für die Prädiktion des zu erwartenden Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie für beide Methoden vor. Es sollte beachtet werden, dass das PAM50 Verfahren und der kommerzielle Prosigna Test, der in Deutschland verfügbar ist, methodisch und in der Auswahl der untersuchten Gene nicht gleich sind. PAM50 wurde in zwei Studien validiert wurde, jedoch nur in einer dieser Studien, der ABCSG8 Studie (Ref. 78, Gnant 2014), ist das analytische Verfahren mit dem kommerziell angebotenen Testverfahren konsistent ist. In der TransATAC Studie (Ref. 79, Dowsett 2013) waren die Gewebeproben bereits durch das Genomic Health Labor (Anbieter des Oncotype DX Tests) 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>mikrodisseziert und die RNA durch Genomic Health proprietäre Extraktionsmethoden aufbereitet worden. Wie bereits berichtet wurde, ist die RNA Extraktionsmethode ein wichtiger Faktor, der die Ergebnisse der Genexpressionsanalyse beeinflusst (Ref. 24, Cronin 2007, Ref. 28, Cronin 2004). Die Daten der ABCSG8 und TransATAC Studie sehen klar unterschiedlich aus, mit einem Rückfallrisiko für die Patientinnengruppe mit hohem Risiko nach dem PAM50 Test, welches in der TransATAC Studie doppelt so hoch ist (Ref. 79, Dowsett 2013), wie in der ABCSG8 Studie (Ref. 78, Gnant 2014).</p> <p>- Qualität der Testdurchführung und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zentralisierung der Durchführung des Oncotype DX Tests ermöglicht die Umsetzung sehr hoher Qualitätsstandards welche ein hohes Maß an Zuverlässigkeit der Testergebnisse sicherstellt (siehe Antworten auf Frage 14). Solch hohe Qualitätsstandards und Reproduzierbarkeit wurden bisher von keinem der anderen in Liste 1 genannten Tests belegt. <p>- Korrelation zwischen den Tests:</p> <p>Vorliegende Ergebnisse zur Korrelation des Oncotype DX Tests mit anderen Tests zeigen, dass der Oncotype DX Test sich von diesen unterscheidet, unabhängige Informationen liefert und sich durch keinen Marker oder deren Kombination vorhersagen lässt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MammaPrint: Der Oncotype DX Test und der MammaPrint Test wurden in Gewebeproben der gleichen Tumoren in zwei Studien analysiert. In beiden Studien hatten mehr als 30% der Patientinnen mit hohem Risiko entsprechend des MammaPrint Tests einen niedrige Recurrence Score Wertentsprechend des Oncotype DX Tests (Ref. 74, Svedman 2013, Ref. 76, Shivers 2013) • PAM50: Die Korrelation zwischen dem Recurrence Score Wert und dem PAM50 Ergebnis war schwach ($r=0,39$). Selbst wenn die RNA Extraktion für beide Methoden im Genomic Health Labor gemacht wurde (Proben der TransATAC Studie, siehe oben), liefern die beiden Verfahren sehr unterschiedliche Informationen mit unterschiedlichen Risikogruppenklassifizierungen der Patientinnen (Ref. 79, Dowsett 2013). 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • IHC4: Die paarweise Korrelation des IHC4 Ergebnisses und des Recurrence Score Wertes war nur moderate ($r=0,7$), was zur Extrapolation des Recurrence Score Wertes vom IHC4 Ergebnis nicht ausreichend ist (Ref. 79, Dowsett 2013). Ki-67 ist eines der vier Gene aus denen sich der IHC4 Test zusammensetzt. Der Zusammenhang zwischen Ki-67 und dem Recurrence Score Wert wurde umfassend in der deutschen Adjuvanzstudie PlanB untersucht; der Ki-67 Wert wurden zur Qualitätssteigerung in der Zentralpathologie der Studie einheitlich ermittelt (Ref. 19, Gluz 2012). Die Korrelation war schwach ($r=0,40$). Wie in einer kürzlich veröffentlichten Studie durch acht weltweite führende Pathologen gezeigt wurde, ist die Reproduzierbarkeit von Ki-67 zwischen verschiedenen Pathologen und Laboren gering (Ref. 60, Polley 2013). Die geringe Reproduzierbarkeit schränkt den klinischen Nutzen des Markers Ki-67 erheblich ein. • Endopredict: Der Oncotype DX Test und der Endopredict Test wurden in Gewebeproben der gleichen Tumoren in einer Studie analysiert. Die Korrelation war moderat ($r=0,65$), und die Übereinstimmung in den Einstufungen nach Risikogruppen begrenzt (Ref. 80, Varga 2013). Die Tests liefern unterschiedliche Informationen und können nur im Kontext der jeweils vorliegenden Daten und der Evidenz der wissenschaftlichen Validierung eingesetzt werden. <p>- Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Oncotype DX Test ist in Patientinnen mit frühem, Hormonrezeptor-positivem (ER+) Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten (N0) (Ref. 10, Paik 2006) und mit Lymphknotenbefall (N+, hier nur postmenopausale Patientinnen) (Ref. 21, Albain 2010) als prädiktiver Faktor für den zu erwartenden Nutzen der adjuvanten Chemotherapie validiert worden. Patientinnen in den Validierungsstudien erhielten zumindest eine antihormonelle Therapie. Da es für HER2+ Patientinnen wie auch für Patientinnen mit vier oder mehr befallenen Lymphknoten eine klare Therapieempfehlung gibt, ist die Indikation, in der der Test als Hilfsmittel zur Therapieentscheidung für die adjuvante Chemotherapie genutzt werden kann, Brustkrebserkrankungen mit dem Status ER+, HER2-, N0-1(1-3 befallene Lymphknoten), so die Patientinnen eine antihormonelle Behandlung erhalten wird. 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • UPA/PAI-1: In den Studien wurden heterogene Patientenpopulationen untersucht, nodal negativ wie auch nodal positiv. Prädiktion für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie konnte in Form der erforderlichen formalen Interaktion nicht belegt werden. • Endopredict hat Daten zum Einsatz als Prognosefaktor in frühen, ER+, postmenopausalen Brustkrebspatientinnen die antihormonell behandelt wurden. Die Validierung des Tests ist auf postmenopausale Patientinnen beschränkt, die auch alle keine Chemotherapie erhalten haben (Ref. 77, Filipits 2011). Es liegt auch keine Validierung als prädiktiver Faktor für den zu erwartenden Nutzen der adjuvanten Chemotherapie vor. • Der IHC4 Test wurde am Patientenkollektiv einer einzigen Studie sowohl entwickelt als auch validiert (Ref. 85, Cuzick 2011) was für die Validierung von Tests nicht empfohlen ist. Somit fehlt diesem Test die klinische Validierung in relevanten externen Patientenkohorten. Die beabsichtigte Nutzung ist für Patientinnen mit frühem, ER+ Brustkrebs, die antihormonell behandelt werden. Allerdings wurde bisher auch noch keine analytische Validierung der Methode veröffentlicht, somit ist der IHC4 Test für die kommerzielle Nutzung oder die Nutzung in der klinischen Routine noch nicht geeignet. • Der PAM50 Test kann in frühen, ER+, postmenopausalen Brustkrebspatientinnen die antihormonell behandelt werden eingesetzt werden. Daten, die zeigen dass der PAM 50 Test als prädiktiver Faktor für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie validiert ist, liegen nicht vor. Es wird oft irrtümlich der Test als „FDA zugelassen“ bezeichnet. Das kommerzielle Prosigna Assay hat die FDA 510k Freigabe („Clearance“) und es sollte betont werden, dass das Dokument der FDA zur 510k Freigabe explizit aussagt „nicht zur Diagnose, oder zur Prädiktion or Detektion von Therapieansprechen, oder als Hilfsmittel zur Auswahl der bestmöglichen Therapie des Patienten“ (“not for diagnosis, or to predict or detect response to therapy, or to help select the optimal therapy for patient“, (Ref. 86, FDA 510k 2013). 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Mammaprint: Der Mammaprint Test wurde in heterogenen Patientenpopulationen bestehend aus tripple negativen, HER2+, und ER+, HER2 Patientinnen entwickelt. (Ref. 81, van de Vijver 2002). Die Population war ebenfalls eine Mischung aus behandelten und unbehandelten Patientinnen. Nicht nur in der Entwicklung des Tests, auch in den bisher vorgestellten klinischen Validierungsstudien sind die Patientenpopulationen heterogen, und der Nutzen in den einzelnen Subgruppen (trippel negativ, HER2+, und ER+ HER2-) ist noch nicht belegt. Die Population, die für die Nutzung des Tests angegeben wird, sind frühe, ER+, HER2-, N0-1(1-3) Brustkrebspatientinnen. Wie für den Prosigna Test liegt auch für den MammaPrint Test eine FDA 510k Freigabe („Clearance“) vor, gleiches gilt und es sollte auch hier betont werden, dass das Dokument der FDA zur 510k Freigabe wiederum explizit aussagt „nicht zur Diagnose, oder zur Prädiktion or Detektion von Therapieansprechen, oder als Hilfsmittel zur Auswahl der bestmöglichen Therapie des Patienten“ 	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Keine Angaben	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	<p>Alle aufgeführten Tests können prinzipielle die Prognose einer Patientin abschätzen. Es gibt allerdings essentielle Unterschiede bei der Nachhaltigkeit der Testaussagen: So sind PAM50 und EndoPredict in der Lage sind auch die sog. späte Metastase (5-10 Jahre post OP) vorherzusagen³, was für den Oncotype⁴ und MammaPrint nicht gezeigt wurde. Prädiktive Aussage trifft keiner der Tests (AGO Leitlinien 2014¹, Bewertung durch NICE u.a.^{5,6}). Für EndoPredict ist bekannt, dass der Stanzkanal keinen Einfluss auf die Testergebnisse auf dem OP Resektat hat⁷, was bei Oncotype nicht gezeigt werden konnte⁸.</p> <p>Generell sollten die Tests ausschliesslich in der Subgruppe eingesetzt werden, für die sie auch validiert wurden. Daher ist der Einsatz von Oncotype, PAM50, usw. nur in dieser Subgruppe der ER+/HER2- primären Karzinome sinnvoll. Die Studienlage zeigt zudem für EndoPredict klinische Daten, die auch seinen Einsatz bei nodal positiven Erkrankungen^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} rechtfertigen.</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Mamma Mia!	Diese sind in den Leitlinien definiert, was ich als informierter Laie nicht infrage zu stellen vermag.	
Myriad GmbH	Aufgeführten Tests können alle zur Prognoseeinschätzung herangezogen werden. Hierbei sind Unterschiede zu Berücksichtigen, da z.B. PAM50 und EndoPredict in der Lage sind auch die späte Metastase (5-10 Jahre post OP) vorherzusagen ³ , was für den Oncotype ¹ und MammaPrint nicht der Fall ist. Prädiktive Aussage trifft keiner der Tests (AGO Leitlinien 2014 ¹ , Bewertung durch NICE u.a. ^{5,6}). Für EndoPredict ist bekannt, dass der Stanzkanal keinen Einfluss auf die Testergebnisse auf dem OP Resektat hat ⁷ , was bei Oncotype nicht gezeigt werden konnte ⁸ . Sinnvoller Einsatz der Tests nur wenn keine eindeutige Therapieentscheidung getroffen werden kann. Dies gilt nur für die Subpopulation der HER2-/ER+ Tumore, TNBC oder HER2+ Tumore werden Leitlinienkonform durch Chemo therapiert. Daher ist der Einsatz von Oncotype, PAM50, usw. nur in dieser Subgruppe der ER+/HER2- primären Karzinome sinnvoll. Die Studienlage zeigt zudem für EndoPredict ausreichende Daten zum Einsatz bei nodal positiven Erkrankungen ^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} . Dem entgegen steht, dass MammaPrint ² , PAM50 und v.a.Oncotype in der nodal positiven Situation nicht einzusetzen sind, weil diese nur im nodal negativen Kollektiv trainiert wurden ³ und die Studiendaten aus nodal positiven Kollektiven einen Einsatz nicht rechtfertigen ⁴ .	
NanoString Technologies GmbH,	<p>5.1 Merkmale von Gensignaturtests</p> <p>Tabelle 1 zeigt einen Vergleich zwischen Prosigna® und den Gensignaturtests der ersten Generation, Oncotype DX und MammaPrint sowie Endopredict.</p> <p>Tabelle 1 (siehe S. 12 Originaldokument)</p> <p>5.2 Klinischer Nutzen:</p> <p>Vier Gensignaturtests—Prosigna® (Prosigna®, NanoString Technologies, Seattle, WA, USA) und Endopredict (Sividon Diagnostics GmbH, Köln, Germany) , Oncotype DX® (21-gene recurrence score, Genomic Health, Inc., Redwood City, CA, USA) und</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>MammaPrint® (70-gene signature, Agendia, Inc., Niederlande), sind zurzeit auf dem Markt erhältlich.</p> <p>Prosigna® und Endopredict wurden an archivierten Gewebeproben von mit Hormontherapie behandelten und nicht mit Chemotherapie behandelten postmenopausalen Populationen prospektiv validiert.</p> <p>Der Prosigna®-Test ist ein diagnostischer in vitro-Test, der mit dem NanoString nCounter® Dx-Analysesystem an FFPE-Brusttumorgewebe durchgeführt wird, das zuvor als invasives Brustkarzinom diagnostiziert wurde.</p> <p>Prosigna® wurde sowohl durch die ABCSG8-Studie (1.478 auswertbare Patientinnen-Gewebeproben) (Gnant, Ann Oncol 2014) als auch durch die Trans-ATAC-Studie (1.017 auswertbare Patientinnen-Gewebeproben) (Dowsett, JCO 2013) klinisch validiert.</p> <p>Prosigna® wurde in der Trans-ATAC-Studie bei postmenopausalen Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie mit einem höheren Risikoprofil bewertet als Endopredict. Somit kann der Einsatz des Prosigna®-Tests bei postmenopausalen Patientinnen der Subgruppen mit erhöhtem sowie mit hohem klinischen Risiko (einschließlich großer oder G3-Tumoren mit anderen günstigen Risikomerkmale), in Verbindung mit auf ein niedriges Risiko hinweisenden klinischen pathologischen Kriterien, mit oder ohne positive Lymphknoten empfohlen werden.</p> <p>Tatsächlich ist als beabsichtigte Verwendung für Prosigna® der Einsatz bei allen postmenopausalen ER, PR+, HER2- Patientinnen mit oder ohne positive Lymphknoten vorgesehen (siehe internationale Produktinformation zu Prosigna®).</p> <p>Darüber hinaus ist Prosigna® der einzige Test, der Auskunft über die intrinsische Subtypisierung gibt, da er der einzige Gensignaturtest ist, der die Biologie des Mammakarzinoms abbildet (Parker, JCO 2009). Prosigna® liefert Informationen mit klinischem Nutzen, da die Outcomes bei Patientinnen mit den Subtypen Luminal A und Luminal B unterschiedlich sind und daher unterschiedliche Behandlungsstrategien für die Patientinnen erforderlich sind.</p> <p>Prosigna® hat gezeigt, dass es ein reproduzierbarer und präziser Test ist, der in jedem qualifizierten hochkomplexen Labor durchgeführt werden kann (Nielsen, BMC 2014).</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Endopredict verwendet eine Reverse-Transcriptase–Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)-Plattform zur Untersuchung der Expression von 8 Genen im Tumor einer Patientin.</p> <p>Endopredict wurde in den Studien ABCSG 08(1.324 auswertbare Patientinnen-Gewebeproben, Filipits et al,2011) und ABCSG 6 (378 auswertbare Patientinnen-Gewebeproben, FilipitsCCR2011) von Patientinnen mit HR+, HER2- Brustkrebs mit und ohne Lymphknotenbeteiligung zur Einschätzung des Fernrezidivrisikos klinisch validiert. Endopredict liefert keine Informationen zu intrinsischen Subtypen von Tumoren der jeweiligen Patientin.</p> <p>Die in der ABCSG 08-Studie randomisierten Patientinnen wiesen auf der Grundlage von klinisch-pathologischen Kriterien (nur G1-2, die meisten hatten T1- und N0-Tumoren) ein niedriges Risiko auf.</p> <p>Die Verwendung von Endopredict kann für diese Patientinnenpopulation zur Bestätigung eines niedrigen Risikos empfohlen werden. Unklar ist weiterhin, ob angesichts der Fernrezidiv-freien Überlebensrate von >90% nach 5 Jahren bei Patientinnen mit hohem Risiko laut Endopredict, eine adjuvante Chemotherapie für sämtliche dieser Fälle empfohlen werden soll.</p> <p>Außerdem wurde die analytische Validität von Endopredict für die Verwendung in dezentralen Prüflabors belegt (Denkert, 2012).</p> <p>Oncotype Dx verwendet eine Reverse-Transcriptase–Polymerasekettenreaktion (RT-PCR)-Plattform zur Untersuchung der Expression von 21 Genen in Tumoren mit positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status. Der Test wurde anhand von mehreren post- sowie prämenopausalen (hier vorzugsweise nodal negativen) Kohorten untersucht. Die primäre klinische Validierung von Oncotype DX® basiert auf prospektiven Studien an archivierten Tumorgewebeproben aus der NSABP B-14-Studie (Paik et al NEngl JMed, 2004) (668 auswertbare Patientinnen) und der B-20-Studie (Paik, S., et al J Clin Oncol, 2006), bei der insgesamt 651 auswertbare Patientinnen bewertet wurden.</p> <p>Oncotype Dx:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Test gibt keine Auskunft über den intrinsischen Subtyp einer Patientin. 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Der Test muss in einem zentralen Labor durchgeführt werden, wobei die Gewebeproben in die USA verschickt werden müssen. • Die durchschnittliche Durchlaufzeit beträgt 10 bis 20 Tage nach Eingang der Gewebeprobe beim zentralen Labor in den USA. <p>Die Validierungspopulation für Oncotype DX ist eine heterogene Mischung aus prä- und postmenopausalen Patientinnen. In <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>; 23(5); 1–11. _2014 AACR wird die Notwendigkeit hervorgehoben, Validierungen von Tests an homogen charakterisierten Patientenpopulationen durchzuführen, wie es bei klinischen Arzneimittelstudien zur Standardpraxis gehört.</p> <p>MammaPrint® verwendet die Microarray-Technologie zur Untersuchung eines 70-Gen-Expressionsprofils aus Brustkrebsgewebe. Die primäre klinische Validität dieses Tests wurde an einer Kohorte (anders als gut kontrollierte Patientenpopulationen aus klinischen Studien, unterliegen Kohortenpopulationen üblicherweise keinem so genauen Monitoring wie es bei klinischen Studien der Fall ist) von 295 auf einander folgenden Patientinnen mit primärem Brustkrebs Stadium I oder II untersucht; 151 waren nodal negativ und 144 nodal positiv (van de Vijver, M.J., et al., N Engl J Med, 2002).</p> <p>MammaPrint liefert ein Fernrezidivrisiko nach Karzinomresektion, unabhängig vom ER-Status und vor Therapiebeginn, und stratifiziert die Patientinnen in 2 Gruppen (auch wenn das Rezidivrisiko als Kontinuum anerkannt wird):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niedriges Fernrezidivrisiko - Hohes Fernrezidivrisiko <p>MammaPrint:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Test gibt keine Auskunft über intrinsische Subtypen. • Der Test muss in einem zentralen Labor durchgeführt werden, wobei die Gewebeproben in die Niederlande verschickt werden müssen. 	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Die durchschnittliche Durchlaufzeit beträgt 7 bis 20 Tage nach Eingang der Gewebeprobe beim zentralen Labor. <p>Nach den Ergebnissen der prospektiven Plan B-Studie (in Deutschland n=2550 Patientinnen mit vorhandenem Oncotype DX-Ergebnis sowie Prüfung durch unabhängige Pathologen) zeigte sich der größte Einfluss der Genomtests beim erhöhten klinischen Risiko.</p> <p>Aus klinischer Sicht weist die aktuelle Evidenzlage auf die Notwendigkeit, eine zuverlässige Methode zu entwickeln, die Risikogruppen besser unterscheidet, prognostische Informationen durch intrinsische Subtypisierung liefert und damit dem Arzt Orientierung bietet, um nur solchen Frauen eine Chemotherapie zu empfehlen, die davon profitieren.</p> <p>Jeder dieser Tests hat seine Berechtigung bei der Bestimmung der Prognose bei HR+, HER2- post-menopausalen Patientinnen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium, doch nicht für alle reicht die Evidenzlage aus, um ihren Einsatz bei nodal positivem Brustkrebs zu unterstützen.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben	
Roche Pharma AG	Keine Angaben	
Sividon Diagnostics GmbH	Die folgenden Angaben beziehen sich auf die vier in der AGO-Leitlinie 2014 genannten Genexpressionstests Mammaprint, Oncotype DX, EndoPredict und Prosigna [1]. EndoPredict ist für das Östrogenrezeptor-positive, HER2-negative primäre Mammakarzinom geeignet und validiert (nodal negativ und positiv). Oncotype DX und Prosigna sind für Östrogenrezeptor-positive Karzinome (nodal negativ und positiv) validiert. Mammaprint: kann laut Herstellerangaben bei allen Fällen mit primärem Mammakarzinom mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten angewendet werden. Hier ist anzumerken, dass die Anwendung von Genexpressionstests nur bei ER+, HER2 negativen Karzinomen sinnvoll ist,	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>da HER2+ Patientinnen laut Leitlinien sowieso eine kombinierte Antikörper-Chemotherapie bekommen und ER negative, HER2 negative Patientinnen wegen des sehr hohen Risikos eine Chemotherapie erhalten sollten. EndoPredict ist daher gezielt in der relevanten Zielgruppe der Patientinnen mit ER+, HER2 negativen Brustkrebs entwickelt und dafür optimiert worden und zeigt in dieser Subgruppe eine besonders gute Leistungsfähigkeit [16]. Das gleiche gilt für das nodal positive Mammakarzinom. EndoPredict ist der einzige der o.g. vier Tests, der auch durch Verwendung von nodal positiven Mammakarzinomen trainiert und optimiert wurde und dadurch eine gute Leistungsfähigkeit sowohl in nodal negativen als auch in nodal positiven Mammakarzinomen zeigt [16].</p> <p>Ein wichtiger Aspekt bei der Indikationsstellung der Tests ist, dass nur zwei der vier o.g. Tests gezeigt haben, dass sie nicht nur eine frühe (in den ersten 5 Jahren) sondern auch eine späte Metastasierung (später als 5 Jahre) präzisieren können und für eine Langzeitprognose geeignet sind [1]. Für EndoPredict wurde dies in den ABCSG6-, ABCSG8- und GEICAM/9906-Studien [17,18] und für Prosigna in den ATAC- und ABCSG8-Studien gezeigt [19,20]. Die Langzeitprognose ist insofern relevant, als die Metastaserate bei ER+, HER2 negativen Brustkrebs nach 5 Jahren nicht abnimmt, aber die betroffenen Patientinnen eine Lebenserwartung von deutlich über 5 Jahren besitzen. Die Vorhersagekraft der Spätmetastase eröffnet daher für Genexpressionstests die Möglichkeit, Patientinnen zu identifizieren, die keine verlängerte endokrine Therapie benötigen [21].</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Die unten genannten Tests werden zur Präzisierung der Prognose eingesetzt, derzeit hauptsächlich mit dem Ziel Übertherapie zu vermeiden:</p> <p>upA/PAI-1: bei N0, G2 21 Gen Recurrence Score Oncotype DX®: N0-1, HR+ 11 Gen Endopredict®: N0-1, HR+, postmenopausal 70 Gen Mammaprint®: N0-1 50 Gen Signatur PAM50 (Prosigna®): N0-1, postmenopausal Alle genannten Tests sind bis auf den Oncotype DX prognostische Tests und erlauben keine Aussage über die Wirksamkeit der adjuvanten chemoendokrinen vs. endokrinen Therapie beim HR+ Mammakarzinom. Oncotype DX zeigt unter einem Recurrence Score von 18 keinen Effekt der Chemotherapie, zwischen 18 und 30 einen marginalen und >30 eine 28%ige Verbesserung des Überlebens (Paik et al. JCO 2006).</p> <p>Siehe auch die AGO Leitlinie Kapitel Prognose/Prädiktion.</p>	

Frage 5: Bitte benennen Sie sich ggf. überschneidende oder auch differenzierte Einsatzfelder bei der Indikationsstellung der in Tabelle 1 genannten Tests, sowohl in Bezug auf Erkrankungscharakteristika als auch auf ggf. andere Voraussetzungen im Hinblick auf vor Testanwendung bereits erfolgte Diagnostik und einer darauf ggf. basierenden Einschränkung der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Sowohl Prosigna als auch Endopredict wurden retrospektiv bei mit Chemotherapie un- behandelten Patientenpopulationen validiert (ABCSG 08 und Trans-ATAC Studie). Patienten die in die ABCSG 08 Studie randomisiert wurden, wiesen eher klinisch patho- logische Faktoren mit geringem Rückfallrisiko auf (G1-2, die meisten waren T1 und N0 Tumore). Daher kann der Einsatz von Endopredict bei diesen Patientinnen zum Nach- weis eines geringen Rezidivrisikos herangezogen werden. Unklar bleibt, ob eine ad- juvante Chemotherapie allen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko anhand des En- dopredict Tests verabreicht werden sollte, da es gute Überlebensdaten für Hochrisiko- patientinnen ohne Chemotherapie gibt (5-Jahres DFS >90%).</p> <p>Der Prosigna Test wurde ebenfalls anhand von chemotherapie-frei behandelten Patien- tinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko im Rahmen der Trans-ATAC Studie behandelt (wie die PAM50 Signatur in verschiedenen weiteren prä- und postmenopausalen Kohor- ten). Der Einsatz von Prosigna kann ebenfalls bei postmenopausalen Patientinnen empfohlen werden, die sowohl intermediäres, als auch intermediär-hohes klinisches Ri- siko aufweisen (inkl. größerer oder G3 Tumore mit weiteren entsprechenden Risikofak- toren)</p> <p>Oncotype DX wurde in verschiedenen post- als auch prämenopausalen Kohorten (hier vorzugsweise nodal-negativ) evaluiert.</p> <p>Im Rahmen der NSABP B-14 und Tam-behandelten Patientinnen der NSABPB-20 Stu- die wurde es an Tamoxifen behandelten prä- und postmenopausalen nodal negativen Patientinnen untersucht. Des Weiteren wurde die Trans-ATAC Studie (postmenopausal mit Tamoxifen oder Aromatasehemmer behandelt) nodal-negativ und positiv als auch die SWOG 8814 Studie (nodal-positiv, postmenopausal Tamoxifen-behandelt) ausge- wertet.</p> <p>Des Weiteren wurden mehrere mit Chemotherapie behandelte Kollektive (NSABPB-20 (CMF), E2197 (EC/ET), SWOG 8814 (postmenopausal) und NSABP B-28 (EC-EC- Paclitaxel) ausgewertet.</p> <p>Somit liegt für Oncotype DX eine breite konsistente retrospektive Evidenz aus retro- spektiv-prospektiven Untersuchungen vor (Level Ib Evidenz nach Simon).</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Frage 6

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Für die Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem primären Mammakarzinom und Indikation für Chemotherapie ist sowohl eine adjuvante wie neoadjuvante Therapie möglich. Dabei kann sowohl eine rein Antracyclin-basierte wie rein Taxan-basierte Chemotherapie gewählt werden. Üblich sind, soweit keine Kontraindikationen vorliegen, weiterhin Kombinationen aus Antracyclinen mit Taxan. Dabei werden mindestens acht Zyklen verabreicht – oft dosis-dicht. Die Höhe der Dosis ergibt sich aus der Körperoberfläche der Patientin.</p> <p>In der Praxis werden bei Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem Tumor meist zunächst die Indikation zur Chemotherapie, und danach die Wirkstoffe, ihre Kombination und die Art der Abfolge festgelegt. Dies erfolgt wesentlich aus der Anamnese der Patientin. So sind z.B. kardiale Vorschädigungen Kontraindikation für die Gabe von Anthracyclinen.</p> <p>Alle Tests bestimmen das Metastaserisiko einer Patientin und sind so für die Entscheidung, ob eine Chemotherapie indiziert ist hoch relevant. Keiner der Tests erlaubt jedoch eine Aussage, ob eine Chemotherapie über die statistische Risikominimierung von relativ 30%5 hinaus wirksam ist. Daher erlauben sie auch keinen Rückschluss, ob die Chemotherapie für eine individuelle Patientin tatsächlich Vor- oder Nachteile bietet. Entsprechend ist keiner der genannten Tests bei der Auswahl von spezifischen Wirkstoffen oder Therapieschemata anwendbar.</p>	
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	<p>Das primäre Ziel der Tests ist die Identifizierung einer Niedrigrisikogruppe, für die unter alleiniger endokriner Therapie ein ausreichend guter klinischer Verlauf vorhergesagt werden kann. Da dieses Ziel von der Chemotherapie unabhängig ist, können diese Tests auch in Zukunft bei sich verändernden Chemotherapiekonzepten eingesetzt werden.</p> <p>Derzeit werden Anthrazyklin- und Taxane-basierte Chemotherapieregime in der adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms eingesetzt. Keiner der angeführten Tests kann zuverlässig prädictieren, ob Patientinnen der Hochrisikogruppe einen Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie haben oder welche Wirkstoffsubstanzen am besten eingesetzt werden sollten. Der klinische Nutzen der Tests ergibt sich aber daraus,</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>dass die Gruppe der Patientinnen, für die eine Chemotherapie in Frage kommt, deutlich verkleinert wird.</p> <p>EndoPredict, PAM50 and Oncotype DX wurden in neoadjuvanten Studien analysiert. Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass Tumore mit erhöhtem Rezidivrisiko jeweils eine signifikant höhere pCR (pathological complete response) Rate haben und somit im Vergleich zur Niedrigrisikogruppe deutlich besser auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen (Esserman et al., Breast Cancer Res Treat., 2012; Brase et al., SABCS, 2011; Gianni et al., J Clin Oncol., 2005)¹⁹⁻²¹. Aus diesen neoadjuvanten Studien ergibt sich eine indirekte Evidenz, dass die Hochrisikogruppe von einer Chemotherapie profitiert.</p> <p>Im adjuvanten Bereich wurden von den genannten Tests nur der Oncotype DX Test in randomisierten (endokrine Therapie vs. endokrine Therapie / Chemotherapie) Studien validiert (Paik et al., J Clin Oncol, 2006; Albain et al., Lancet Oncol, 2010)^{6,14}. Da hier HER2-positive Tumoren mit eingeschlossen wurden, können diese Studien (NSABPB20, SWOG-8814) allerdings keine sichere Aussage darüber machen, ob Patientinnen mit ER+/HER2- Mammakarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko einen Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie haben (Schmidt et al., Ann Oncol., 2014)²². Auch das britische NICE kam in seiner Evaluation zu dem Schluss, dass die Evidenz für die Vorhersagekraft eines Chemotherapiebenefits durch Oncotype DX nicht ausreichend ist [NICE 2013, Seite 34-37]³⁹.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>Die Wahl des spezifischen Chemotherapie-Regimes erfolgt unabhängig von dem Ergebnis der gewählten Testmethode. Es besteht derzeit kein Hinweis dahingehend, dass eines der Testsysteme eine Regime-Spezifität aufweist.</p>	
<p>Genomic Health Deutschland GmbH</p>	<p>Der Oncotype-DX-Test ist an kein spezifisches Chemotherapieregime gebunden, da er für die wesentlichen Substanzklassen einschließlich der Taxane und Anthrazykline validiert ist, und die Entscheidung für die Chemotherapie unabhängig von der Wahl eines</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>spezifischen Chemotherapieregimes getroffen wird. Die klinische Evidenz hat gezeigt, dass der Oncotype-DX-Recurrence-Score prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Frauen mit nodalnegativem ER-positivem Brustkrebs aus der NSABP- B-20-Studie in den USA, die randomisiert auf Tamoxifen oder Tamoxifen und entweder einer CMF- (Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil) oder MF- (Methotrexat und Fluorouracil) Chemotherapie unterzogen wurden (Ref.10, Paik 2006). • Bei Frauen mit nodalpositivem ER-positivem Brustkrebs in den USA und in Kanada in der SWOG-8814-Studie (Southwest Oncology Group), die nur mit Tamoxifen oder einer Anthracyclinbasierten Chemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Fluorouracil) plus Tamoxifen behandelt wurden (Ref. 21, Albain 2010). • Es existieren umfangreiche Daten aus Studien, die Regimes mit Anthracyclin und Taxanen vergleichen (es gibt keine Studien, anhand derer der Nutzen der Chemotherapie bei einer mit Taxanen behandelten Population prognostiziert werden kann, da es keine Studie mit einer endokrinen Therapie allein gibt (aus ethischen Gründen). Die Daten aus der NSABP-B-28-Studie (Ref. 73, Mamounas 2012) zeigen, dass es bei Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score keine Anzeichen eines zusätzlichen Nutzens von Regimen gibt, die Taxane enthalten. Die Gesamtzahl von Patientinnen der NSABP-B-28-Studie betrug über 1.000. Diese Studie stützt daher prädiktive Daten, die beweisen, dass Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score wenn überhaupt einen minimalen Nutzen von der Chemotherapie haben. Diese Studie repräsentiert auch moderne Chemotherapieregimes, die aktuell verwendet werden. • In Bezug auf die Prognose des Nutzens der Chemotherapie gibt es weitere unterstützende Daten aus der neoadjuvanten Behandlungssituation (Ref. 30, Gianni 2005, Ref. 32, Chang 2008, Ref. 38, Yardley 2012). Die Ergebnissen zeigen, dass bei Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score kein pathologisches vollständiges Ansprechen oder klinisches vollständiges Ansprechen auftritt. Das pathologische vollständige Ansprechen ist der einzige Marker für langfristigen 	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>klinischen Nutzen der Chemotherapie im neoadjuvanten Umfeld, und die Daten sind demzufolge mit den adjuvanten Daten aus der NSABP-B20 (Ref. 10, Paik 2006) - und der SWOG-8814-Studie (Ref. 21, Albain 2010) konsistent, die zeigen, dass Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score wenn überhaupt nur einen minimalen Nutzen von der Chemotherapie haben)</p>	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	<p>Diese beiden Fragen sind voneinander unabhängig! Es geht primär um die Frage ob Chemo oder nicht. Es ist klar, die Adj. Chemo muss kein 5FU mehr enthalten, sollte aber ein Antrazyclin und ein Taxan mit einsetzen.</p>	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	<p>Keiner der aufgeführten Tests konnte wissenschaftlich fundiert zeigen, dass in der relevanten Subpopulation der ER+/Her2- Tumore ein Benefit durch eine Chemotherapie zu erwarten ist^{Fehler! Textmarke nicht definiert.,10,11}. Dies wird belegt durch die Einschätzung der AGO^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} sowie des NICE^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Alle aufgeführten Tests sind ausschließlich prognostische einzusetzen.</p>	
Mamma Mia!	<p>Soweit ich informiert bin, helfen die Tests lediglich bei der Frage, OB eine Chemotherapie angezeigt ist – unabhängig vom Regime.</p>	
Myriad GmbH	<p>Keiner der aufgeführten Tests konnte wissenschaftlich fundiert zeigen, dass in der relevanten Subpopulation der ER+/Her2- Tumore ein Benefit durch eine Chemotherapie zu erwarten ist^{Fehler! Textmarke nicht definiert.,10,11}. Dies wird belegt durch die Einschätzung der AGO^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} sowie des NICE^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}. Alle aufgeführten Tests sind prognostische einzusetzen.</p>	
NanoString Technologies GmbH,	<p>6.1 Empfohlene Ansätze zur adjuvanten Therapie</p> <p>Das Therapieziel der adjuvanten Therapie ist es, die verbliebenen Tumorzellen, die nach der Erstbehandlung noch vorhanden sein können, zu eliminieren oder in ihrem Wachstum zu stoppen und damit das Risiko eines Wiederauftretens des Krebses zu senken und die Gesamtüberlebenszeit zu verlängern. Nach der Operation eines Brustkrebses im Frühstadium (ESBC) können noch mikroskopische Tumorzellen am ursprünglichen Krankheitsort oder in den nahe gelegenen Lymphknoten (LN) vorhanden sein und sich unentdeckt vermehren. Die hohen Rezidivraten stehen möglicherweise im Zusammenhang mit Mikrometastasen, die bei 10% bis 30% der LN- Patientinnen und</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>bei 35% bis 90% der LN+ Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose vorhanden sind (vgl. Hernandez-Aya, et al. Surg Clin North Am, 2013). Ziel der adjuvanten systemischen Therapie ist es, die verbliebenen Tumorzellen zu eliminieren oder in ihrem Wachstum zu stoppen, um das Entstehen von Rezidiven zu verhindern.</p> <p>Zu den aktuell eingesetzten adjuvanten Therapien gehören Chemotherapie, Hormontherapie (d.h. Anti-Östrogene, Aromatasehemmer), Immuntherapie und gezielte biologische Therapie.</p> <p>Die Konsensuskonferenz St. Gallen bietet weitgehende, evidenzbasierte Empfehlungen zur Unterstützung bei der Entscheidungsfindung für die Behandlung von Brustkrebs. Die Antwort auf Frage 2 enthält eine Zusammenfassung der aktuell verfügbaren Ansätze zur adjuvanten Behandlung gemäß den Empfehlungen der 10. Konsensuskonferenz St. Gallen 2013 (vgl. auch Goldhirsch, A., et al., Ann Oncol, 2007).</p> <p>Für alle Frauen mit hormonempfindlicher (endocrine responsive) (ER+ oder PgR+) Krankheit wird die systemische endokrine Therapie (bzw. Hormontherapie) empfohlen. Bei LN- Patientinnen ist eine Behandlung entweder ausschließlich mit endokriner Therapie oder mit Chemotherapie, gefolgt von endokriner Therapie, möglich.</p> <p>Patientinnen, die sich für eine Chemotherapie entscheiden, haben die Wahl zwischen mehreren Alternativen (Tabelle 1). Dabei repräsentieren Chemotherapie-Regimes auf Basis von Anthracyclin-für viele Frauen weiterhin den akzeptablen Standard der adjuvanten Chemotherapie, während für Patientinnen mit hohem Risiko Taxan-Anthracyclin-Regimes favorisiert werden (Martin, M. et al., J Clin Oncol. 31(20): S. 2593-9).</p> <p>Martin et al. veröffentlichten 2013 Ergebnisse einer Studie (GEICAM/2003-02), aufgrund derer sie zu dem Schluss kamen, dass bei Hochrisiko-Patientinnen mit nodal negativem Brustkrebs das adjuvante Therapieregime mit FAC-wP (Fluorouracil, Doxorubicin und Cyclophosphamid mit wöchentlicher Gabe von Paclitaxel) mit einer geringen, aber signifikanten Verbesserung hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich mit der FAC-Therapie assoziiert war; hinzu kam eine beherrschbare Toxizität, insbesondere im Hinblick auf langfristige herztoxische Auswirkungen (Martin, M. et al., J Clin Oncol. 31(20): S. 2593-9).</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Die aktuell entwickelten Regime ohne Anthracycline weisen ähnliche Wirksamkeitsprofile auf; allerdings bleiben für ältere Populationen Regime mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil 5FU (CMF) nach wie vor die Therapie der Wahl (Aebi, S., et al., Ann Oncol, 2011). Folgende Chemotherapie-Regime werden in der adjuvanten Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AC (Doxorubicin + Cyclophosphamid) und danach Paclitaxel oder - TC (Docetaxel + Cyclophosphamid) <p>Weitere mögliche Regime:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AC (Doxorubicin + Cyclophosphamid) - FAC (Fluorouracil + Doxorubicin + Cyclophosphamid) - CEF (oder FEC) (Cyclophosphamid + Epirubicin + Fluorouracil) - CMF (Cyclophosphamid + Metotrexat + Fluorouracil) - AC (Doxorubicin + Cyclophosphamid) und danach Paclitaxel oder Docetaxel - EC (Epirubicin + Cyclophosphamid) - FAC und danach Paclitaxel - FEC und danach Paclitaxel - FEC und danach Docetaxel - TAC (Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamid) <p>Diese Chemotherapie-Regime erfordern außerdem häufig die Gabe von ergänzenden, supportiven Medikamenten (Antiemetika, Wachstumsfaktoren etc.). Darüber hinaus sind diese Chemotherapie-Regime auch mit kurz- und langfristigen Nebenwirkungen verbunden, die sich auf die Lebensqualität der Patientin auswirken und zu höheren Behandlungskosten führen.</p> <p>Tabelle 1: Leitlinie zur klinischen Praxis von ESMO 2011 zu Optionen der adjuvanten Chemotherapie</p> <p>(Tabelle siehe S. 17 Originaldokument)</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Kolonie-stimulierender Faktor, z.B. Filgratim; M: Methotrexat; P: Paclitaxel; Carbo: Carboplatin; H: Trastuzumab, kann mit einem Taxan gegeben werden; qwk: wöchentlich; dd: dosisintensiviert; →: gefolgt von. (Nach Aebi et al., Ann Oncol 2011)</p> <p>6.2 Erfolgt die Indikationsstellung zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie?</p> <p>6.2.1 Darstellung des zugrunde liegenden Behandlungsproblems</p> <p>Brustkrebs ist eine heterogene Krankheit, d.h. die Entscheidung über die Chemotherapie wird erschwert durch die Unterschiede unter den Patientinnen im Hinblick auf das Ansprechen auf die Therapie und den individuellen Nutzen, ebenso wie durch das Risiko schwerer Nebenwirkungen, die den mögliche Nutzen unter Umständen aufwiegen. Daher müssen mehrere Faktoren geklärt werden, ehe die Empfehlung für eine Chemotherapie zur Behandlung von Brustkrebs im frühen Stadium gegeben wird. Dazu gehören unter anderem die Ungewissheit über das Ansprechen auf die Therapie, die Schwierigkeit, die Patientinnen zu bestimmen, die den meisten Nutzen aus der Therapie ziehen, die mit der Behandlung von Patientinnen mit Chemotherapie verbundenen Kosten und mit der Therapie assoziierte unerwünschte Ereignisse.</p> <p>6.2.1 a Ungewissheit über das Ansprechen auf die Therapie</p> <p>Die adjuvante Chemotherapie erbringt bei ER+ ESBC-Patientinnen einen Zusatznutzen, wenn sie mit einer Hormontherapie verbunden wird (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Lancet, 2005). Allerdings gibt es beim absoluten Nutzen der adjuvanten Chemotherapie signifikante Unterschiede, die von zahlreichen Faktoren abhängen, wie etwa Eigenschaften der Patientin (z.B. Alter, Komorbiditäten), Tumoreigenschaften (z.B. Hormonrezeptor- und Lymphknotenstatus) sowie die Prognose für die Patientin.</p> <p>Fisher et al. berichten, dass laut den Ergebnissen der NSABP-Studien B-14 und B-20 etwa 15% der Frauen mit ER+, LN- Brustkrebs, die nach einer Mastektomie ausschließlich mit Tamoxifen behandelt werden, innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv entwickeln. Dies bedeutet, dass immerhin 85% der Patientinnen keine adjuvante Chemotherapie benötigen und keinen Nutzen davon hätten (Fisher, B. et al., 2004, S. 858-68). Dies</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>stimmt mit der Einschätzung medizinischer Fachleute, dass die Wahrscheinlichkeit von Fernrezidiven bei allen mit Tamoxifen behandelten Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium im Durchschnitt bei unter 20% liegt (Remak, E. und L. Brazil, 2004), überein. Allerdings können die herkömmlichen Methoden zur Risikobewertung in Klinik und Pathologie nicht genau bestimmen, welche 15% der Patientinnen ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen und welche 85% allein durch die Operation, Bestrahlung und endokrine Therapie geheilt werden.</p> <p>Mit besseren Methoden zur Risikobewertung wäre eine verbesserte Differenzierung möglich zwischen den 15% - 20% Patientinnen, die Rezidive entwickeln und möglicherweise einen Nutzen von der Chemotherapie hätten, und den 80% - 85% Patientinnen, die kein Rezidiv entwickeln und unbeschadet auf die Chemotherapie und die damit verbundenen Nebenwirkungen verzichten können.</p> <p>6.2.1b Grenzen der aktuell verfügbaren Systeme zur Risikokategorie-Stratifizierung</p> <p>Bei Patientinnen mit ER+ Tumoren wird bei niedrigem Rezidivrisiko Hormontherapie und bei einem hohen Rezidivrisiko Chemotherapie mit darauffolgender endokriner Therapie empfohlen (Espinosa, E. et al., 2012, S. 41-6; Partridge, A.H. et al. 2001, S. 135-42).</p> <p>Bei Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko sind die Empfehlungen für das adjuvante Therapieschema nicht so eindeutig. Diese Patientinnen haben die Option, zusätzlich zur endokrinen Therapie eine Chemotherapie zu erhalten, wobei allerdings der tatsächliche Nutzen der Chemotherapie für diese Patientinnen nicht gesichert ist. Aus Vorsicht empfehlen Ärzte möglicherweise die Chemotherapie, um zu vermeiden, dass sich ein Rezidiv entwickelt, falls keine Chemotherapie durchgeführt wird. Eine Studie ergab, dass Ärzte einen geringen Überlebensnutzen von 6% - 10% für ausreichend halten, um Frauen mit Brustkrebs eine Chemotherapie zu empfehlen (Stiggelbout, A.M. et al., Ann Oncol, 2000. 11(5): S. 631-3). Außerdem ist ein Risiko ein Kontinuum zwischen 0% und 100%, sodass die Grenzwerte für Risikokategorien von Patientin zu Patientin sowie von Arzt zu Arzt variieren können.</p> <p>Insgesamt ist zu sagen, dass die adjuvante Chemotherapie, wenn sie Patientinnen verabreicht wird, die wahrscheinlich keinen oder nur einen begrenzten Nutzen davon ha-</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>ben, unnötig viel medizinisches Material und Personal bindet und zudem die Patientinnen möglicherweise unter mit der Chemotherapie assoziierten Nebenwirkungen leiden, die hätten vermieden werden können. Durch eine genauere Differenzierung zwischen den Patientinnen danach, ob die adjuvante Chemotherapie ihnen einen Nutzen bringt oder nicht, wird auf kostengünstigem Wege eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen erreicht. 6.3 Prognostische Gentests</p> <p>Die aktuelle Evidenzlage spricht dafür, dass Bedarf an einer verlässlicheren diagnostischen Methode besteht, die dem Arzt Orientierungshilfe bei der Bestimmung der Frauen gibt, die einen Nutzen aus der Chemotherapie ziehen (Paik, S., et al., N Engl J Med, 2004. 351(27): S. 2817-26); .Goldstein, L.J., et al., J Clin Oncol, 2008. 26(25): S. 4063-71; Paik, S., et al., J Clin Oncol, 2006. 24(23): S. 3726-34; Albain K. et al., 2007). Eine solche Methode würde darüber hinaus weiteren Nutzen mit sich bringen, da Kosten eingespart und unnötige Nebenwirkungen der Chemotherapie vermieden würden. Umgekehrt wäre es von großem Nutzen für Frauen, für die zurzeit keine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird, bei denen jedoch ein hohes Krebsrezidivrisiko besteht, denn durch die Zuordnung zu dieser Risikogruppe werden das Rezidivrisiko und die Sterberate durch Brustkrebs bei diesen Frauen verringert.</p> <p>Die Ergebnisse mehrerer Studien weisen darauf hin, dass durch das genetische Profil eines Tumors möglicherweise eine verbesserte Klassifizierung des Rezidivrisikos über die herkömmlichen Tumoreigenschaften wie Tumorgroße, Beteiligung der axillaren Lymphknoten und Histologie hinaus erreicht würde (Paik, S., et al., N Engl J Med, 2004. 351(27): S. 2817-26); .Goldstein, L.J., et al., J Clin Oncol, 2008. 26(25): S. 4063-71; Paik, S., et al., J Clin Oncol, 2006. 24(23): S. 3726-34; Albain K. et al., 2007). Die Möglichkeit, diese Daten zu nutzen, um der bereits bekannten Heterogenität der Fälle von ER+, LN- Brustkrebs im Frühstadium Rechnung zu tragen, stößt auf immer größer werdendes Interesse (Gnant, M. et al., 2011; Thuerlimann, B. et al., European Journal of Cancer, 2007. 43(1): S. 46-52).</p> <p>Prognostische Multigentests wurden entwickelt, um Entscheidungshilfen bei der Wahl der adjuvanten Therapien für Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium zu liefern. Prognostische Tests bieten eine fundiertere Grundlage für die Empfehlung einer adjuvanten Therapie. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO),</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>das National Comprehensive Cancer Network, (NCCN) und die Internationale Expertenkonferenz St. Gallen erkennen in ihren Praxis-Leitlinien an, dass prognostische Genexpressionstests, unabhängig von standardmäßigen klinischen und pathologischen Informationen, zusätzliche prognostische Informationen liefern können und diese Informationen bei der Empfehlung von adjuvanten Chemotherapien für Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium berücksichtigt werden können.</p> <p>Beabsichtigte Verwendung von prognostischen Genexpressionstests:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhersage der durchschnittlichen Fernrezidivrate von Brustkrebs für eine konkrete Patientin (Thuerlimann, B. et al., European Journal of Cancer, 2007). • Vorhersage des Ansprechens auf die adjuvante Chemotherapie von Brustkrebs je nach Risikokategorie (Thuerlimann, B. et al., European Journal of Cancer, 2007). • Identifizierung von intrinsischen Subtypen von Brustkrebs (Packungsbeilage von Prosigna®; Prat, A. et al., 2012), anhand derer Behandlungsergebnisse für die Patientinnen vorhergesagt werden können. Die durch den Prosigna®-Test ermittelten intrinsischen Subtypen liefern umsetzbare Informationen zur Prognose, die für eine bessere Therapieentscheidung sorgen können. Prosigna® ist die einzige verfügbare Methode, die ein Rezidivrisiko vorhersagen und Informationen über intrinsische Subtypen von Brustkrebs liefern kann. <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Genomsignaturen für Brustkrebs einen Einfluss darauf haben sollten, ob eine Chemotherapie durchgeführt wird oder nicht, aber bisher anscheinend noch keinen wesentlichen Einfluss auf die Wahl der zytotoxischen Medikation haben. Vielmehr sagen diese Genomsignaturen das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs des Brustkrebses für eine konkrete Patientin voraus und ermöglichen so eine Zuordnung der Patientinnen zu einem niedrigen, erhöhten oder hohen Fernrezidivrisiko.</p> <p>Genexpressionstests und insbesondere die neue Generation der Tests zur Genprofilierung sorgen für zusätzlichen klinischen Nutzen durch eine genaue Differenzierung der Patientinnen nach dem individuellen Nutzen durch die adjuvante Chemotherapie. Hat eine Patientin ein niedriges Rezidivrisiko, benötigt sie keine adjuvante Chemotherapie und hätte wahrscheinlich auch keinen Nutzen davon. Diese Patientinnen müssen sich</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>keiner Chemotherapie unterziehen, d.h. die möglichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen werden vermieden. Die Entscheidung, einer Population mit extrem niedrigen Risiko die adjuvante Chemotherapie zu ersparen, hat Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientin und sorgt außerdem für die Einsparung wertvoller medizinischer Ressourcen.</p> <p>Hat allerdings eine Patientin ein hohes Rezidivrisiko, dann benötigt sie eine zusätzliche Behandlung, wie etwa eine adjuvante Chemotherapie, um das Rezidivrisiko so wirksam wie möglich zu senken.</p> <p>Die Bewertung des individuellen Risikos einer Patientin ist für den Arzt eine prognostische Information von wesentlicher Bedeutung, auf deren Grundlage er, in Verbindung mit anderen pathologischen Parametern, die für eine bestimmte Patientin geeignetste Therapieentscheidung treffen kann.</p> <p>Diese Stellungnahme enthält unter Frage 7 und 8 eine Darstellung, wie mit den Genexpressionstests der neuen Generation, insbesondere der Prosigna® Gensignaturtest, eine bessere Differenzierung des individuellen Risikos der Patientin erreicht wird.</p> <p>6.4 Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.</p> <p>Aus den St. Gallen 2013 Leitlinien:</p> <p>Die Expertenkonferenz war der Auffassung, dass allein durch das 21-Gen RS prädiktive Aussagen für das Ansprechen auf eine Chemotherapie möglich seien, wobei sich jedoch eine nicht geringe Minderheit auch für PAM50 (Prosigna®) oder die 70-Gen-Signatur zur Verwendung für diesen Zweck aussprach.</p> <p>Allerdings erkennt die Expertenkonferenz die Bedeutung der intrinsischen Subtypisierung durchaus an. So vertrat die Expertenkonferenz deutlich die Ansicht, dass intrinsische Subtypen, einschließlich solcher, die durch die klinisch-pathologischen Surrogate definiert werden, die Entscheidung über die Einleitung einer Chemotherapie beeinflussen, sich jedoch nicht auf die Wahl der zytotoxischen Medikation auswirken.</p> <p>Nach Auffassung der Expertenkonferenz sprechen Patientinnen mit Luminal A-Erkrankungen ‚weniger auf Chemotherapie an‘, wobei diese Therapie jedoch aufgrund des</p>	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>großen Tumolvolumens, der Risikobewertung oder der Präferenz der Patientin zusätzlich zur endokrinen Therapie verabreicht werden könne. Die Expertenkonferenz sprach sich nicht für ein konkretes Chemotherapieregime für diese Patientinnen aus und erklärte, dass hierfür jedes Standardregime, auch die Regime der ersten und zweiten Generation (CMF, AC, TC), infrage komme.</p> <p>Bei Patientinnen mit Luminal B (HER2-negativem) Brustkrebs vertrat eine Mehrheit der Expertenkonferenz die Ansicht, dass hier eine Chemotherapie angezeigt sei. Chemotherapieregime für Luminal B (HER2-negativen) Brustkrebs sollten in jedem Falle Anthracycline und (mit knapper Mehrheit entschieden, auch) Taxane enthalten. Die Hälfte der Expertenkonferenz stimmte darin überein, dass solche Chemotherapien mindestens sechs Zyklen umfassen sollten, wobei sich die Expertenkonferenz nicht für die ausschließliche Verwendung eines dosisintensivierten Regimes aussprach.</p> <p>Bei Patientinnen mit HER2-positiver Krankheit vertrat die Expertenkonferenz die Überzeugung, dass es zwar kein besonders bevorzugtes Regime gebe, die empfohlene Chemotherapie aber ein Taxan und, nach Auffassung der meisten Mitglieder der Expertenkonferenz, ebenso ein Anthracyclin enthalten sollte.</p> <p>Bei Patientinnen mit ‚Basal-like‘ (triple-negativer duktaler) Krankheit sprach sich die Expertenkonferenz deutlich für ein Regime sowohl mit Anthracyclinen als auch mit Taxanen aus, befand aber nicht, dass Platin- oder Therapieregime mit einem Schwerpunkt auf Alkylierungsmitteln ausdrücklich erforderlich seien.</p> <p>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), <i>Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials</i>. Lancet, 2005. 365(9472): p. 1687-717.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben.	
Roche Pharma AG	Keine Angaben.	

Frage 6: Bitte benennen Sie aktuell angewandte Chemotherapieregime zur adjuvanten Therapie auf die sich die Indikationsstellung zur Testung bezieht. Erfolgt die Indikationsstellung (siehe Frage 3) zunächst unabhängig von der Wahl der Chemotherapie? Bitte bewerten Sie die Eignung der in Tabelle 1 genannten Tests im Hinblick auf ggf. unterschiedliche Chemotherapieregime.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Sividon Diagnostics GmbH	<p>Bei den Genexpressionstests handelt es sich um Prognosetests, die dazu dienen, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit einer rein endokrinen Therapie ausreichend behandelt sind und keine Chemotherapie benötigen (AGO Leitlinie 2014: „Low absolute risk implies low absolute benefit“, siehe Frage 3). Daher ist die Indikationsstellung aller in Tabelle 1 genannter Tests unabhängig vom adjuvanten Chemotherapieregime.</p> <p>Manchen Genexpressionstests wird in einzelnen Publikationen eine Prädiktivität für einen Chemotherapiebenefit bescheinigt. Genauere wissenschaftliche Überprüfungen u.a. auch in der Evaluation von Genexpressionstests durch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) zeigen jedoch, dass die prädiktive Leistungsfähigkeit von Genexpressionstests mit den vorhandenen Daten nicht ausreichend belegt ist und lediglich die prognostische Leistungsfähigkeit valide gezeigt werden konnte [13,22]. Somit sind die Genexpressionstests aufgrund ihrer prognostischen und nicht aufgrund ihrer prädiktiven Leistungsfähigkeit geeignet, in unklaren Fällen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie mitzubestimmen.</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Eine Standardchemotherapie umfasst heute eine Kombination von Anthracyclinen und zumeist Taxanen. Die Tests haben eine prognostische Aussagekraft und sind nicht prädiktiv. Allein für Oncotype DX besteht eine Korrelation zwischen dem Recurrence Score und Chemotherapienutzen. Die Daten wurden erhoben für CAF in einer Studie, die endokrine Therapie +/- CAF bei nodal-positiven postmenopausalen Patientinnen [3] prüfte bzw. für Tamoxifen +/- CMF (bei nodal-negativen) in der NSABP B-20 [4]. Ein geeignetes Kollektiv zur Testung von endokriner Therapie +/- taxanhaltige Chemotherapie gibt es in einer randomisierten Studie nicht (ethische Gründe, die gegen eine alleinige endokrine Therapie sprechen). Im Vergleich zwischen AC und AC + Taxol in der NSABP-B28 Studie zeigte die Bestimmung des Oncotype DX einen ähnlichen unabhängigen prognostischen Stellenwert wie in anderen Studien und war ohne zusätzliche Aussagekraft für den taxan-Effekt.</p>	

Frage 7:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Das diagnostisch-therapeutische Vorgehen bei der Verwendung der Genexpressions-tests zur Indikationsstellung einer Chemotherapie ist für die für Deutschland derzeit relevanten Biomarker Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint und PAM50 gleich: Zunächst wird die Patientin auf der Basis der üblichen prognostischen Faktoren in eine der Risikokategorien „Niedrig“, „Mittel“ oder „Hoch“ klassifiziert. Es ist nicht sinnvoll, Patientinnen, die der hohen Risikokategorie zugeordnet sind, mit einem Biomarkertest weiter zu stratifizieren. Sofern eine Chemotherapie nicht klinisch kontraindiziert ist, sollte sie durchgeführt werden. Für Patientinnen in der Niedrig-Risikogruppe ist eine weitere Stratifizierung mit Genexpressionstests nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Bei Patientinnen in der Mittleren Risikogruppe ist eine objektive Entscheidung für oder gegen Chemotherapie auf der Basis der klassischen Stratifizierungsmarker nicht möglich. Hier sollte der Tumor mit Genexpressionstests analysiert werden, sofern durch den erklärten Willen der Patientin oder eventuelle Kontraindikationen anderweitig keine Klarheit über das weitere Vorgehen erreicht werden kann. Für die Beurteilung der prognostischen Güte eines Biomarkertests sind drei Kriterien wesentlich:</p> <p>a. Die Häufigkeit von Metastasen bei Patientinnen in der Niedrig-Risiko-Gruppe des Biomarkers Tests, die ohne Chemotherapie behandelt wurden: Diese Metastaserate sollte möglichst niedrig sein – auf jeden Fall aber unter 10% liegen⁷.</p> <p>b. Die Größe der Niedrig-Risikogruppe: Je mehr Patientinnen in diese Gruppe fallen, desto mehr Patientinnen können sicher ohne Chemotherapie behandelt werden</p> <p>c. Die Fähigkeit der Tests, auch späte Metastasen vorherzusagen: Die Genexpressionstests der 1. Generation (Oncotype DX, MammaPrint) sind insensitiv für Spätmetastasen. Dies hat eine gegenüber dem Stand der Technik verminderte Sicherheit für die Patientinnen zur Folge, wenn auf der Basis dieser älteren Tests eine Therapieentscheidung gefällt wird. Modernere Tests (EndoPredict, PAM50) berücksichtigen auch das Auftreten von Spätmetastasen.</p> <p>Der Vergleich von Metastaserate entsprechend Punkt a) und der Größe der Niedrigrisikogruppe entsprechend Punkt b) von verschiedenen Biomarkertests ist nur dann objektiv möglich, wenn beide Tests in derselben Studie durchgeführt wurde. Vergleiche der</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Kriterien zwischen verschiedenen Studien geben offensichtlich gewisse Hinweise zur Güte der verschiedenen Tests – kleine Differenzen zwischen den unterschiedlichen Methoden können wegen möglicher Kohorteneffekte jedoch nicht aufgelöst werden.</p> <p>1. Oncotype DX: Der Oncotype DX wurde primär in den Studien NSABP-B14¹⁴, NSABP-B20¹⁵, EGOG 2197¹⁶ SWOG 8814¹⁷ und ATAC¹⁸ validiert. Dabei erfüllt jedoch die NSABP B-20 Studie nicht die Kriterien einer Validierungsstudie, da sie eine nicht publizierte Anzahl von Tumorproben einschloss, die schon für die Definition des Oncotype DX verwendet wurden⁹. Mit Ausnahme des SWOG 8814 Trials zeigen die Studien, dass der Oncotype DX in Lage ist, eine Niedrig-Risiko Kohorte zu identifizieren, für die die Anwendung von Chemotherapie allenfalls einen zweifelhaften Nutzen verspricht. Die zeitweise geäußerte Behauptung des Herstellers Genomic Health, dass die Patientinnen in der Hoch-Risikogruppe von einer Chemotherapie besonders profitierten, ist objektiv nicht aufrecht zu erhalten⁸. Wichtig ist, dass der Oncotype DX nicht in der Lage ist, das Risiko von Metastasen abzuschätzen, die später als 5 Jahre nach der primären Diagnose auftreten¹⁹. Vor dem Hintergrund kann eventuell das langfristig relativ schlechte Überleben der rein endokrin behandelten Patientinnen in der SWOG 8814 Studie¹⁷ verstanden werden. Wenn diese Interpretation zutrifft, stellt die Schwäche des Oncotype DX, Spätmetastasen vorherzusagen, ein erhebliches Risiko für die Patientinnen dar.</p> <p>(Tabelle siehe S. 11 Originaldokument)</p> <p>2. EndoPredict: Der EndoPredict wurde in den Studien ABCSG-6, ABCSG8²⁰ und GEICAM 9906²¹ validiert. Die Metastaserate in der Niedrig-Risiko Gruppe ist mit maximal 4% deutlich geringer als die 10%, die mittlerweile zum weltweit anerkannten Grenzwert⁷ geworden sind, unterhalb dessen auf eine Chemotherapie verzichtet werden sollte.</p> <p>Für die klinische Anwendung ist wesentlich, dass die Metastaserate bei den Patientinnen, mit niedrigem Risiko nach Leitlinien und die Metastaserate in der Niedrig-Risikogruppe nach EndoPredict gleich hoch sind. Allerdings ist die EndoPredict Niedrig-Risiko Gruppe mit 63% aber erheblich größer, als die Niedrig-Risiko-Gruppe nach Leitlinien (6-19%)²². Der EndoPredict erlaubt so, den Einsatz von Chemotherapie insgesamt erheblich zu reduzieren. Wesentlich ist außerdem, dass der EndoPredict in der Lage ist,</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Spätmetastasen vorherzusagen²³ und das Metastaserisiko unabhängig vom Nodalstatus bestimmt werden kann.</p> <p>(Tabelle siehe S. 12 Originaldokument)</p> <p>3. MammaPrint: Für den MammaPrint gibt es derzeit als einzigem der vom Berufsverband der Frauenärzte als potentiell relevant eingeschätzten Genexpressionstests keine Validierung in einer klinischen Studie. Die Ergebnisse des MINDACT Trials stehen weiterhin aus²⁴. Zwar wurde der MammaPrint im RASTER Trial²⁵ prospektiv untersucht, jedoch wurde die Auswahl zwischen Chemotherapie und rein endokriner Therapie in dieser Studie nicht nach dem Stratifizierungsergebnis des MammaPrint vorgenommen. Dies macht die Ergebnisse der RASTER Studie schwer interpretierbar. Die AGO führt in ihrer Behandlungsleitlinie von 2014 entsprechend den RASTER Trial nicht bei den Studien auf, die die Validität des MammaPrint unterstützen²⁶. Insofern beurteilt die AGO aktuell den Level of Evidence für den MammaPrint – anders als für Oncotype DX und EndoPredict – nur als „LOI II²⁷“. Es konnte bisher nicht gezeigt werden, ob der MammaPrint in der Lage ist, Spätmetastasen vorherzusagen²⁶.</p> <p>4. PAM50 Der PAM50 Tests wurde in den Studien MA.12²⁸, MA5²⁹, ABCSG8³⁰ und ATAC³¹ validiert. Die Studien MA.12 ist nur bedingt geeignet, die prognostische Leistungsfähigkeit des PAM50 zu demonstrieren: in dieser Studie wurde keine „Niedrig-Risiko Gruppe“ identifiziert, innerhalb derer keine Chemotherapie benötigt wird. Stattdessen wurden die Tumore in „Luminal A“, Luminal B etc. klassifiziert. Dabei ist zu beachten, dass „Luminal A“ nicht synonym zu „Keine Chemotherapie verwenden“ ist. Von daher relativiert sich die fragwürdige prognostische Leistungsfähigkeit des PAM50 Tests in der MA.12 Studie. Besser geeignet, die Leistungsfähigkeit des PAM50 zu zeigen, sind die Studien ABCSG8 und mit Einschränkungen ATAC. Interessanterweise erlauben diese beiden Studien gleichzeitig einen Vergleich der prognostischen Leistungsfähigkeit des PAM50 mit dem EndoPredict und Oncotype DX (siehe Frage 8). Ebenso wie der EndoPredict ist auch der PAM50 in der Lage, Spätmetastasen vorherzusagen³².</p> <p>(Tabelle siehe S. 14 Originaldokument)</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
<p data-bbox="163 248 405 344">Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p data-bbox="163 416 405 512">Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p data-bbox="439 248 1585 344">In der am Ende dieses Abschnittes angeführten Tabelle sind alle unabhängigen „prospektiv-retrospektiven“ klinischen Validierungsstudien aufgelistet, die für die Indikationsstellung relevant sind.</p> <p data-bbox="439 352 1585 584">Es handelt sich hier um Studien im retrospektiven Interaktionsdesign, das heißt der Biomarker wurde nach der Beendigung der klinischen Studie unabhängig von der Therapie bestimmt. Die Gewebeproben wurden während der klinischen Studie prospektiv archiviert und die Daten später retrospektiv ausgewertet („prospektivretrospektives Design“). Der große Vorteil des retrospektiven Interaktionsdesign besteht darin, dass eine komplette Verblindung von Patientinnen und Ärzten gegenüber dem Ergebnis des Biomarkertests besteht, da dieses erst nach Abschluss der Studie vorliegt.</p> <p data-bbox="439 624 1585 855">In einer prospektiven Interaktionsstudie könnten dagegen bei einer Entblindung der Studienteilnehmer bzw. der Ärzte gegenüber dem Testergebnis relevante Verzerrungseffekte auftreten. Eine vollständig verblindete prospektive Interaktionsstudie, die randomisiert eine endokrine Therapie und eine Chemotherapie vergleicht, erscheint unter Berücksichtigung der schon bekannten Evidenz aus den prospektiv-retrospektiven Studien als ethisch nicht vertretbar. Aus ethischen Gründen wäre somit keine Randomisierung gegen einen Genexpressionstest möglich.</p> <p data-bbox="439 895 1585 1190">Der Nachteil der retrospektiven Interaktionsstudie, dass nicht das gesamte Biomaterial aus der klinischen Studie zur Verfügung steht, kann kontrolliert werden, indem man sicherstellt, dass die Biomarkerkohorte für die Gesamtstudie repräsentativ ist (Simon et al., J Natl Cancer Inst, 2009)². Für den EndoPredict Test konnte gezeigt werden, dass die klinisch/pathologischen Charakteristika der Biomarker Studie nicht signifikant von der Gesamtstudie abweichen. (Filipits et al., Clin Cancer Res, 2011)⁸. Alle Patientinnen in den angeführten „prospektiven-retrospektiven“ Studien wurden ausschließlich mit einer adjuvanten endokrinen Therapie behandelt, daher bezieht sich die primäre Indikation des Tests auf die Identifizierung der Niedrigrisikogruppe (wie oben erläutert).</p> <p data-bbox="439 1230 1585 1366">Die prognostische Güte, gemessen als Größe und Rezidivrate der Niedrigrisikogruppe unterscheidet sich zwischen den drei Genexpressionstest. EndoPredict identifiziert im Vergleich zu PAM50 und Oncotype DX eine große Niedrigrisikogruppe, die unter alleiniger endokriner Therapie einen hervorragenden klinischen Verlauf zeigt.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Für die Fragestellung einer reinen endokrinen Therapie handelt es sich um eine qualitative Interaktion, da die Prognose der Niedrigrisikogruppe so gut ist, dass auch bei einer zusätzlichen Chemotherapie keine zusätzliche Verbesserung möglich ist.</p> <p>Tabelle 7.1: Übersicht über alle unabhängigen „prospektiv-retrospektiven“ klinischen Validierungsstudien (Tabelle siehe S. 11 Originaldokument)</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>s. Tabelle 2</p> <p>Anmerkung zur vergleichenden Untersuchung der Testsysteme: ein Vergleich der u. g. Testsysteme ist bis dato nicht in ausreichender Güte durchgeführt worden, so dass sich in Bezug auf die prognostische Treffsicherheit keine Über-/Unterlegenheit eines Testsystems gegenüber einem anderen belegen lässt.</p>	
<p>Genomic Health Deutschland GmbH,</p>	<p>Zur Validierung von Biomarkerstrategien ist Evidenz in folgenden Fragestellungen zu generieren (Ref. 64, Simon 2009):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analytische Validierung <ul style="list-style-type: none"> – Genauigkeit bei der Messung des Analyten – Robustheit und Reproduzierbarkeit • Klinische Validierung <ul style="list-style-type: none"> – Korreliert bei einigen Patientengruppen mit dem Behandlungsergebnis • Klinischer Nutzen <ul style="list-style-type: none"> – Anwendbar bei klinisch definierter Patientengruppe – Anwendung der Ergebnisse bezüglich des 	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Patientennutzens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Überlebens/PFS • Gleichwertige Überlebensrate/PFS bei weniger unerwünschten Behandlungsergebnissen <ul style="list-style-type: none"> – Patient profitiert durch bessere Therapie-entscheidungen – Abhängig davon, vor welchem Hintergrund der Biomarker eingesetzt wird • Behandlungsmöglichkeiten und Praxisleitlinien • Andere Prognosefaktoren <p>Im Folgenden die Validierungsstudien für den Oncotype DX Brustkrebstest, dem einzigen Test der prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der adjuvanten systemischen Chemotherapie validiert ist, und sich somit als einziger für die Indikationsstellung eignet.</p> <p>Analytische Validierungsstudien</p> <p>Die analytische Validität von Oncotype DX ist gründlich untersucht und abgehandelt worden. Um eine Konformität mit standardmäßigen Pathologie- und OP-Protokollen gewährleisten zu können, wurde der Test unter Einsatz von formalinfixierten und paraffin-eingebetteten Gewebeproben (FPET-Proben) entwickelt. Als Grundlage wurde für das Testsystem RT-PCR herangezogen, vorwiegend aufgrund ihrer quantitativen Genauigkeit und Präzision, ihrer Reproduzierbarkeit sowie ihres großen Dynamikbereichs. Frühe Analysen haben gezeigt, dass dieser Ansatz zuverlässig war und nahe Übereinstimmung mit der Analyse aufwies, bei der frisch gefrorenes Gewebe mit weniger beschädigter RNA verwendet wurde (Ref. 28, Cronin 2004). Die Verwendung von Referenzgenen wurde untersucht und stellte sich als eine effektive Methode zur Normierung der Differenzen heraus, die bei der Vorbereitung der FPET-Proben entstanden waren (Ref. 28, Cronin 2004). Zahlreiche nachfolgende Studien haben Nachweise für die Sensitivität, die Spezifität, die Nachweisgrenzen und die Quantifizierung, die Amplifikationseffizienz, die Präzision und die Reproduzierbarkeit sowie die Erfolgsquote und sonstige</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Validierungsmaßnahmen, die von einem modernen diagnostischen Test erwartet werden, erbracht (Tabelle E).</p> <p>Tabelle E Übersicht über analytische Validierungsstudien zu Oncotype DX (Tabelle siehe S. 16 Originaldokument)</p> <p>Klinische Validierungsstudien</p> <p>Die Ergebnisse einer Validierungsstudie zu Oncotype DX mit Tumormaterial von ER-positiven, nodalnegativen Patientinnen aus der zum NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, nationales chirurgisches adjuvantes Brust- und Darmprojekt) gehörenden B-14-Studie zeigte die prognostische Validität des Oncotype-DX-Tests auf (Ref. 16, Paik 2004). Die Prognosefähigkeit des Tests wurde bei zahlreichen Studien nachgewiesen, darunter auch bei den Studien transATAC und JBCRG sowie beim Routinemanagement der stationären Patientinnen, welches im Rahmen einer umfangreichen, in den USA laufenden Kontrollstudie von Kaiser Permanente durchgeführt wurde (Tabelle F, Ref. 27 Habel 2006). Bei dieser Patientinnengruppe mit einem niedrigen Recurrence Score wurde festgestellt, dass die 10-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit 3-7 % betrug. Die Ergebnisse für die Werte mittelhoher bis hoher Recurrence- Score-Werte waren ebenfalls übereinstimmend.</p> <p>Tabelle F Überblick über die Nachweise für die Prognose- und Prädiktion von Oncotype DX. (Tabelle siehe S. 17 Originaldokument)</p> <p>Validierungsstudien für den Klinischen Nutzen</p> <p>Die Fähigkeit von Oncotype DX, den wahrscheinlichen Nutzen von Chemotherapie vorherzusagen, ist hinreichend dokumentiert. So zum Beispiel wurde bei der Verwendung von Tumormaterial von ER-positiven, nodalnegativen Patientinnen, die an der B-20-Studie von NSABP teilnahmen, eine Relation zwischen dem Recurrence Score und der Wahrscheinlichkeit eines Nutzens durch Chemotherapie belegt (Ref. 10, Paik 2006).</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Die prädiktive Validität eines hohen Recurrence-Score-Wertes wurde mit einem substanziellen Nutzen aus Chemotherapie assoziiert, während die Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence-Score-Wert hiervon nur minimal profitierten, wenn überhaupt. Wie in Bild G dargestellt, belegen die Daten aus der B-20-Studie von NSABP, dass für „fernmetastasenrezidivfreies Überleben über einen Zeitraum von 10 Jahren“ Patientinnen mit einem Recurrence Score von >31 aus einer Kombination von Tamoxifen und Chemotherapie einen absoluten Nutzen von 28 % hatten, während Patientinnen mit einem niedrigen Recurrence Score (unter 18) von der Chemotherapie einen nur minimalen Nutzen hatten, wenn überhaupt. Bei Patientinnen mit einem mittleren Recurrence Score kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patientinnen aus der Chemotherapie Nutzen ziehen könnten, der absolute Nutzen wird jedoch als niedrig eingeschätzt. Die Frage, ob diese Gruppe von der Chemotherapie profitiert, wird in der laufenden TAILORx-Prospektivstudie geklärt.</p> <p>Bild G Ergebnisse aus der B-20-Studie von NSABP für alle Patientinnen (A), solche mit niedrigem Recurrence Score (B), solche mit mittlerem Recurrence Score (C) und solche mit hohem Recurrence Score (D)</p> <p>(Bild siehe S. 17 Originaldokument)</p> <p>Die Wahrscheinlichkeitsvorhersage für einen Nutzen aus Chemotherapie wurde auch in nodalpositivem Kontext bei postmenopausalen Patientinnen aufgezeigt. Hier entsprechen die Ergebnisse jenen aus der B-20-Studie (Ref. 21, Albain 2010), die von weiteren Nachweisen aus dem neoadjuvanten Kontext mit pathologisch vollständigem Ansprechen (der einzige Endpunkt mit einer starken Assoziation mit langfristigen klinischen Ergebnissen) unterstützt wurden. Dieses Ansprechen wurde nur bei Patientinnen mit Recurrence-Score-Ergebnissen von 25 und darunter beobachtet (Ref. 21, Albain 2010, Ref. 32, Chang 2008, Ref. 30, Gianni, Ref. 38, Yardley).</p> <p>Es existieren auch Daten aus umfangreichen Studien, in deren Behandlungsrahmen den Patientinnen Taxane verabreicht wurde (Ref. 73, Mamounas 2012, Ref. 35, Goldstein 2008, Ref. 37, Dowsett 2010) (Siehe oben).</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Diese Validierungsstudien zum klinischen Nutzen in patientenrelevanten Endpunkten (Fernrezidivfreies Überleben, randomisiert zwischen mit und ohne Chemotherapie bzw. Taxan-haltigem Regime und nicht Taxanhaltigem Regime) liefern Beleg für den patientenrelevanten Nutzen von Oncotype DX Test-basierten Therapieentscheidungsstrategien mit Evidenzgrad 1b-c nach Kapitel 2, §11, Absatz 2 G-BA Verfahrensordnung. Eingangs wurde der Aspekt der Validierung des klinischen Nutzens einer Test-basierten Entscheidungsstrategie bezüglich des Diagnostischen Vergleichsverfahrens nach Simon et al. formuliert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abhängig davon, vor welchem Hintergrund der Biomarker eingesetzt wird <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsmöglichkeiten und Praxisleitlinien • Andere Prognosefaktoren <p>Für den Oncotype DX Brustkrebstest ist dies in den Validierungsstudien des klinischen Nutzens(Ref.10, Paik 2006, Ref. 21, Albain 2010) die leitliniengerechte Diagnostik für die Einschlusskriterien der Mutterstudien, ER+ und N0 (Ref.10, Paik 2006), ER+ und N1 (Ref. 21, Albain 2010). Des Weiteren wurde in den statistischen Interaktionstests für die Vorhersage eines Chemotherapie-Nutzens neben dem Recurrence Score auch klassische Prognosefaktoren und andere Marker wie Ki-67(PCR bestimmt), Grading, Alter, und Tumorgröße getestet. Der Recurrence Score blieb der einzige signifikante Prädiktor für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie (Ref.10, Paik 2006) bzw. bei N1 sind dies 4 oder mehr befallene Lymphknoten und der Recurrence Score (Ref. 21, Albain 2010).</p> <p>Für die anderen in Tabelle 1 aufgelisteten Tests wurden keine vergleichbaren Validierungsstudien mit berichteten Ergebnissen ermittelt.</p> <p>Es konnten keine vergleichenden Validierungsstudien gefunden werden, lediglich die in der Antwort auf Frage 5 angegebenen Arbeiten sind hier zu beachten, die die These, dass die Tests nicht austauschbar sind, unterstützt, und zudem demonstrieren, dass</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>der Recurrence Score als Ergebnis des Oncotype DX Tests nicht durch klassische Faktoren vorhergesagt werden kann.</p> <p>Der Zusammenhang zwischen Ki-67 und dem Recurrence Score wurde in umfassenden deutschen adjuvanten Plan-B-Studien untersucht, wobei der Ki-67-Wert von einem zentralen Pathologen bestimmt wurde. Die Korrelation war gering/schwach ($r = 0,40$). Eine aktuelle, von acht der weltweit renommiertesten Pathologen durchgeführte Studie stellte fest, dass die beurteiler-/laborübergreifende Reproduzierbarkeit für Ki-67 gering ist. (Ref. 60, Polley 2013). Die schlechte Reproduzierbarkeit stellt eine bedeutende Beschränkung des klinischen Werts dieses Markers dar.</p> <p>EndoPredict: Der Oncotype-DX-Test und der EndoPredict-Test wurden anhand von Proben desselben Tumors bewertet. Die Korrelation war gering ($r = 0,65$) und die Übereinstimmung bei der Risikogruppe begrenzt. (Ref. 80, Varga 2013). Deshalb liefern die Tests unterschiedliche Informationen, und jeder Test darf nur im Zusammenhang mit den Daten und Nachweisen, die dafür generiert wurden, gesehen werden.</p> <p>Die Ergebnisse der im folgenden vorgestellten Entscheidungswirkungsstudien sind von Bedeutung, da diese zeigen, in welcher Form Oncotype DX Test basierte Therapieentscheidungsstrategien in der Praxis umgesetzt werden können, und welche Änderungen in den Therapieentscheidungen resultieren, einschließlich der ermittelten Einsparungen an indizierten und durchgeführten Chemotherapien.</p> <p>In zahlreichen kürzlich veröffentlichten Analysen wurden die Auswirkungen von Oncotype DX für die Entscheidungsfindung für oder gegen Chemotherapie als studien- und länderübergreifend umfassend und übereinstimmend aufgezeigt. In einer Metaanalyse von neun veröffentlichten Studien mit insgesamt 1.154 geeigneten Patientinnen berichteten Hornberger und Chien (2011), dass die Oncotype-DX-Tests mit einer Verringerung des Patientinnenanteils, dem Chemotherapie empfohlen wurde, von 58 % vor dem</p>	

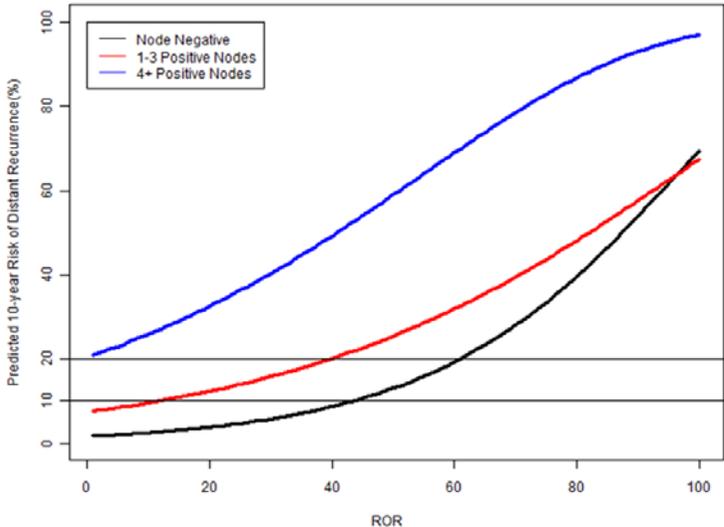
Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Test auf 34 % nach dem Test (d. h. mit einer relativen Verringerung von 41 %) assoziiert wurden (Ref. 39, Hornberger 2011). Für 51 % der Patientinnen, denen zunächst Chemotherapie empfohlen worden war, wurde die verschriebene Therapie auf ausschließlich endokrine Behandlung geändert. Insgesamt soll der Recurrence Score dem Bericht zufolge sich auf mehr als ein Drittel der Behandlungsentscheidungen ausgewirkt haben: 30 % der Gesamtbehandlungsempfehlungen wurden von endokriner Behandlung und Chemotherapie auf ausschließlich endokrine Behandlung geändert, und 5 % der Gesamtbehandlungsempfehlungen wurden von ausschließlich endokriner Behandlung auf endokrine Behandlung und Chemotherapie geändert.</p> <p>Eiermann et al. berichteten die Ergebnisse einer in Deutschland ausgeführten Entscheidungswirkungsstudie für die Routineversorgung (Ref. 47, Eiermann 2013). Bei der Studie handelte es sich um eine große prospektive Multicenterstudie mit 15 in Deutschland befindlichen Zentren und 379 nacheinander aufgenommenen Patientinnen. Insgesamt wurden 379 Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem, nodalnegativem und bis zu 3 Nodi umfassendem positivem Brustkrebs im Frühstadium mit einer Tumorgroße von ≥ 1 cm (Tumore T1, T2 oder T3 mit Hautbeteiligung) oder < 1 cm (wenn eine oder mehrere ungünstige histologische Merkmale vorhanden waren) und keinen Kontraindikationen für Chemotherapie in die Studie aufgenommen. Es wurden Behandlungsempfehlungen vor und nach dem Vorliegen des Recurrence Score aus Oncotype DX sowie die Daten der tatsächlichen Behandlung aufgezeichnet. Für die Analyse wurden die im Voraus festgelegten Kategorien des Recurrence Score verwendet: niedrig (niedriger als 18), mittel (18 bis 31) und hoch (höher als 31). Die endgültige Analysemenge beinhaltete 366 Patientinnen (Durchschnittsalter 56,3 Jahre), da 13 Patientinnen ausgeschlossen wurden (11 Fälle, bei denen der Oncotype-DX-Test nicht durchgeführt werden konnte, 1 Patientin widerrief ihre Einwilligung und 1 Patientin war HER2-positiv). Insgesamt waren 244 Patientinnen (67 %) nodalnegativ und 122 nodalpositiv (33 %). Der Großteil der Patientinnen wies beim Oncotype-DX-Test niedrige Recurrence-Score-Werte auf (54,1 %), was ein Indikator für ein geringes Fernrezidivrisiko ist. Ca. 38,0 % der Patientinnen wiesen einen mittleren Recurrence Score auf und 7,9 % einen hohen Recurrence Score. Nachdem der Recurrence Score aus Oncotype DX ermittelt worden war, sank die Gesamtbehandlungsrate mit Chemotherapie von 57,1 % auf 38,3 %. Bei</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>der Gruppe mit niedrigem Recurrence Score wurde die Rate von 50,5 % auf 13,6 % und bei der Gruppe mit mittlerem Recurrence Score von 92,6 % auf 61,2 % gesenkt; bei der Gruppe mit hohem Recurrence Score wurde die Behandlungsrate mit Chemotherapie von 75,9 % auf 96,6 % erhöht.</p>	
<p>HELIOS Kliniken Schwerin GmbH</p>	<p>Surveillance, Epidemiology, and End-Results program (1990–2003) 111,993 patients; Breast cancer specific mortality rate over time, Yu et al., J Clin Endocrin Metab 2012 Albain <i>et al</i>, Lancet Oncol. 2012 Dubsky et al., SABCS 2012 The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients</p>	
<p>Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p>	<p>Oncotype DX: Nicht belegter Chemobenefit in der NSABP-B20⁹ sowie der SWOG-8814¹⁰. Oncotype wurde in der ATAC Studie mit PAM50 verglichen ⁹, PAM50 liefert zusätzliche Informationen zu den Daten des Oncotype DX.</p> <p>EndoPredict: Zeigt in allen bisher untersuchten Subpopulationen die besten Werte für Metastase-freies-Überleben sowie die Größe der identifizierten Niedrig-Risiko-gruppe^{2,9,10, 10,11}.</p> <p>PAM50: Wurde in der GEICAM 9906 Studie mit EndoPredict verglichen. EndoPredict fügt relevante Zusatzinformationen zu PAM50 hinzu, nicht aber umgekehrt ¹².</p> <p>Die analytische und klinische Validität für EndoPredict ist publiziert und legt die Möglichkeit einer dezentralen Durchführbarkeit für diesen Test offen ^{13, 14}. Oncotype wird ausschließlich in einem Zentrallabor in den USA durchgeführt, MammaPrint zentral in Niederlanden. PAM50 konnte die dezentrale Durchführbarkeit noch nicht wissenschaftlich darstellen, wird in der Praxis aber dezentral durchgeführt.</p>	
<p>Mamma <i>Mia!</i> Das Brustkrebsmagazin</p>	<p>Keine Angaben.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
Myriad GmbH	<p>Oncotype DX: Nicht belegter Chemobenefit in der NSABP-B20⁹ sowie der SWOG-8814¹⁰. Oncotype wurde in der ATAC Studie mit PAM50 verglichen ¹², PAM50 liefert zusätzliche Informationen zu den Daten des Oncotype DX.</p> <p>EndoPredict: Zeigt in allen bisher untersuchten Subpopulationen die besten Werte für Metastase-freies-Überleben sowie Größe der niedrig Risikogruppe ^{2,9,10,13,14}</p> <p>EndoPredict zeigt im Vergleich zu klinischen Leitlinien klare Vorteile in der qualitativen sowie quantitativen Risiko-Stratifizierung ¹⁵.</p> <p>EndoPredict wurde in einer retrospektiven Analyse mit Oncotype verglichen ¹⁶. Aussagekraft fraglich, weil kleines Studienkollektiv (n=34).</p> <p>PAM50: Wurde in der GEICAM 9906 Studie mit EndoPredict verglichen. EndoPredict fügt Zusatzinformationen zu PAM50 hinzu, nicht aber umgekehrt ¹⁷.</p> <p>Analytische und klinische Validität für EndoPredict publiziert und legt die Möglichkeit einer dezentralen Durchführbarkeit für diesen Test offen ^{18,19}. Oncotype wird nur in einem Zentrallabor in den USA durchgeführt, MammaPrint in Niederlanden. PAM50 konnte die dezentrale Durchführbarkeit noch nicht wissenschaftlich darstellen wird in der Praxis aber dezentral durchgeführt.</p>	
NanoString Technologies GmbH,	<p>7.1 Überblick über den Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik</p> <p>Der Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik basiert auf dem 50-Gen-Klassifizierungsalgorithmus, der ursprünglich als PAM50 bezeichnet wurde (Parker J, et al., J Clin Oncol, 2009), und wird auf dem NanoString nCounter®-Analysesystem durchgeführt. Er verwendet RNA aus Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten (FFPE-)Brustkrebsgewebeproben.</p> <p>Der Test misst gleichzeitig die Expressionsstärke von 50 Genen, die für den Klassifizierungsalgorithmus (Parker J, et al., J Clin Oncol, 2009) des intrinsischen Subtyps verwendet werden, und von 8 Referenzgenen für die Signalnormalisierung (diese Gene werden analysiert, um die Qualität der aus den FFPE-Brustkrebs-Gewebeproben extrahierten RNA zu bestimmen).</p>	

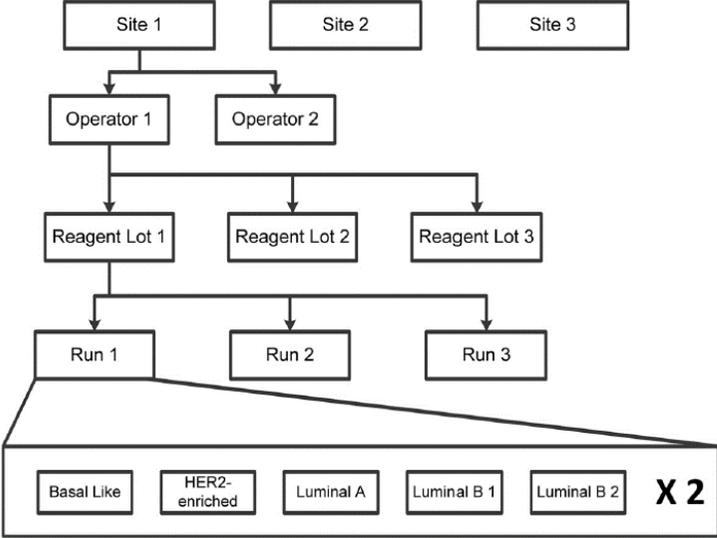
Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Zusätzlich ist im Prosigna®-Testkit eine Referenzprobe enthalten, die aus In-vitro-transkribierten RNA-Zielen für jedes einzelne der 58 Gene besteht (d.h. 50 Algorithmusgene und 8 Referenzgene). Die Referenzprobe wird an jeder RNA-Patientenproben-Charge getestet, um den Testlauf zu qualifizieren und das Signal jedes einzelnen Gens zu normalisieren.</p> <p>7.1.1 Der PAM50 Algorithmus</p> <p>Der PAM50 Algorithmus ordnet anhand eines 50-Gen-Expressionsprofils Brustkrebsgewebe einem von vier intrinsischen Subtypen zu: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched oder Basal-like (Goldhirsch, A, et al., Ann Oncol, 2011). Die prototypischen Genexpressionsprofile (z. B. Centroide) der vier intrinsischen Subtypen werden auf dem nCounter®-Analysesystem mithilfe von FFPE-Brustkrebs-Gewebeproben, die aus mehreren klinischen Zentren in Nordamerika stammen, retrainiert. Nach Durchführung des Tests an einer Patiententestprobe vergleicht ein rechenintensiver Algorithmus, der auf einer Korrelation nach Pearson beruht, das normalisierte 50-Gen-Expressionsprofil der Patiententestprobe mit den prototypischen Expressionsprofilen der vier intrinsischen Brustkrebs-Subtypen. Die Patiententestprobe wird dem Subtyp mit der höchsten Korrelation nach Pearson zugewiesen.</p> <p>7.1.2 Das nCounter®-Analysesystem</p> <p>Das nCounter®-Analysesystem, auf dem der Test beruht, führt in einem einzigen Test direkte Multiplexmessungen der Genexpression durch simultane digitale Auslesung hunderter Boten-Ribonukleinsäuren (mRNA)-Transkripte durch. Eine detailliertere Beschreibung des nCounter®-Analysesystems findet sich in der Antwort auf Frage 15.</p> <p>7.1.3 Ergebnisse des Tests</p> <p>Zusätzlich zu den intrinsischen Subtypen generiert der Prosigna®-Gensignaturtest einen ROR-Score auf einer Skala von 0 - 100, der mit der Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidiv-freien Überlebens nach 10 Jahren von endokrin-behandelten Brustkrebspatientinnen mit Hormonrezeptor-positiver (HR+) Krankheit korreliert (Nielsen, T.O, et al., Clinical Cancer Research, 2010). Die Berechnung des ROR-Scores erfolgt mithilfe von Koeffizienten aus einem Cox-Modell, das die folgenden Variablen enthält: (1) die Pearson-Korrelation einer Untergruppe von 46 Genen aus den</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>50 Genen, die verwendet wurden, um den jeweiligen intrinsischen Subtyp zu berechnen, (2) einen Proliferations-Score und (3) die TumorgroÙe (d.h. kodiert als „0“ wenn $\leq 2\text{cm}$ oder „1“ wenn $> 2\text{cm}$). Die Testvariablen werden mit den entsprechenden Koeffizienten aus dem Cox-Modell multipliziert, um den Score zu generieren, der auf Grundlage der Koeffizienten, die aus dem für das Retraining verwendeten FFPE-Brusttumorgewebe erzeugt wurden, an eine Skala von 0–100 angepasst wird. Die in der Analyse verwendete Formel lautet wie folgt:</p> $\text{ROR-50-Score} = 55,4939 * [-0,0090 * A] + [0,4194 * B] [0,3045 * C] + [0,4725 * D] + [0,2035 * E] + [0,1123 * F] + 0,8682$ <p>A, B, C und D bezeichnen Pearson-Korrelationen mit dem Centroid für jeweils HER2-enriched oder Basal-like Luminal A und Luminal B Subtypen, E bezeichnet den Proliferations-Score und F die TumorgroÙe.</p> <p>Die Patientinnen sind in drei unterschiedliche Risikogruppen aufgeteilt -niedrig, erhöht oder hoch. Dies basiert auf den vorbestimmten ROR-Grenzwerten, die in der klinischen Validierungsstudie festgelegt wurden (TransATAC, siehe Punkt 7.2 für zusätzliche Informationen). In der bezeichneten Studie wurde ein Cox-Modell verwendet, um das Risiko von Fernrezidiven nach zehn Jahren in Abhängigkeit der ROR-Scores für alle drei Knotenstatusgruppen, d.h. LN-, LN+ (1-3 Knoten) und LN+ (4 Knoten) vorherzusagen. Die nachstehende Abbildung zeigt das Risiko von Fernrezidiven nach zehn Jahren für jede Knotenstatusgruppe an.</p> <p>Abbildung 1. Geschätztes 10-Jahresrisiko innerhalb der Knotenstatusgruppe</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	 <p data-bbox="443 831 1227 858">Quelle: Packungsbeilage Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik</p> <p data-bbox="443 874 1559 1007">Für alle nodal negativen oder nodal positiven Patientinnen wurden Cox-Modelle (ohne CTS) für die Vorhersage des 10-Jahresrisikos eines Fernrezidivs in Abhängigkeit des ROR-Scores verwendet. Basierend auf diesen Modellvorhersagen wurden die folgenden drei Risikogruppen definiert:</p> <ul data-bbox="488 1027 1473 1166" style="list-style-type: none"> • Niedriges Risiko: <10%iges Risiko für ein Fernrezidiv nach 10 Jahren • Erhöhtes Risiko: 10 - 20%iges Risiko für ein Fernrezidiv nach 10 Jahren • Hohes Risiko: >20%iges Risiko für ein Fernrezidiv nach 10 Jahren <p data-bbox="443 1182 1581 1315">Anhand dieser Kriterien wurden für nodal negative Patientinnen und Patientinnen mit 1-3 positiven Lymphknoten die Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko als 41-60 bzw. 16-40 definiert. Für sämtliche Patientinnen mit 4 oder mehr positiven Knoten wurde das Risiko als hoch eingestuft (siehe Tabelle 1).</p> <p data-bbox="443 1331 1328 1362">Tabelle1. Risikoklassifizierung nach ROR-Bereich und Knotenstatus</p>	

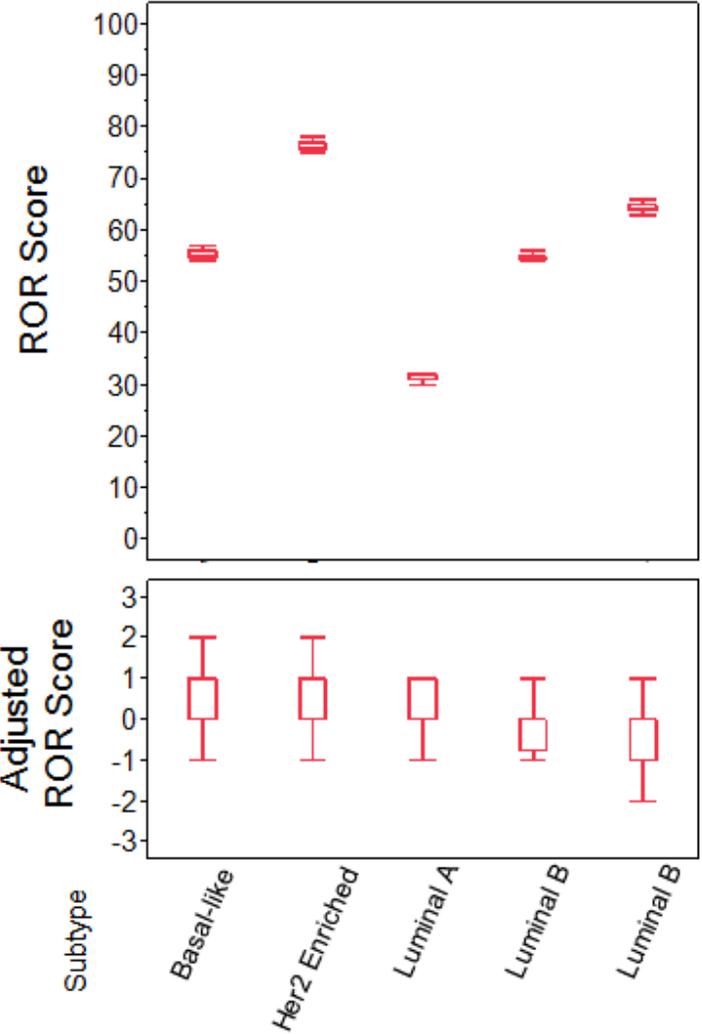
Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>(Tabelle siehe S. 24 Originaldokument)</p> <p>Das Genexpressionsprofil ordnet zusammen mit den klinischen Variablen den Brustkrebs je nach den biologischen Merkmalen einem der vier unterschiedlichen Brustkrebssubtypen zu - Luminal A, Luminal B, HER2-enriched oder Basal-like.</p> <p>Zusammengefasst basiert der Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik auf dem Extrahieren von RNA aus FFPE-Tumorproben, wobei das RNA & PAM50 CodeSet ein Genexpressionsmesssystem (d.h. das nCounter®-Analysesystem) durchläuft, um so ein Expressionsprofil der Patientin zu erhalten. Mit dem Genexpressionsprofil wird der Subtyp des Tumors bestimmt (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched oder Basal-like). Unter Verwendung des Expressionsprofils der Patientin generiert der Test in Verbindung mit den klinischen Variablen einen ROR-Score, der die Wahrscheinlichkeit eines Fernrezidivs der Krankheit angibt und die Patientinnen in drei unterschiedliche Risikogruppen einteilt: niedrig, erhöht oder hoch.</p> <p>Tabelle2 fasst die vier Ergebnisse aus dem Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik zusammen. ROR-Score, Risikokategorie und Informationen zur Einordnung in intrinsische Subtypen unterstützen Ärzte bei ihren adjuvanten Behandlungsempfehlungen. Sowohl der Prosigna®-Test als auch Oncotype DX® kategorisieren Patientinnen in drei unterschiedliche Risikogruppen. Nichtsdestoweniger zeigt ein Vergleich zwischen den beiden genomischen Tests, dass der Prosigna®-Gensignaturtest weniger Patientinnen in die Gruppe mit erhöhtem Risiko einordnet (21% weniger als Oncotype DX®), wodurch die Unsicherheit für adjuvante Therapieempfehlungen reduziert wird (Dowsett, M, et al., J Clin Oncol, 2013).</p> <p>Tabelle2. Ergebnisse und Ausgaben des Prosigna®-Tests</p> <p>(Tabelle siehe S. 25 Originaldokument)</p> <p>Wenn Sie weitere Informationen über die Wirkungsweise dieses Tests, Gerätespezifikationen, die Ausführung des Tests, Testverfahren (Probengewinnung und Verarbeitung) benötigen, finden Sie diese in der Packungsbeilage für den Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>7.2 Bitte benennen Sie Ihnen ggf. bekannte und Ihrer Ansicht nach geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Schaden von Prosigna® (der in Tabelle 1 bezeichneten Tests) im Rahmen der Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie belegen.</p> <p>Damit ein Tumor-Biomarker in der Praxis implementiert werden kann, sollte erwiesen sein, dass er nicht nur eine klinische Validität sondern auch eine analytische Reproduzierbarkeit und Robustheit aufweist. Simon, Paik und Hayes haben ein neues System zur Bestimmung des Evidenzniveaus eines Biomarkers definiert. Bei einer Anwendung auf Prosigna® zeigen die Kriterien von Simon, dass die Ergebnisse von ATAC und ABCSG-8, einschließlich einer kombinierten Follow-up-Analyse beider Studien, ein hohes Evidenzniveau (Niveau1b) für die klinische Validität bei Verwendung von archivierten Proben aufweisen. Die nachstehend bezeichneten analytischen Studien waren konzipiert, die analytische Validität eines dezentralen Einsatzes des Prosigna®-Tests an multiplen klinischen Testzentren im Einklang mit den geltenden Richtlinien zu testen. Die Studien validieren ebenfalls die Verfahren für die Einarbeitung des Laborpersonals, den Prosigna®-Test lokal mithilfe des nCounter®-Analysesystems durchzuführen.</p> <p>7.2.1 Analytische Validität</p> <p>Zur Bewertung der allgemeinen Präzision und Reproduzierbarkeit von Prosigna® wurden zwei Studien durchgeführt und die Ergebnisse für eine Veröffentlichung zusammengefasst. Die zuerst durchgeführte Studie ist eine Präzisionsstudie mithilfe des nCounter Dx-Analysesystems auf Grundlage von extrahierter Brusttumor-RNA. Die zweite Studie ist eine Reproduzierbarkeitsstudie auf Grundlage von FFPE-Brusttumor-gewebe, die präanalytische Faktoren berücksichtigt (Nielsen et al, BMC Cancer 2014).</p> <p>7.2.1.1 RNA-Präzision</p> <p>Studienaufbau</p> <p>Um die analytische Präzision zu untersuchen, wurde mit dem Prosigna®-Test eine verblindete und randomisierte Vergleichsstudie auf dem nCounter Dx-Analysesystem in 3 Prüfzentren durchgeführt. Es wurden fünf zusammengefasste Brusttumor-RNA-Proben aus archivierten FFPE-Proben für Tests an den einzelnen Prüfzentren generiert. Das Probenfenster enthielt prototypische Genexpressionsprofile, die bei Routinetests erfasst wurden.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p data-bbox="443 260 1008 292">Abbildung 1. Übersicht des Studienaufbaus</p>  <pre data-bbox="454 320 1171 858"> graph TD S1[Site 1] --> O1[Operator 1] S1 --> O2[Operator 2] S2[Site 2] --> O1 S2 --> O2 S3[Site 3] --> O1 S3 --> O2 O1 --> RL1[Reagent Lot 1] O1 --> RL2[Reagent Lot 2] O1 --> RL3[Reagent Lot 3] O2 --> RL1 O2 --> RL2 O2 --> RL3 RL1 --> R1[Run 1] RL1 --> R2[Run 2] RL1 --> R3[Run 3] RL2 --> R1 RL2 --> R2 RL2 --> R3 RL3 --> R1 RL3 --> R2 RL3 --> R3 R1 --> B[Basal Like] R1 --> H[HER2-enriched] R1 --> L1[Luminal A] R1 --> L2[Luminal B 1] R1 --> L3[Luminal B 2] R2 --> B R2 --> H R2 --> L1 R2 --> L2 R2 --> L3 R3 --> B R3 --> H R3 --> L1 R3 --> L2 R3 --> L3 B --- X2[X 2] H --- X2 L1 --- X2 L2 --- X2 L3 --- X2 </pre> <p data-bbox="443 882 1559 1118">An jedem Prüfzentrum wurden nach einem Einarbeitungsdurchlauf für die einzelnen Techniker 18 gültige Testläufe vorgenommen (9 Testläufe pro Techniker, bestehend aus jeweils 10 Tests). Jede Probe wurde in jedem Testlauf mit einer nominalen RNA-Zugabe von 250 ng doppelt getestet. Jeder Techniker führte gemäß den allgemein akzeptierten Standards für Methoden mit langen Testläufen einen Lauf an einem bestimmten Tag durch. Die Gesamtdauer der Studie einschließlich Einarbeitungszeit betrug an jedem Prüfzentrum mindestens 4 Wochen.</p> <p data-bbox="443 1137 1032 1169">Varianzkomponentenanalyse und Ergebnisse</p> <p data-bbox="443 1189 1559 1385">Wie Abbildung 2 zu entnehmen ist, beträgt die gesamte Standardabweichung für alle fünf Proben weniger als 1 ROR-Score-Einheit auf einer Skala von 0-100. Der Großteil der Varianz ergab sich für alle Proben innerhalb des Testlaufs (Wiederholbarkeit). Es traten fast keine Varianzen zwischen den Zentren oder Technikern auf. Ein Wahrscheinlichkeitsverhältnistest für die Zentrumssignifikanz nach Proben zeigte, dass die Zentrumsunterschiede statistisch nicht signifikant waren ($p > 0.05$).</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	Abbildung 2. Boxplots der Ergebnisse der Präzisionsstudie. Angepasste Score-Boxplots (darunter) zeigen, dass die Variation in den Testergebnissen aus der RNA zu vernachlässigen ist.	

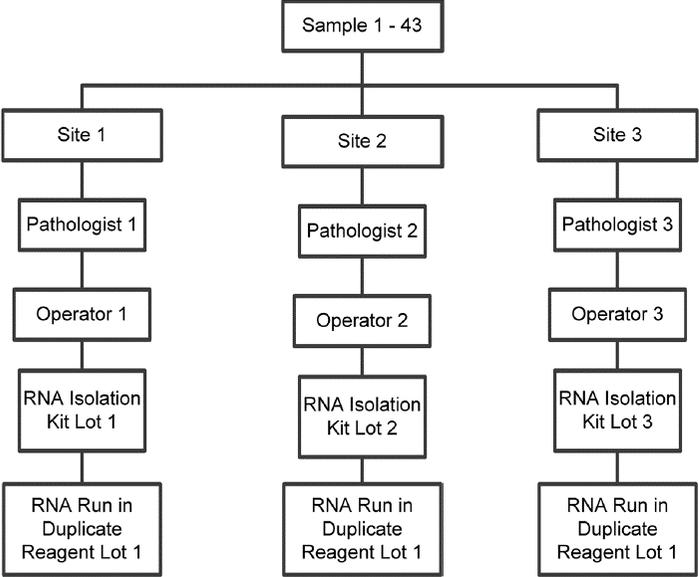
Institution	Antwort	Anmerkungen
-------------	---------	-------------



Studienaufbau

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Mit dem Prosigna®-Test wurde an drei Prüfzentren eine verblindete und randomisierte Vergleichsstudie mit replizierten Brusttumorgewebeproben auf dem nCounter Dx-Analysesystem durchgeführt, die demselben FFPE-Block entnommen wurden. Im Rahmen der Studie wurde eine Gruppe von 43 kürzlich in die Probenbank aufgenommenen FFPE-Brusttumorproben von Hormonrezeptor-positiven Brustkrebspatientinnen mit bestätigtem invasiv-duktalem bzw. lobulärem Karzinom getestet. Sämtliche Gewebeproben wurden zur Verarbeitung an das entsprechende Prüfzentrum übersendet. Wie die nachstehende Abbildung 3 zeigt, wurden die 43 Proben unabhängig voneinander von drei Pathologen untersucht. Für jede pathologisch untersuchte Gewebeprobe wurde ein Testlauf bestehend aus Gewebe-Makrodissektion und RNA-Extraktion durchgeführt. Der Prosigna®-Test wurde in den jeweiligen Zentren von einem einzigen Techniker entsprechend dem definierten Testverfahren durchgeführt. Die isolierte RNA jeder einzelnen Gewebeprobe wurde zwei Mal in getrennten Testdurchläufen getestet. Bei der Ausführung dieser Studie wurden drei Chargen des FFPE-RNA-Isolierungskits (eines pro Zentrum) und eine einzelne Charge von Testkit-Reagenzien verwendet. Bei einer Tumoroberfläche ≥ 1002 mm wurde zur RNA-Extraktion ein einzelner Objektträger verwendet. Bei einer Tumoroberfläche < 100 mm² wurden 3 Objektträger eingesetzt, wobei eine Tumoroberfläche von mindestens 4 mm² erforderlich war.</p> <p>Zu den 43 Proben gehörten sowohl nodal negative als auch nodal positive Patientinnen. Die berechneten Testergebnisse der 43 Proben repräsentierten eine breite Spanne (94 Einheiten) von ROR-Scores, Genexpressionsprofilen und aller Risikokategorien, wenn die nodal negativen oder nodal positiven Grenzwerte auf alle Proben angewendet wurden.</p> <p>Abbildung 3. Schematische Darstellung der Gewebereproduzierbarkeitsstudie</p>	

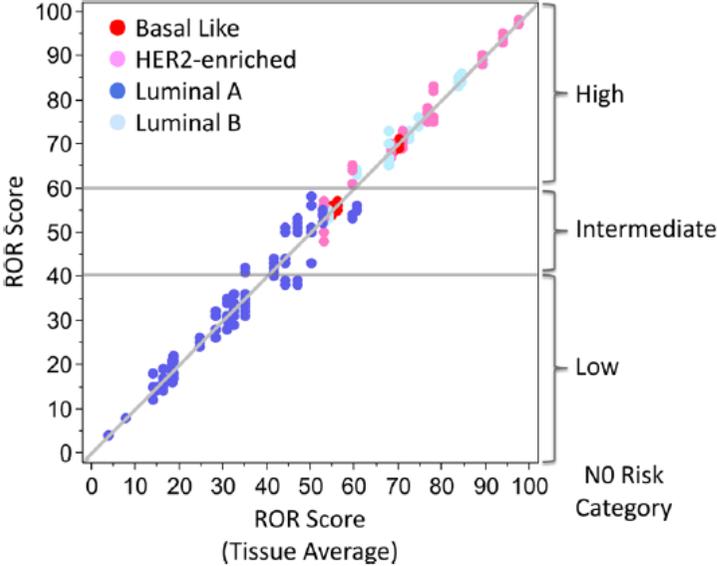
Institution	Antwort	Anmerkungen
-------------	---------	-------------



Varianzkomponentenanalyse

Abbildung 4 zeigt ein Streudiagramm des Prüfzentrenvergleichs in Bezug auf die Reproduzierbarkeit des Gewebes. Die nachstehende Tabelle 1 fasst die Gesamtvariabilität mithilfe der Summe der Gewebeverarbeitungsvariabilität zusammen. Präanalytische Faktoren im Zusammenhang mit der Gewebeverarbeitung sind die primäre Variationsquelle für den Test (94 % der Gesamtvarianz).

Abbildung 4. Konkordanz zwischen ROR-Score-Messungen in 3 unterschiedlichen Zentren

Institution	Antwort	Anmerkungen
	 <p data-bbox="439 919 1576 1050">Die gesamte Standardabweichung, einschließlich aller Variationsquellen, entspricht nur 2,9 ROR-Einheiten. Dies zeigt, dass der Prosigna®-Test ein probates Mittel ist, um den Unterschied zwischen zwei ROR-Scores von 6,75 mit einer Verlässlichkeit von 95 % zu messen.</p> <p data-bbox="439 1070 1263 1102">Tabelle 1: Gesamtvariabilität (Gewebe- und RNA-Verarbeitung)</p> <p data-bbox="439 1118 952 1150">(Tabelle siehe S. 29 Originaldokument)</p> <p data-bbox="439 1169 1245 1201">Konkordanz der Risikokategorie und Subtyp-Klassifizierungen</p> <p data-bbox="439 1220 1576 1350">Die Konkordanz zwischen den Zentren nach Risikoklassifizierung der Patientinnen (niedrig/erhöht/hoch) wurde berechnet, indem die jeweiligen Risikogrenzwerte für nodal negative und nodal positive Klassifizierungen auf alle Proben angewandt wurden. Zusätzlich wurden Subtyp-Klassifizierungen verglichen. Für sämtliche Vergleiche der Risi-</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>kokategorie (nodal negative und nodal positive Risikokategorien) betrug die durchschnittliche Konkordanz zwischen den Zentren mindestens 90%. Die Konkordanz der Subtyp-Klassifizierung betrug durchschnittlich 97%.</p> <p>7.2.1.3 Gewebe-Interferenz: Einfluss auf ROR-Score</p> <p>Um den Einfluss von nicht tumorösem Gewebe auf den Test zu bestimmen, wurde eine Studie zum Vergleich der Ergebnisse für eine Gewebeprobe mit und eine ohne Entfernung des angrenzenden nicht tumorösen Gewebes (Makrodissektion) durchgeführt. Wie der nachstehenden Abbildung 5 zu entnehmen ist, erwies sich der Test als äußerst robust, wenn nicht tumoröses Gewebe von bis zu ca. 50 % zugefügt wird. Die Studie zeigt, dass für den Test nur eine „grobe Makrodissektion“ erforderlich ist und dass kleine Mengen kontaminierten Gewebes das Ergebnis nicht beeinflussen.</p> <p>Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Testergebnisse bei Vorhandensein moderater Mengen von umgebendem nicht tumorösem Gewebe stabil sind(<70%).</p> <p>Abbildung 5. Einfluss von ROR bei Vorhandensein von nicht tumorösem Gewebe in der Studie. Die Ergebnisse sind bei bis zu ca. 50% nicht tumorösem Gewebe stabil.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<div data-bbox="454 268 1164 965" data-label="Figure"> <p>The scatter plot displays the relationship between the percentage of non-tumor tissue (x-axis, 0-100) and the effect on the Relative Odds Ratio (ROR) (y-axis, -25 to 5). The data points are categorized by tissue type:</p> <ul style="list-style-type: none"> Blood/hemorrhagic tissue (grey): Points are clustered at low percentages of non-tumor tissue (around 10-20%), with ROR values ranging from approximately -3 to 1. DCIS/Invasive mixed (green): Points are also at low percentages of non-tumor tissue, with ROR values around -6 and -1. Necrotic tissue (blue): Points are at low percentages of non-tumor tissue, with ROR values around 0 and -2. Normal/Non-Tumor (orange): Points are distributed across a wide range of non-tumor tissue percentages (from ~50% to ~95%), showing a general downward trend in ROR as the percentage of non-tumor tissue increases, with values ranging from -2 to -19. </div> <p data-bbox="439 1034 1532 1098">7.3 Die oben gezeigten analytischen Validierungsergebnisse stützen das dezentralisierte Testverfahren und die FDA-Zulassung.</p> <p data-bbox="439 1118 1576 1385">Die Arbeitsgruppe „Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP)“ wurde gebildet, um die Best Practice beim experimentellen Aufbau und der Interpretation von Evidenz für den Nutzen in der klinischen Praxis anzuleiten (Teutsch SM, et al., EGAPP Working Group: Genet Med 2009). Ein wesentlicher Bestandteil der EGAPP-Kriterien ist das Konzept, dass der klinische Nutzen nicht nur klinische Validität verlangt (Verbindung der Testergebnisse mit klinischer Präsentation, Behandlung und Ergebnis), sondern dass die analytische Validität (die Fähigkeit der Testklassifikatoren, in der Praxis sensitiv, spezifisch und reproduzierbar zu sein) ebenso wichtig ist. Die</p>	

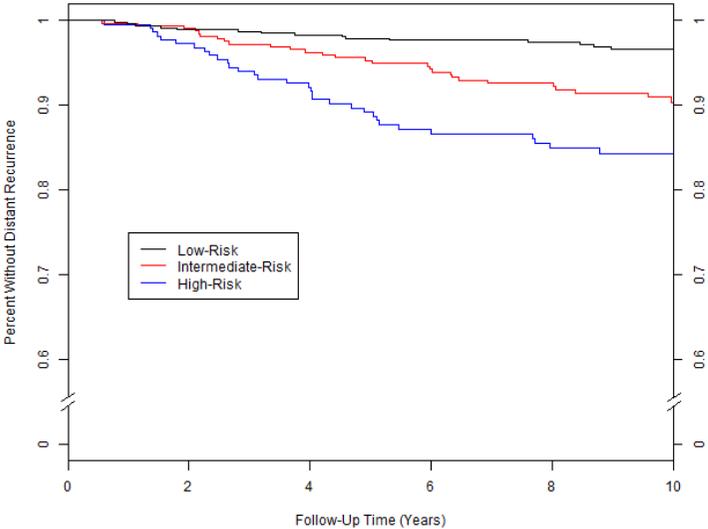
Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>EGAPP hat jedoch festgestellt, dass es relativ wenige Studien zur molekularen Klassifikation von Brustkrebs gibt, die sich direkt mit der analytischen Reproduzierbarkeit befassen (EGAPP Working Group, Genet Med 2009). Um den Empfehlungen der EGAPP zu entsprechen und darüber hinaus auch die VDA-Vorgaben zu erfüllen, wurden Präzisions- und Reproduzierbarkeitsstudien durchgeführt, um die analytische Validität des Prosigna®-Tests zu bestätigen. Die Ergebnisse haben die Reproduzierbarkeit des Prosigna®-Gensignaturtests für die Brustkrebs-Prognostik auf dem nCounter®-Analysesystem durch wiederholte Messungen der gleichen Tumorprobe an mehreren Tagen in unterschiedlichen Zentren gezeigt. Die Ergebnisse zeigten ebenfalls eine hohe Konkordanz zwischen Patienten-Subtypen und Risiken sowie eine Übereinstimmung zwischen den Zentren.</p> <p>Die Präzision und Reproduzierbarkeit des Prosigna®-Tests, die durch wiederholte Messungen von zusammengefassten Tumor-RNA-Probe(n) und anonymisierten Patientengewebeprobe(n) in unterschiedlichen Testzentren bewertet wurden, ähnelt (im Verhältnis zur Gesamttestspanne) den Ergebnissen, die vorher in zentralisierten Labortests erzielt wurden (Cronin M, et al., Clin Chem 2007) (EGAPP Working Group, Genet Med 2009).</p> <p>Das Ergebnis der analytischen Reproduzierbarkeit des Prosigna®-Tests zeigt eine hohe Evidenz, dass die dezentrale Anwendung dieses Tests als ein Instrument zur Stratifizierung des Brustkrebsrisikos eingesetzt werden kann. Dezentrale Tests haben zahlreiche Vorteile gegenüber im Labor entwickelten Tests, die in einem einzigen zentralen Labor durchgeführt werden. Da das Gewebe nicht verschickt werden muss, werden Durchlaufzeiten und Kosten reduziert. Die Möglichkeit des Laborarztes, direkt mit dem behandelnden Arzt zu interagieren, ist der medizinischen Behandlung äußerst förderlich, z.B. bei der angemessenen Priorisierung kritischer Proben, der Klärung mehrdeutiger oder unerwarteter Ergebnisse, dem schnellen Erkennen ungeeigneter Proben und der Entscheidung, was getan werden kann, um so schnell wie möglich ein für die Patientin hilfreiches Ergebnis zu erzielen. Obwohl die erste Generation der Tests zur Brustkrebsprognostik in zentralen Labors durchgeführt wurde, wurden die Tests der zweiten Generation entwickelt und validiert, um die Vorteile dezentraler Testverfahren zu nutzen.</p>	

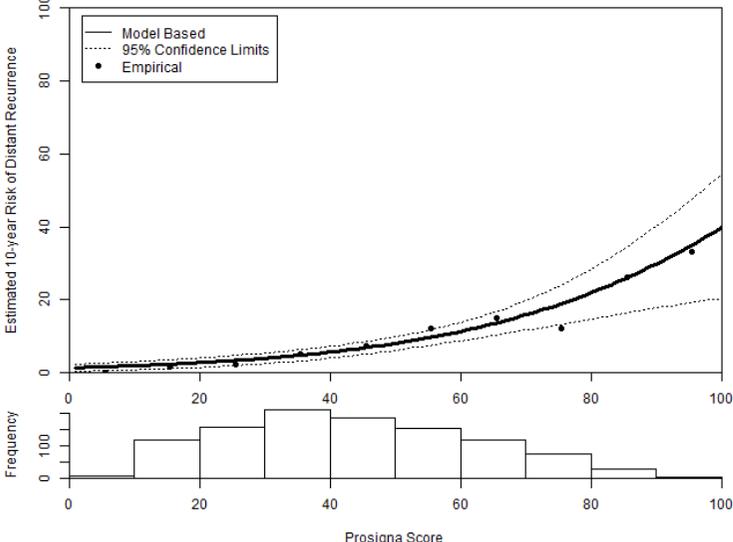
Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Die vorstehenden Ergebnisse der analytischen Validierung und die klinischen Validierungsergebnisse (nächster Abschnitt) haben die FDA dazu bewogen, dem Prosigna®-Test die Zulassung 510(k) zu erteilen.</p> <p>7.4 Klinische Validierung</p> <p>7.4.1 ÜBERBLICK: Klinische Validierung von Prosigna® und damit im Zusammenhang stehende Peer-Review-Publikationen</p> <p>Es wurden zwei klinische Validierungsstudien durchgeführt, um den Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik zu validieren. Das primäre Ziel beider Studien bestand darin, veröffentlichte Beobachtungen zu prüfen, die aussagen, dass der ROR-Score zusätzliche prognostische Informationen zum Fernrezidiv-freien Überleben nach 10 Jahren bietet, die über die der klinischen Standardvariablenhinausgehen.</p> <p>Ein weiteres Ziel beider Studien bestand darin, frühere Beobachtungen zu validieren, wonach bei Luminal A und Luminal B Patientinnen ein statistisch abweichendes Rezidiv-freies Überleben nach 10 Jahren gegeben ist.</p> <p>Es wurde nachgewiesen, dass der ROR-Score signifikante prognostische Informationen über die klinischen Standardwerte und -behandlungsvariablen hinaus bietet, wenn er als kontinuierliche Maßnahme und mithilfe von vordefinierten Risikogruppen eingesetzt wird. Der ROR-Score (kontinuierlich und Risikogruppen-basiert) zeigte ähnliche prognostische Informationen in verschiedenen Untergruppen. Mit den ROR-Klassen konnten darüber hinaus drei Risikogruppen mit unterschiedlichem Fernrezidiv-freiem Überleben definiert werden. Für beide Studien galt, dass signifikante Unterschiede zwischen dem DRFS der Luminal A und Luminal B Untergruppen bestanden, und zwar unabhängig vom nodalen Status.</p> <p>Beide Studien wurden in Peer-Review-Zeitschriften veröffentlicht:</p> <p>1. Trans-ATAC Analyse:</p> <p>Dr. Dowsett, et.al, veröffentlicht im Journal of Clinical Oncology, Juli 2013, unter dem Titel:</p> <p>„Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score With Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy”.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Die Autoren wiesen bei 1.017 Patientinnen mit HR-positivem primärem Brustkrebs, die in der ATAC-Studie mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden, nach, dass der Prosigna®-ROR-Score bei allen Patientinnen und in allen vier Untergruppen (N-, N+, HER2 negativ und HER2 negativ/N-) signifikante prognostische Informationen lieferte, die über den klinischen Standardtherapiewert CTS (P <,001) hinausgehen. Zusätzlich zu einem Vergleich des ROR-Scores aus dem Ergebnis dieser Studie wurden alle Proben zuerst mit dem Oncotype Dx Recurrence Score (RS) getestet, das heißt, es wurde auch ein direkter Vergleich zwischen den beiden genomischen Tests vorgenommen. Die Wissenschaftler kamen zu der Schlussfolgerung, dass der Prosigna®-ROR-Score bei endokrin behandelten Patientinnen mit ER-positiver, nodal negativer Erkrankung mehr prognostische Informationen als der RS bietet und die Differenzierung zwischen Gruppen mit erhöhtem Risiko und hohem Risiko höher ist.</p> <p>Hinweis: Im Vergleich zu Oncotype DX RS:</p> <p>Der ROR-Score bot mehr Informationen als der RS und zeichnete sich bei mit einer endokrinen Therapie behandelten ER+, N0-Patientinnen durch eine bessere Unterscheidung zwischen Gruppen mit erhöhtem und hohem Risiko aus: Prosigna® ordnete weniger Frauen in die Gruppe mit erhöhtem Risiko ein, und es wurden mehr Frauen in die Gruppe mit einem hohem Rezidivrisiko eingeordnet. Die Anzahl der Patientinnen mit niedrigem Risiko war bei ROR und RS ähnlich.</p> <p>2. ABCSG-8 Datenanalyse:</p> <p>M. Gnant et al, in Annals of Oncology, Online-Veröffentlichung vom 16. Dezember 2013 unter dem Titel:</p> <p>„Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinic-pathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone“</p> <p>Die Autoren kamen zu dem Schluss, „dass es bei einem 10-Jahres-Risiko zur Bildung von Metastasen von <3,5% in der niedrigen ROR-Kategorie unwahrscheinlich ist, dass eine zusätzliche Chemotherapie dieses Ergebnis verbessern würde, d.h. dieses Ergebnis könnte dazu beitragen, ungerechtfertigte Überbehandlung zu vermeiden“. Die Autoren beschrieben auch die Diskriminationsfähigkeit der ROR-Risikogruppen, wobei sich</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>das 10-Jahres-DRFS zwischen den Risikogruppen deutlich unterscheidet und das Konfidenzintervall der einzelnen Risikogruppen nicht überlappt. Darüber hinaus schilderten die Autoren, dass sie unter den N+ Patientinnen Fälle mit einem vernachlässigbaren Metastasenrisiko identifizieren konnten.</p> <p>3. Besonderer Fokus auf N+ Patientinnen: Daten aus der kombinierten Analyse von ABCSG-8 und Trans ATAC-Daten:</p> <p>Auf der ASCO-Tagung 2013 trug Professor Gnant mündlich die Daten der kombinierten Analyse der Trans-ATAC und ABCSG-8-Studie vor, wobei er sich insbesondere mit der Untergruppe von 543 nodal positiven Patientinnen beschäftigte. Prof. Gnant kam zu dem Schluss, dass der Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebsprognostik, der auf der Gensignatur PAM50 basiert, eine Untergruppe von postmenopausalen Frauen mit nodal positivem HR+ ESBC identifizierte, einschließlich Patientinnen mit einem und einige mit zwei oder drei positiven Lymphknoten, bei denen das Rezidivrisiko so niedrig war, dass auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.</p> <p>7.4.2 Klinische Validierung der Level-1-Evidenz</p> <p>Sowohl die Trans-ATAC- als auch die ABCSG-8-Studie haben einen schlüssigen Nachweis der klinischen Validierung von Prosigna als prognostischen Test für Brustkrebs im Frühstadium erbracht und erfüllen die von Simon et. al definierten Kriterien (Simon, Paik & Hayes 2009 JCNi-Veröffentlichung) für Evidenzniveau 1b in prospektiv-retrospektiven Studien. Beide Studien sind wie folgt veröffentlicht: Trans-ATAC in JCO (Dowsett) im Juli 2013, und ABCSG8 in Annals of Oncology (Pr Gnant) im Dezember 2013. Ein Zitat aus den Schlussfolgerungen der ABCSG 8-Publikation lautet: „Die Ergebnisse der Primäranalyse aus beiden Studien stellen eine Level-1b-Evidenz für die klinische Validierung des Tests dar.“</p> <p>7.4.3 Detaillierte Beschreibung der ABCSG-8-Studie</p> <p>Titel der Studie</p> <p>Prognose für Hormonrezeptor-positive postmenopausale Brustkrebspatientinnen, die ausschließlich eine adjuvante, systemisch endokrine Therapie mithilfe des Prosigna®-Tests von Nanostring erhalten: ABCSG-8 Studie</p> <p>Studienaufbau</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Die Studienkohorte besteht aus FFPE-Brusttumorgewebeprobe, die retrospektiv erfasst und in der ABCSG-Tumorbank archiviert wurden. Sie stammen von Patientinnen, die zwischen 1996 und 2004 an der ABCSG-8-Studie teilnahmen (Jakesz, R, et al., Lancet, 2005; Jonat, W, et al., Lancet Oncol, 2006). Insgesamt wurden 3.714 postmenopausale Frauen mit HR+ Brustkrebs in einem frühen Stadium vor der Behandlung auf zwei Jahre Tamoxifen, gefolgt von drei Jahren Arimidex® (Anastrozol) oder fünf Jahren Tamoxifen als Adjuvans randomisiert.</p> <p>Die Validierungskohorte repräsentiert den Teil der auswertbaren ABCSG-8-Kohorte, von der Gewebeprobe aus der retrospektiv erstellen ABCSG-Tumorbank entnommen werden konnten und für die eine Einverständniserklärung eingeholt werden konnte oder bei der die Patientin verstorben war. Patientinnen, die die Eignungskriterien für die Originalstudie erfüllten, wurden nur ausgeschlossen, wenn kein Gewebe für den Nano-String-Test zur Verfügung stand oder die Patientin keine neue Einverständniserklärung abgegeben hatte. Alle Proben mit einem Tumorblock, für die eine Einverständniserklärung vorlag, wurden im Rahmen der Studie getestet.</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Von den 1.478 Patientinnen, die für die Analyse zur Verfügung standen, hatten 194 lokale oder Fernrezidive oder waren an Brustkrebs gestorben. Die mediane Nachuntersuchung für die Studie fand nach 10 Jahren statt.</p> <p>Im Rahmen der Primäranalyse durchgeführte Tests zeigten, dass der ROR-Score zusätzliche prognostische Informationen für das Fernrezidiv-freie Überleben bietet, die über die klinischen Standardvariablen (CTS) hinausgehen.</p> <p>Tabelle 3. Zusammenfassung der Primäranalysen</p> <p>(Tabelle siehe S. 34 Originaldokument)</p> <p>Die folgende Tabelle zeigt das Modell anhand der R-Risikogruppen. Sowohl die Gruppe mit erhöhtem als auch die Gruppe mit hohem Risiko unterscheiden sich signifikant von der Gruppe mit niedrigem Risiko. Das Gefahrenverhältnis (HR) und der p-Wert zeigen, dass der Prosigna®- ROR-Score die signifikanteste der getesteten prognostischen Variablen ist.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Tabelle 4. Proportionales Gefahrenmodell für klinische Variablen und Behandlungsvariablen und ROR-Score-Risikogruppen: alle Patientinnen (Tabelle siehe S. 34 Originaldokument)</p> <p>Für den kontinuierlichen ROR-Score und für nodal positive Untergruppen wurden ähnliche Analysen durchgeführt, bei denen ähnlichen Ergebnisse erzielt wurden.</p> <p>Abbildung6 zeigt die Kaplan-Meier-Plots nach Risikogruppen für nodal negative Patientinnen.</p> <p>Abbildung 6. DRFS nach Risikogruppe für nodal negative Patientinnen</p>  <p>Zusammenfassung der Daten für Abbildung 6: DRFS nach Risikogruppe für nodal negative Patientinnen (Tabelle siehe S. 35 Originaldokument)</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>In jeder Untergruppe unterschied sich das absolute klinische Risiko der Patientinnen, die der niedrigen Risikokategorie zugeordnet wurden, wesentlich von dem absoluten klinischen Risiko der Patientinnen, die der Kategorie mit hohem Risiko zugeordnet wurden.</p> <p>Abbildung 7 zeigt die modellbasierte Kurve für nodal negative Patientinnen zusammen mit dem empirisch geschätzten 10-Jahres-DR-Risiko für die 10 Kästen. Die in Abbildung 8 dargestellten Konfidenzgrenzen wurden auf Grundlage des angepassten Modells bewertet, in dem alle nodal negativen Patientinnen enthalten waren. Unter der Kurve ist ein Histogramm dargestellt, das die Häufigkeitsverteilung nach Kasten anzeigt.</p> <p>Abbildung 7. Vergleich von modellbasierten und empirischen Schätzungen des 10-Jahres-DR-Risikos für nodal negative Patientinnen mit der unten dargestellten Verteilung der ROR-Scores</p>  <p>Zusammenfassung der klinischen Studie</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Die Ergebnisse konnten für eine verteilte Verwendung verallgemeinert werden und die Proben wurden an ein unabhängiges wissenschaftliches Pathologielabor geschickt und dort analysiert. Es wurde nachgewiesen, dass der Prosigna®-ROR-Score signifikante prognostische Informationen über die klinischen Standardwerte und -behandlungsvariablen hinaus bietet, wenn er als kontinuierliche Maßnahme und mithilfe vordefinierter Risikogruppen sowohl aus nodal negativen als auch nodal positiven Patientinnen eingesetzt wird. Der Rezidivrisiko-Score (kontinuierlich und Risikogruppen-basiert) zeigte ähnliche prognostische Informationen in verschiedenen Untergruppen.</p> <p>7.4.4 Detaillierte Beschreibung der TransATAC-Studie</p> <p>Titel der Studie</p> <p>Vorhersage des Fernrezidivrisikos bei postmenopausalen Frauen mit nodal negativem oder nodal positivem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium, die mit Arimidex oder Tamoxifen behandelt werden: TransATAC-Studie</p> <p>Studienaufbau</p> <p>Die klinische Validierungsstudie diente der Prüfung, ob der ROR-Score zusätzliche prognostische Informationen über die DRFS-Rate hinaus liefert, die die klinischen Standardvariablen übertreffen, und zwar anhand aller verfügbaren Patientenproben. Die Studie verwendete aus RNA isoliertes FFPE-Brusttumorgewebe einer Untergruppe von Patientinnen, die an der ATAC-Studie (Dowsett, M, et al., J Clin Oncol, 2010) teilgenommen hatte. Die ATAC-Studie umfasste 9.366 Patientinnen in drei Studienarmen (1:1:1), wobei die Patientinnen auf eine endokrine Therapie über 5 Jahre mit entweder ausschließlich Anastrozol (d. h. Arimidex), ausschließlich Tamoxifen oder einer Kombination aus Tamoxifen/Arimidex randomisiert wurden. Die Gruppe mit der kombinierten Behandlung wurde nach anfänglicher Analyse nicht fortgesetzt, da sich keine Wirkung und kein Verträglichkeitsnutzen im Vergleich zur ausschließlichen Einnahme von Tamoxifen zeigte. Eine mediane 10-Jahres-Nachuntersuchung der ATAC-Studien-Monotherapiearme konnte kürzlich die Vorgaben der United States Food and Drug Administration (FDA) für aktualisierte Sicherheits- und Wirksamkeitsinformationen erfüllen (Cuzick, J, et al., J Clin Oncol, 2011). HR+ Patientinnen zeigten im Vergleich zu den Patientinnen, die in dieser Analyse mit Tamoxifen behandelt wurden, eine wesentliche</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Verbesserung von DFS (H=0,86), RFS (H=0,79) und DRFS (HR=0,85), wenn sie mit Anastrozol behandelt wurden. Absolute Differenzen in Bezug auf DRFS zwischen Anastrozol und Tamoxifen stiegen im Verlauf von 2,7 % nach 5 Jahren auf 4,3 % nach 10 Jahren. Das TransATAC-Projekt wurde 2002 unter dem TA/01-Protokoll initiiert, um retrospektiv eine Gewebekbank aus archivierten histopathologischen FFPE-Blöcken von ATAC-Patientinnen einzurichten (Dowsett, M, et al., J Clin Oncol, 2010).</p> <p>Von 4.160 Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs wurden insgesamt 2.006 Blöcke gewonnen, die auf die Monotherapiearme der ATAC-Studie randomisiert wurden. Von diesen FFPE-Blöcken stammten 1.372 von Patientinnen in Großbritannien. Sie enthielten ausreichend Gewebe invasiver Tumore für eine Analyse mithilfe des Genomic Health™ Oncotype Dx®-Tests (Cuzick, J, et al., J Clin Oncol, 2011). Der Oncotype Dx® Recurrence Score™ (RS) wurde anhand der FFPE-Blöcke bestimmt und die Studienergebnisse validierten den RS klinisch hinsichtlich der Bewertung der DRFS-Rate bei HR+ und postmenopausalen Brustkrebspatientinnen, die mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden. Die nicht verbrauchte RNA der Oncotype Dx®-Studie wurde an das Royal Marsden Hospital in London übersendet, wo sie bei -70°C gelagert wird. Bei insgesamt 1.017 Patientinnen der Oncotype Dx®-Studie waren >500 ng RNA übrig, die von NanoString im Rahmen der klinischen NanoString-Validierungsstudie getestet wurden. In dieser Studie wurden die vom Test generierten intrinsischen Subtypen und der vordefinierte Analyseplan für die ROR-Scores bewertet. Alle Analysen wurden an Daten aus den 10-Jahres-Nachuntersuchungen vorgenommen.</p> <p>Der primäre Endpunkt war das Fernrezidiv-freie Überleben (DRFS). Dies wurde als das Intervall zwischen Diagnose und Auftreten des Fernrezidivs oder Eintreten des Todes aufgrund von Brustkrebs definiert. Der sekundäre Endpunkt war das Rezidiv-freie Überleben (RFS). Dieser wurde definiert als das Intervall zwischen Diagnose und Auftreten des ersten Rezidivs (lokal, regional oder entfernt) oder Eintreten des Todes aufgrund von Brustkrebs.</p> <p>Es wurden multivariate, Cox-proportionale Gefahrenmodelle unter Verwendung aller verfügbaren</p> <p>Patientenproben angepasst, um das Primärziel in sequentiellen Tests des ROR zu untersuchen. Das Modell umfasste die klinischen Standardkovarianten (Alter, Tumorsta-</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>dium, Tumorgröße, Knotenstatus, adjuvante Therapie, die zu einem klinischen Behandlungswert bzw. CTS kombiniert wurden). Anschließend wurde ein Cox-Modell angepasst und mit einem Wahrscheinlichkeitsverhältnistest daraufhin getestet, ob der ROR-Score statistisch signifikante ($\alpha = 0,05$) zusätzliche prognostische Informationen liefert, die über die hinausgehen, die im klinischen Behandlungswert enthalten sind.</p> <p>Analyse</p> <p>Für jede Risikogruppe wurden Kaplan-Meier-Plots generiert. Es wurden, wie in der Primäranalyse beschrieben, Wahrscheinlichkeitsverhältnistests (für den Vergleich der Anpassung zweier statistischer Modelle) für den Genomic Health's Oncotype Dx®-Test (RS) und den immunhistochemisch-basierten Test (IHC4) des leitenden Prüfarztes durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen verglichen, die für den ROR-Score ermittelt wurden, um den Umfang zu bestimmen, in dem jedes Score-System zusätzliche prognostische Informationen bietet, die über den CTS hinausgehen. Aufgrund der schwierigen Vergleichbarkeit mit anderen Tests werden die IHC4-Ergebnisse hier nicht weiter erörtert, da der IHC4-Test mithilfe der TransATAC-Studiendaten programmiert wurde.</p> <p>Ergebnisse</p> <p>Im Rahmen der Primäranalyse durchgeführte Tests haben gezeigt, dass der ROR-Score zusätzliche prognostische Informationen in Bezug auf DRFS bietet, die über die klinischen Standardvariablen (CTS) hinausgehen.</p> <p>Tabelle 5. Primäranalysetest des ROR-Scores (Tabelle siehe S. 38 Originaldokument)</p> <p>Sekundäranalysen haben gezeigt, dass der ROR-Score bei zahlreichen klinisch relevanten Untergruppen signifikant mit dem DRFS im Zusammenhang steht und zusätzliche prognostische Informationen liefert, die über die CTS hinausgehen.</p> <p>Tabelle 6. Wiederholung der Primäranalysetests für vordefinierte Untergruppen (Tabelle siehe S. 38 Originaldokument)</p> <p>Primäre und sekundäre Analysen zeigten, dass der ROR-Score bei allen Patientinnen und Untergruppen</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>in kontinuierlichem Zusammenhang mit der DRFS-Rate steht. Sekundäranalysen weisen nach, dass die</p> <p>Subtypen Luminal A und Luminal B statistisch signifikante unterschiedliche Ergebnisse innerhalb jeder</p> <p>nach Lymphknotenstatus definierten Untergruppe von Patientinnen aufwiesen.</p> <p>Abbildung 8. Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf DRFS für nodal negative Patientinnen nach intrinsischem Subtyp (Abbildung siehe S. 39 Originaldokument)</p> <p>Abbildung 8 zeigt, dass das absolute klinische Risiko aller Patientinnen, für die ein niedriges</p> <p>Risiko vorhergesagt wurde, wesentlich von dem absoluten klinischen Risiko der Patientinnen</p> <p>abweicht, für die ein hohes Risiko vorhergesagt wurde. Die Patientinnen, bei denen ein niedriges</p> <p>Risiko vorhergesagt wurde, hatten eine 10-Jahres-DR-Rate von unter 10 %, während die</p> <p>Patientinnen, für die ein hohes Risiko vorhergesagt wurde, eine 10-Jahres-DR-Rate von über 30</p> <p>% hatten.</p> <p>Abbildung 9. DRFS nach Risikogruppen für nodal negative Patientinnen ohne CTS (Abbildung siehe S. 40 Originaldokument)</p> <p>Zusammenfassung der Daten aus Abbildung 8: DRFS nach Risikogruppe für nodal negative Patientinnen ohne CTS (Tabelle siehe S. 40 Originaldokument)</p> <p>7.4.5 Zusammenfassung der Schlussfolgerungen:</p> <p>Zur Bestätigung der klinischen Validität des Prosigna®-Gensignaturtests für die Brustkrebs-Prognostik wurden mehr als 2.400 Gewebeproben aus der TransATAC- und der ABCSG8-Studie analysiert. Die Ergebnisse der beiden Studien zeigten, dass mit dem</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Prosigna®-ROR-Score drei Gruppen mit unterschiedlichem Fernrezidiv-freiem Überleben (DRFS) definiert werden konnten und dass der ROR-Score ebenso als eine kontinuierliche Variable signifikant mit dem DRFS assoziiert ist. Der Prosigna®-ROR-Score und die Luminal A /Luminal B Dichotomie boten zusätzliche prognostische Informationen, die über den klinischen Standardtherapiewert (CTS) hinausgehen. Darüber hinaus bot der Prosigna®-ROR-Score zusätzliche prognostische Informationen in Bezug auf alle Patientinnen und alle klinisch relevanten Untergruppen, die über RS hinausgehen, wodurch sich die Anzahl der Patientinnen, die der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden, verdoppelte. Andererseits reduzierte sich die Anzahl der Patientinnen, die der Gruppe mit erhöhtem Risiko zugeordnet wurde, wesentlich, ohne dass dabei die Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko reduziert wurden.</p> <p>Die Ergebnisse des direkten Vergleichs mit Oncotype DX werden in detaillierterer Form im folgenden Abschnitt zu Frage 8 beschrieben.</p> <p>7.5 Prosigna®-FDA-Zulassung (510k) und CE-Kennzeichen</p> <p>Nach Analyse aller Ergebnisse aus den abgeschlossenen analytischen und klinischen Validierungsstudien hat die FDA am 6. September 2013 Prosigna® die Zulassung (510K) erteilt. Im September 2012 erhielt Prosigna® das CE-Kennzeichen. Prosigna® ist der einzige genomische Brustkrebstest, der von der VDA für FFPE-Gewebeproben zugelassen ist.</p> <p>Die Zertifizierungsdokumente sind dieser Stellungnahme beigefügt.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben.	
Roche Pharma AG	Keine Angaben.	
Sividon Diagnostics GmbH	Die Folgende Aufstellung beschränkt sich auf unseren eigenen EndoPredict-Test. Des- sen Leistungsfähigkeit wurde in zahlreichen publizierten Studien belegt:	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Klinische Validität: Die prognostische Aussagekraft von EndoPredict wurde in drei klinischen Studien gezeigt und klinisch validiert (ABCSG6, ABCSG8, GEICAM/9906 [16,18]). Da alle drei klinischen Studien mit dem von Experten und Leitlinien anerkannten prospektiv-retrospektiven Design nach Simon et al. [23] durchgeführt wurden, besitzt EndoPredict einen Evidenzgrad von I [1,24].</p> <p>Klinische Leistungsfähigkeit: In den o.g. Studien wurde gezeigt, dass EndoPredict eine große Niedrigrisikogruppe mit einem 10-Jahres-Metastaserisiko von <5% mit einer reinen endokrinen Therapie identifizieren kann [16]. Außerdem lieferte EndoPredict in allen Studien signifikante prognostische Zusatzinformation zu etablierten Risikofaktoren wie z.B. Ki67, quantitativem ER, Grading, Nodalstatus [16,18,25]. Im Vergleich zu einer Risikoklassifikation mit klinischen Leitlinien ohne Genexpressionstest hatte der EndoPredict eine deutlich größere Spezifität (Vergrößerung der Niedrigrisikogruppe von 19% bei Klassifikation nach St. Gallen-Konsensus ohne Genexpressionstest auf 63% bei Klassifikation mit EndoPredict bei gleichem Metastase-freien Überleben in der Niedrigrisikogruppe) [25]. In allen drei Studien fand sich eine Vorhersagekraft des EndoPredict nicht nur für die frühe (bis zu 5 Jahren), sondern auch für die späte Metastase (nach 5 Jahren) [17,18]. Eine kürzlich präsentierte Analyse zeigte darüber hinaus, dass EndoPredict auch prädiktiv für das Auftreten eines Lokalrezidivs ist [26].</p> <p>Klinische Nützlichkeit: Die Nützlichkeit des EndoPredict zeigt sich einerseits durch die o.g. Studien über den Nachweis einer signifikanten Zusatzinformation zu etablierten Risikoparametern und einer verbesserten Klassifikation im Vergleich zu Leitlinien ohne Genexpressionstest. Außerdem wurde in weiteren Studien gezeigt, dass die Anwendung von EndoPredict kosteneffektiv ist (Einsparung an Gesamtkosten durch Einsparung von Chemotherapie [3.200€ pro Patientin] bei verbesserten „quality-adjusted life years“ [QALYs]) [27] und dass die Verwendung von EndoPredict bei unklaren Fällen der mittleren klinischen Risikogruppe zu einer Nettoeinsparung an Chemotherapie zwischen 13% und 39% in der Routine in deutschen Brustzentren führt [28,29]. Die klinische Nützlichkeit wird zusätzlich durch die positive Empfehlung durch die aktuellste deutsche Leitlinie belegt [1]. Ein weiteres Argument für die klinische Nützlichkeit ist die Tatsache, dass der EndoPredict dezentral in der Pathologie im Brustzentrum durchgeführt werden kann. Dadurch kann die gesamte Gewebe-basierte Diagnostik beim Brust-</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>krebs durch eine/n Facharzt/ärztin für Pathologie durchgeführt, bewertet und verantwortet werden, die Probe muss nicht ins Ausland verschickt werden und die Zeiten bis zum Vorliegen des Testergebnisses sind mit durchschnittlich 3 Tagen sehr kurz [28].</p> <p>Analytische Leistungsfähigkeit: Es gibt zahlreiche Studien, die die analytische Leistungsfähigkeit des EndoPredict-Tests belegen. So sind die analytischen Leistungsdaten publiziert [30]. Der Test besitzt eine hohe Reproduzierbarkeit mit einer Variabilität von 1,7%, wobei die Einflüsse durch Operator, Reagenzienchargen oder Gerät minimal sind. Ein Ringversuch mit sieben Pathologischen Instituten zeigte, dass die Streuung zwischen verschiedenen diagnostischen Laboratorien auch nur bei 1,7% lag [31], was deutlich besser als z.B. beim Standardparameter Ki67 ist. Der EndoPredict-Test ist außerdem als „in vitro“-Diagnostikum CE-markiert und die Leistungsdaten sind in der Technischen Dokumentation archiviert. Diese wurde durch die Bezirksregierung Köln im März 2014 ohne Abweichung geprüft. Außerdem ist der Test unempfindlich gegenüber inflammatorischem Gewebe, das durch eine präoperative Stanzbiopsie bedingt ist [32], gegenüber Lagerung der unfixierten Probe nach der Operation, gegenüber Fixierungszeiten und gegenüber Lagerung des fixierten Tumors bis zur Analyse (Technische Dokumentation CE-Markierung, [33]). Somit sind von präanalytischer und analytischer Seite alle Voraussetzungen für die reproduzierbare dezentrale Durchführung der neuen Methode im klinischen Routinebetrieb und im molekularpathologischen Labor vor Ort gegeben.</p> <p>Eine detaillierte Auflistung der Studien, deren Bewertung und eine Nutzen-Risikoanalyse findet sich in der beigelegten Kopie des Antrags auf Kostenübernahme des EndoPredict-Tests beim Schweizer Bundesamt für Gesundheit (siehe Modul 5; S. 21ff.).</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Vorliegende Daten: Prospektive Level 1 Evidenz für uPA/PAI1 Chemo N0 Studie Prospektive-retrospektive Evidenz Level 1 + 2</p> <p>Oncotype DX: Prognostische Daten aus prospektiven Studien: NSABP B-14, NSABP B-20, NSABP B-28, ECOG 9127, SWOG 8814, TransATAC Prädiktive Daten zur Indikationsstellung zur adjuvanten Chemotherapie: NSABP B-20, SWOG 8814</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Endopredict: nur prognostische Daten: ABCSG 6, ABCSG 8 GEICAM 9906</p> <p>Prosigna (PAM 50): nur prognostische Daten: Trans-ATAC, ABCSG-08, mit Einschränkungen (GEICAM 9906, CALGB C9344, MA12, MA5) Genomic Grade: EC-Doc, BIG 1-98 Breast Cancer Index: Stockholm trial, TransATAC 2015 und 2016 zu erwarten (mit prospektiver Evidenz): MammaPrint: MINDACT, n= ca. 5600 Oncotype DX: Tailor X, n= ca. 12000 Plan B, n= ca. 2400 in BRD ADAPT, rekrutiert noch in BRD, aktuell n=1750 HR+/HER2- RxPonder (Oncotype Dx, Prosigna) rekrutiert noch</p> <p>Analytische Validität: - OncoType Dx: Hohe Korrelation der RT-PCR Testergebnisse an mehreren Schnitten des Tumors eines Patienten (Habel et al., Cronin et al.) und hohe Korrelation der Ergebnisse zwischen einer Stanzbiopsie und Gesamttumor (Drury et al.). der test wird qualitätsgesichert zentralathologisch durchgeführt. - Endopredict: Hohe Korrelation der Ergebnisse im Rahmen einer dezentralen Testung an 10 Proben in 7 Labors (Kronenwett et al.). Test wird als RT-PCR test dezentral durchgeführt. - Prosigna: Analytische Genauigkeit wurde an 43 Proben an 3 Standorten evaluiert. Die Ergebnisse werden gerade im Rahmen der Decision Impact Studie in Deutschland weitestgehend bestätigt (n>100). Es liegt FDA-Clearance /CE Mark vor. Test wird dezentral als direkter mRNA Hybridisierung und N-counter System durchgeführt.</p>	

Biomarker bei Mammakarzinom

Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der
Ankündigung des Beratungsthemas

Nummer	Stellungnehmer	Beantwortete Fragen
1.	Berufsverband der Frauenärzte e.V	8,9,10,11
2.	Bundesverband Deutscher Pathologen	8,9,10,11
3.	Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.	
4.	DGGG und DGS	9,10
5.	Genomic Health	8,9,10
6.	HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	8,9,10
7.	Herr Prof. Ohlinger, Uniklinik Greifswald Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	8,9,10,11
8.	Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	10,
9.	Myriad Genetics	8,9,10,11
10.	NanoString Technologies GmbH	8,9,10,11
11.	Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	
12.	Roche Pharma AG	9,
13.	Sividon Diagnostics GmbH	8,9,10,11
14.	Westdeutsche Studiengruppe GmbH	8,9,10,11

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

Literaturhinweise: Siehe separates Literaturverzeichnis bzw. Volltexte

Inhaltsverzeichnis:

FRAGE 8:.....	2
FRAGE 9:.....	17
FRAGE 10:.....	23
FRAGE 11:.....	36

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Frage 8:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Derzeit gibt es nur wenige Studien, die einen direkten Vergleich von EndoPredict, PAM50, Oncotype DX und MammaPrint erlauben. Die wichtigsten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Vergleich des Oncotype DX mit PAM50 in der ATAC Studie³¹ b) Vergleich des EndoPredict mit PAM50 in der GEICAM9906 Studie³³ c) Publikationen zur Leistungsfähigkeit von EndoPredict und PAM50 in der ABCSG-8 Studie jedoch ohne eine vergleichende Analyse zur Leistungsfähigkeit der Methoden^{20, 30} <p>Zu a) In der ATACT Studie erwies sich der PAM50 dem Oncotype DX sowohl was die Größe der Niedrig-Risiko Gruppe wie das metastasefreie Überleben angeht als überlegen. Die Unterschiede sind signifikant.</p> <p>Zu b) In der GEICAM9906 Studie zeigte sich der EndoPredict dem PAM50 als überlegen und ergab unabhängige prognostische Information zusätzlich zum PAM50. Die Unterschiede sind signifikant.</p> <p>Zu c) Die prognostische Leistungsfähigkeit des EndoPredict und PAM50 in der ABCSG-8 Studie wurde in zwei unabhängigen Publikationen demonstriert. Ein dedizierter Methodenvergleich wurde bisher nicht publiziert. Hinsichtlich des metastasefreien Überlebens der Patientinnen in ihrer jeweiligen Niedrig-Risiko-Gruppe sind EndoPredict und PAM50 sehr ähnlich (4% vs. 3,3 % Fernmetastasen innerhalb von 10 Jahren). Ein großer Unterschied besteht jedoch bei der Größe der jeweiligen Niedrig-Risiko-Gruppe: Mit 64,8% ist der Anteil der Patientinnen mit niedrigem Metastaserisiko nach EndoPredict nahezu doppelt so groß wie die entsprechende Gruppe des PAM50 (34%). Der EndoPredict bietet insofern für eine wesentlich größere Anzahl Patientinnen eine wissenschaftlich begründete Rechtfertigung, auf eine Chemotherapie zu verzichten als der PAM50.</p> <p>Einen direkten Vergleich der Leistungsfähigkeit von Oncotype und EndoPredict gibt es nicht. Es liegt nur indirekte Evidenz vor³⁴.</p> <p>Nach momentaner Studienlage sieht es daher so aus, dass die Reihenfolge der Leistungsfähigkeit der Genexpressionstests EndoPredict > PAM50 > Oncotype Dx</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	ist. Wie MammaPrint sich in diese Reihenfolge einordnet, ist mangels Studien derzeit nicht zu ermitteln.	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Der EndoPredict Test ist bisher der einzige Test, der in mehreren unabhängigen Studien eine Zusatzinformation zu allen gebräuchlichen klinisch-pathologischen Prognosefaktoren (inkl. ER/PR/Ki-67) zeigen konnte (Filipits et al., Clin Cancer Res., 2011; Dubsy et al., Ann Oncol., 2012; Martin et al., Breast Cancer Res, 2014)⁷⁻⁹. Beim Oncotype DX Test konnte bisher nicht gezeigt werden, dass dieser Test zusätzliche prognostische Informationen unabhängig von den klassischen histopathologischen Parametern liefert. Denn in der ATAC Studie zeigte eine Kombination der immunohistochemischen Faktoren ER/PR/Ki-67/HER2 („IHC4“) die gleiche prognostische Performance wie der Oncotype DX Test (Cuzick et al., J Clin Oncol, 2011)²³; sodass der Zugewinn an Information durch den Oncotype DX Test vermutlich begrenzt ist. Weiterhin war die prognostische Aussagekraft des Oncotype DX Test dem PAM50 Test in der ATAC Studie unterlegen (Dowsett et al., J Clin Oncol., 2013)¹⁶. ImGegenzug konnte für den EndoPredict Test eine höhere prognostische Aussagekraft im Vergleich zu dem PAM50 Test in der GEICAM/9906 Studie gezeigt werden (Martin et al., SABCS, 2013)²⁴. Beim methodischen Vergleich verschiedener Tests konnten Fälle identifiziert werden, die von zwei Testverfahren jeweils unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet wurden (Varga et al., PLoS One, 2013)²⁵. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass auch die durch einen Test identifizierte Hochrisikogruppe in den verschiedenen Untersuchungen typischerweise ein 10 Jahresüberleben von >50% zeigt. Das bedeutet, dass in dieser Gruppe durchaus noch Patientinnen mit einem niedrigen Risiko enthalten sind, die durch einen anderen Biomarkertest identifiziert werden können. Daher kann aus einer Diskordanz verschiedener Testverfahren für einzelne Fälle nicht der Schluss gezogen werden, dass die molekularen Testverfahren generell unzuverlässig sind.</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>s. Antwort zu Frage 7</p>	
<p>Genomic Health Deutschland GmbH,</p>	<p>Der Oncotype DX Brustkrebstest ist umfassend prognostisch als auch als einziger der in Tabelle 1 angegebenen Tests auch prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie mit Evidenzgrad 1b-c nach Kapitel 2, §11, Absatz 2 der G-BA Verfahrensordnung validiert. Die Strategien des Einsatzes des Oncotype DX Tests setzt auf der Vordiagnose basierend auf klassischen Faktoren entsprechend den Einschlußkriterien der Validierungsstudien auf, und wurden anhand der Interaktionstestung in den Studienergebnissen optimiert. Durch den belegten patientenrelevanten Nutzen eignen sich Strategien unter Einsatz des Oncotype DX Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom. Der Test ist in führenden deutschen und internationalen Leitlinien konsistent aufgenommen, die dort für den Einsatz des Tests empfohlene Indikation beim primären Mamma-Karzinom für ER+, HER2- Patientinnen, nodal-negative und solche mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten (postmenopausal), bei Patientinnen, für die andere Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen (intermediäres Risiko nach klassischen Faktoren) (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014, Ref. 58, NICE Guidance 2013) entspricht der validierten Datelage und einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung. Der Einsatz in zertifizierten Brustzentren entspricht Leitlinien-gerechter Medizin. Durch die Qualitäts-optimierte und -gesicherte Bestimmung im hoch spezialisierten Zentrallabor von Genomic Health wird der Test mit hoher Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit bestimmt. Damit hat die Methode den notwendigen Evidenz- und Reifegrad, um als Regelleistung für GKV versicherte Patientinnen aufgenommen und eingesetzt zu werden. Da die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie mit den bisherigen Regelleistungen für GKV Versicherte von Prognosefaktoren abgeleitet werden muss, von</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>denen viele nur Evidenzgrad 2 oder niedriger validiert sind (z.B. Grading, Alter, histologischer Typ, Ki-67), und insbesondere kein Entscheidungsalgorithmus in Kombination dieser klassischen Faktoren in Deutschland wissenschaftlich belegt, mit angemessenem Evidenzgrad und zuverlässiger klinisch-pathologischer Bestimmung durchgeführt wird, ist der Handlungsbedarf für eine verbesserte diagnostische Versorgung der Brustkrebspatientinnen erheblich. Es wurden keine vergleichbaren Studien für die in Tabelle 1 aufgelisteten Tests ermittelt. Im Hinblick auf den Vergleich von Oncotype DX mit einer Standardbehandlung wiesen (Ref. 47, Eiermann 2013) nach, dass die Verwendung von Oncotype DX die Empfehlungen einer adjuvanten Chemotherapie in 33,1 % der Fälle änderte, was zu einer Nettoverringerung der Behandlungsrate mit Chemotherapie um 19 % führte. Die Analyse zeigte auch, dass die Verfügbarkeit der Ergebnisse des Oncotype-DX-Tests eine positive Auswirkung auf das Vertrauen der Patientinnen und Ärzte in die Behandlungsentscheidungen hatte. Diese Beobachtungen gleichen jenen, die in anderen Kontexten gemacht wurden, in welchen die Auswirkung von Oncotype DX in Relation zu einer Standardbehandlung ausgewertet wurde.</p>	
<p>HELIOS Kliniken Schwerin GmbH</p>	<p>Eine Studie die alle Tests nebeneinander untersucht gibt es leider nicht, als bleibt die Frage offen, warum macht eine derartige Studie die Politik nicht?</p>	
<p>Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe</p>	<p>Diese Studien wären wünschenswert, es stellt sich allerdings die Frage nach der Finanzierung.</p>	
<p>Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin</p>	<p>Keine Angaben.</p>	
<p>Myriad GmbH </p>	<p>Die Ergebnisse aus Studien, die im selben Kollektiv untersuchen, welcher Tests oder Vorgehensweise die beste Prognose liefert, sind essentiell insofern sie eindeutige Ergebnisse liefern, der Stichprobenumfang ausreichend groß ist und sie als peer-revie-</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>wed Publikation veröffentlicht wurden. Dies ist bisher nur für den Vergleich von EndoPredict und PAM50^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} sowie Oncotype und PAM50^{Fehler! Textmarke nicht definiert.} der Fall.</p>	
<p>NanoString Technologies GmbH,</p>	<p>Für die Trans-ATAC Studie wurden 1.372 FFPE-Blöcke verwendet, die ausreichend invasives Tumorgewebe für eine Analyse mit dem Oncotype Dx®-Test von Genomic Health enthielten (Cuzick, J., et al., J Clin Oncol, 2011; Josh John Carlson, J.A.R.U.o.W., Seattle, WA, ASCO Annual Meeting, ASCO Annual Meeting). Der Oncotype Dx®-Rezidivscore (RS) wurde bei 1.230 der FFPE-Blöcke bestimmt und die Studienergebnisse validierten den RS klinisch hinsichtlich der Schätzung der DRFS-Rate bei HR+, postmenopausalen Brustkrebspatientinnen, die mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt wurden.</p> <p>Die nicht verbrauchte RNA der Oncotype Dx®-Studie wurde an das Royal Marsden Hospital in London übersendet, wo sie bei -70°C gelagert wurde. Bei insgesamt 1.017 Patientinnen der Oncotype Dx®-Studie waren >500 ng RNA übrig, die von NanoString im Rahmen der klinischen Validierungsstudie für den Prosigna®-Test untersucht wurde (Dowsett, M. et al., Journal Clinical Oncology, 2013). Die klinischen Eigenschaften der in diese Studie aufgenommenen Patientinnen wiesen hochgradige Ähnlichkeit sowohl mit der Gesamtpopulation als auch mit den 1.230 Patientinnen in der Oncotype Dx Studie auf. Bei dieser Prosigna®-Studie wurden die durch den Test generierten intrinsischen Subtypen ebenso wie der ROR-Score bewertet. Sämtliche Analysen wurden an Daten aus einer 10-jährigen Beobachtungsperiode durchgeführt.</p> <p>Neben der Bestimmung von ROR und RS wurden die TransATAC-Gewebeproben auch auf 4 herkömmliche IHC-Marker, ER, PR, Her2, und Ki67, untersucht. Die Ergebnisse für diese vier Marker wurden in einem einzigen Score zusammengefasst, der als IHC4 bezeichnet wurde und ebenso mit der Prognose für diese Patientenpopulation assoziiert ist (Cuzick, J., et al., J Clin Oncol, 2011; Josh John Carlson, J.A.R.U.o.W., Seattle, WA, ASCO Annual Meeting, ASCO Annual Meeting). Da der IHC4-Algorithmus aus dem Gewebeprobensatz der Trans-ATAC-Studie entwickelt und trainiert wurde, sind die IHC4-Ergebnisse möglicherweise an dieser Population überschätzt, sodass etwa gezogene Vergleiche verschattet sein könnten und daher in dieser Bewertung nicht weiter berücksichtigt werden. Sämtliche Gewebeproben der Patientinnen erbrachten detaillierte klinische Informationen; außerdem wurde ein weiterer Score, der</p>	

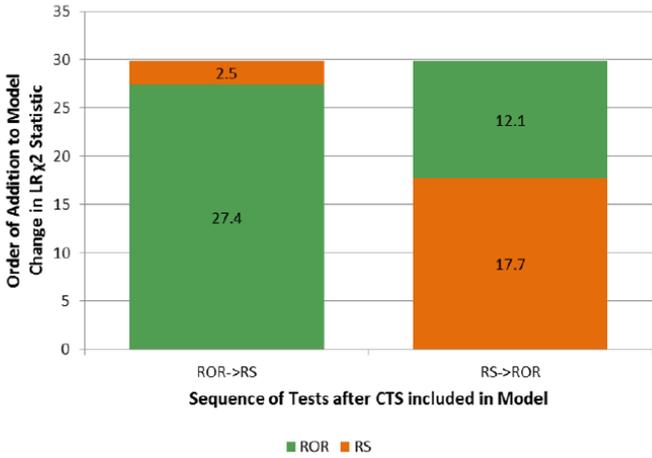
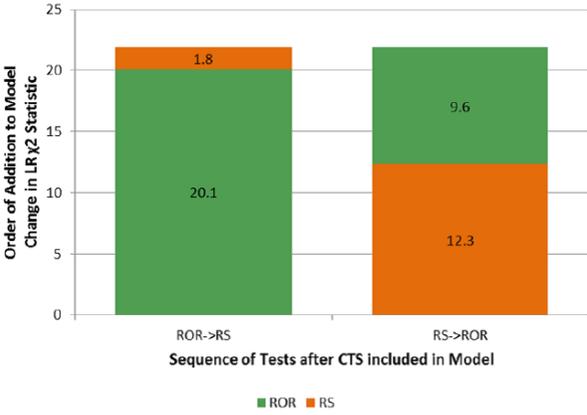
Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Clinical Treatment Score (CTS), eingerichtet. Der CTS ist eine optimierte Kombination aus klinisch-pathologischen Faktoren und wurde vom klinischen Prüfarzt zur Messung der prognostischen Informationen entwickelt, die durch die herkömmlichen klinischen und pathologischen Parameter geliefert werden.</p> <p>Der primäre Endpunkt war das Fernrezidiv-freie Überleben (DRFS). Dieser wurde als das Intervall ab der Diagnose bis zum Auftreten von Fernrezidiven oder Eintreten des Todes als Folge von Brustkrebs definiert. Der sekundäre Endpunkt war das Rezidiv-freie Überleben (RFS). Dieser wurde als das Intervall ab der Diagnose bis zum Auftreten des ersten (lokalen, regionalen oder fernen) Rezidivs oder Eintreten des Todes als Folge von Brustkrebs definiert.</p> <p>Auf der Grundlage dieser Modellprognosen wurden drei klinische Risikogruppen definiert wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedriges Risiko: DR-Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren < 10% • Erhöhtes (intermediäres) Risiko: DR-Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren 10 - 20% • Hohes Risiko: DR-Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren > 20% <p>Vergleich von Prosigna® ROR mit Oncotype Dx RS</p> <p>8.1 ROR erbrachte mehr zusätzliche prognostische Informationen als RS und CTS</p> <p>Bei den 1.007 Gewebeproben mit ROR-Scores waren Ergebnisse des Oncotype Dx®-Tests für alle 1.007 Gewebeproben verfügbar, ICH-Ergebnisse waren jedoch nur für 940 Gewebeproben vorhanden. Um einen Vergleich aller drei Tests zuzulassen, basieren die in diesem Abschnitt aufgeführten Ergebnisse auf den 940 Gewebeproben, für die Testergebnisse aus allen drei Verfahren vorliegen. Allerdings werden im Folgenden lediglich die Vergleiche zwischen RS und ROR dargestellt.</p> <p>Unter Verwendung aller verfügbaren Patientinnen-Gewebeproben wurden multivariate Cox-Proportional-Hazards-Modelle (PH) angepasst, um das Primärziel zu untersuchen. Das Modell umfasste die klinischen Standardkovarianten (Alter, Tumorstadium, Tumorgröße, Knotenstatus, adjuvante Therapie). Anschließend wurde ein Cox-Modell angepasst und mit einem Wahrscheinlichkeitsverhältnistest daraufhin getestet, ob der ROR-</p>	

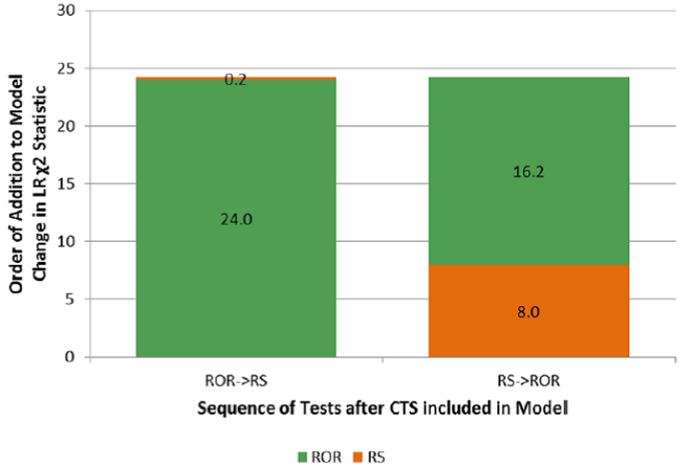
Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Score statistisch signifikante ($\alpha = 0,05$) zusätzliche prognostische Informationen erbracht hatte, die über denen des CTS-Score lagen.</p> <p>Die Primäranalysen wurden an verschiedenen Patientenuntergruppen (alle, nodal-negativ, nodal-positiv oder nur HER2-negativ) und Endpunkten (DRFS oder RFS) wiederholt. Für jede nodal-negative und nodal-positiv Patientin wurden Cox-Modelle (ohne CTS) für die Vorhersage des 10-Jahres-Risikos eines Fernrezidivs in Abhängigkeit des ROR-Score verwendet. Es wurden Wahrscheinlichkeitsverhältnistests (die für den Vergleich der Anpassung zweier statistischer Modelle verwendet werden), wie in der Primäranalyse beschrieben, für den Oncotype Dx®-Test (RS) von Genomic Health durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden mit jenen verglichen, die für den ROR-Score ermittelt wurden, um den Umfang zu bestimmen, in dem jedes Score-System zusätzliche prognostische Informationen liefert, die über den CTS-Wert hinaus reichen. Die nachstehend dargestellten Ergebnisse sind der folgenden Veröffentlichung entnommen:</p> <p>Dowsett, M., Sestak, I, Lopez-Knowles, E., Sidhu, K, Cowens, W., Ferree, S. et al Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) score with OncotypeDx and IHC4 for predicting residual risk of recurrence and distant recurrence after endocrine therapy: a TransATAC study. Journal Clinical Oncology, 2013</p> <p>Die Wahrscheinlichkeitsverhältnistests sind für das Hinzufügen einer einzelnen Variablen dargestellt. Damit hinzugefügte Informationen statistisch signifikant sind ($\alpha = 0,05$), muss die Änderung bei der 1 Freiheitsgrad-χ^2-Statistik über 3,84 liegen. Die folgenden Abbildungen zeigen die Informationen, die hinzugefügt werden, wenn dem prognostischen Test ein anderer Prognostiktest sowie CTS der Reihe nach hinzugefügt werden. Nach jeder Hinzufügung wird die hinzugefügte Information anhand der Änderung von χ^2 gemessen.</p> <p>Abbildung 1. Prognostische Informationen zum DRFS über den CTS-Wert hinaus, bei allen Patientinnen (n = 940)</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	 <p data-bbox="439 783 1574 847">Abbildung 2. Prognostische Informationen zum DRFS über den CTS-Wert hinaus, bei nodal-negativen Patientinnen (n = 683)</p> 	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen												
	<p>Abbildung 3. Prognostische Informationen zum DRFS über den CTS-Wert hinaus, bei nodal-positiven Patientinnen (n = 257) <i>(siehe S. 45 Original-Dokument)</i></p> <p>Abbildung 4. Prognostische Informationen zum DRFS über den CTS-Wert hinaus, bei N0 HER2- negativen Patientinnen (n = 649)</p>  <table border="1" data-bbox="488 528 1167 997"> <caption>Data for Abbildung 4: Order of Addition to Model Change in LR χ^2 Statistic</caption> <thead> <tr> <th>Sequence of Tests after CTS Included in Model</th> <th>ROR Contribution</th> <th>RS Contribution</th> <th>Total Change</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ROR->RS</td> <td>24.0</td> <td>0.2</td> <td>24.2</td> </tr> <tr> <td>RS->ROR</td> <td>16.2</td> <td>8.0</td> <td>24.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die obigen Abbildungen zeigen die Informationen, die über den CTS-Wert hinaus erbracht werden, wenn die beiden prognostischen Tests nacheinander hinzugefügt werden. Nach jeder Hinzufügung wird die zusätzliche Information anhand der statistischen Änderung von χ^2 gemessen. Wenn der ROR-Score beispielsweise nach Einschluss des CTS-Werts (alle Patientinnendaten) als erstes hinzugefügt wurde, lag die statistische Änderung von χ^2 bei 27,4. Das Hinzufügen des RS-Werts ergab, wenn CTS und ROR bereits im Modell waren, eine Änderung in der χ^2-Statistik von 2,5, was nicht signifikant ist (kritischer Wert für den χ^2-Test mit 1 Freiheitsgrad ist 3,84); d. h. sobald sowohl CTS als auch ROR im Modell sind, trägt RS keine weiteren signifikanten Informationen bei. Wurde RS jedoch als erster Test hinzugefügt, waren immer noch Informationen in der ROR-Score enthalten, die nicht in der Kombination CTS und RS enthalten waren. Beide</p>	Sequence of Tests after CTS Included in Model	ROR Contribution	RS Contribution	Total Change	ROR->RS	24.0	0.2	24.2	RS->ROR	16.2	8.0	24.2	
Sequence of Tests after CTS Included in Model	ROR Contribution	RS Contribution	Total Change											
ROR->RS	24.0	0.2	24.2											
RS->ROR	16.2	8.0	24.2											

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Tests zeigen prognostische Signifikanz, wenn sie zum CTS nodal-positiver Patientinnen hinzugefügt werden, jedoch zeigt keiner der beiden Tests Signifikanz, wenn er als zweiter Test hinzugefügt wird. Der Grund dafür könnte die kleinere Probengröße sein. Bei der nodal-negativen, HER2-negativen Patientenuntergruppe fügt RS keine signifikanten prognostischen Informationen zum CTS + ROR hinzu. Andererseits fügt der ROR signifikante prognostische Informationen zum CTS + RS hinzu.</p> <p>8.2 Prosigna® ROR versus Oncotype RS : Outcomes der Risikogruppen:</p> <p>Um zu vergleichen, wie die beiden Tests Patienten nach Risiko getrennt hatten, wurden in der TransATAC-Population Risikogruppen basierend auf den Schätzungen der einzelnen Tests für das Risiko eines Fernrezidivs nach 10 Jahren definiert.</p> <p>Es wurden für jeden Test basierend auf der TransATAC-Studie Risiko-Score-Schwellenwerte auf Grundlage der Outcomes ausgewählt, um Risikogruppen zu definieren, die Patientinnen mit dem gleichen geschätzten Risiko umfassen. Dieses Verfahren ließ einen unverzerrten Vergleich des geschätzten Risikos der einzelnen Patientinnen in der Studie zu.</p> <p>Für jeden Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Die Gruppe mit niedrigem Risiko wurde prospektiv definiert als Patientinnen mit einem geschätzten Rezidivrisiko von weniger als 10%. - Die Gruppe mit einem erhöhten Risiko wurde prospektiv definiert als Patientinnen mit einem geschätzten Rezidivrisiko zwischen 10% und 20%. - Die Gruppe mit hohem Risiko wurde prospektiv definiert als Patientinnen mit einem geschätzten Rezidivrisiko von mehr als 20%. In der folgenden Abbildung werden die durch die Tests jeweils definierten Risikogruppen nach Größe und Outcome zusammengefasst. <p>Für jede Risikogruppe wurden Kaplan-Meier-Plots generiert.</p> <p>Die folgende Abbildung stellt das Ergebnis dar, dass Prosigna® 21 % weniger Patientinnen der Gruppe mit dem erhöhten Risiko zugewiesen hat als Oncotype Dx® (192 Patientinnen im Vergleich zu 243 Patientinnen). Darüber hinaus wies Prosigna® mehr Patientinnen der Hochrisikogruppe zu als Oncotype Dx®; die Risikogruppen mit geringem</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>und hohem Risiko, die durch die einzelnen Tests definiert worden waren, weisen jedoch ähnliche Ergebnisse auf, wie anhand der sich überlappenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt ist. Diese Beobachtung führte zur Schlussfolgerung der unabhängigen Prüfer der TransATAC-Studie, dass Prosigna® weniger Patientinnen der Gruppe mit dem erhöhten Risiko zuwies als der Oncotype Dx® RS, wobei die Gruppen mit dem geringen und dem hohen Risiko gleich oder stärker getrennt waren.</p> <p>Abbildung 5. Der ROR-Score von Prosigna® bestimmte wesentlich mehr Patientinnen mit hohem Risiko und weniger mit erhöhtem Risiko als der RS-Score von Oncotype Dx bei nodal-negativen Patientinnen.</p> <p><i>(siehe S. 47 Original-Dokument)</i></p> <p><i>Zusammenfassung der klinischen Trans-ATAC-Studie bezüglich des Vergleichs zwischen Prosigna® ROR und Oncotype RS</i></p> <p>Verglichen mit dem prognostischen Indikator RS (Oncotype Dx 21-Gene Recurrence Score von Genomic Health) erzielte der ROR-Score bei allen Patientinnen und in klinisch relevanten Subgruppenzusätzliche prognostische Informationen über den RS-Wert hinaus, verdoppelte die Anzahl jener Patientinnen, die der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden und verringerte die Anzahl der Patientinnen der Gruppe mit erhöhtem Risiko wesentlich, ohne dabei die Unterschiede der Ergebnisse zwischen den Gruppen mit geringem und hohem Risiko zu verringern.</p> <p>8.3 Prosigna®, ein Test der neuen Generation, sprengt die Grenzen der vorhandenen Genprofiling-Tests der ersten Generation</p> <p>Die aktuell erhältlichen Genprofiling-Tests der ersten Generation wie Oncotype DX können zwar klinisch relevante Informationen liefern, doch der Nutzen solcher Information wird durch mehrere Faktoren begrenzt. Oncotype DX® weist 39% der Patientinnen der Gruppe mit einem erhöhten Risiko zu, in der die Therapieentscheidungen weniger unklar sind (Josh John Carlson, J.A.R.U.o.W., J Clin Oncol 30, 2012; 2012 ASCO Annual Meeting).</p> <p>Neben dem Problem der klinischen Interpretation und Brauchbarkeit dieser aktuell verfügbaren Methoden gibt es praktische und logistische Grenzen für ihre Anwendung in</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>der klinischen Praxis. So müssen zum Beispiel Tumor-Gewebeproben zur Durchführung des MammaPrint®-Tests an ein zentrales Labor mit Sitz in den Niederlanden und bei Oncotype DX® in die USA verschickt werden (Espinosa, E., et al., Cancer Metastasis Rev, 2012; Goldhirsch, A., et al., Ann Oncol, 2013). Unter Umständen wird dieses Verfahren außerdem noch durch gesetzliche Vorschriften für die Verpackung und Versendung von humanen Krebsgewebeproben erschwert, insbesondere für Ärzte und Patientinnen, die nicht in dem jeweiligen Land leben.</p> <p>Die Verantwortung für Gewebeproben liegt normalerweise beim Pathologen, und zwar ab deren Eingang im Labor bis zur abschließenden Diagnose, d.h. ein Pathologe hat möglicherweise Bedenken, Gewebeproben aus seinem Labor an Einrichtungen im Ausland zu verschicken (Espinosa, E., et al., Cancer Metastasis Rev, 2012; Goldhirsch, A., et al., Ann Oncol, 2013). Hinzu kommt, dass diese Methoden zumindest eine geringe Menge repräsentatives Gewebe benötigen, da sie mit Hochdurchsatztechniken arbeiten. Kleine Tumoren sind möglicherweise jedoch nicht groß genug für das Genprofiling, da der Pathologe einen Teil des Tumors für die Prüfung der Größe und der Läsionsränder zurückbehalten muss (Goldhirsch, A., et al., Ann Oncol, 2013). Der Prosigna®-Test benötigt für eine reproduzierbare und präzise Durchführung lediglich 125ng RNA (Prosigna®-Packungsbeilage), sodass selbst sehr kleine Brustkrebstumoren im frühen Stadium untersucht werden können.</p> <p>Außerdem müssen bei den Genexpressionstests der ersten Generation die Gewebeproben an die zentralen Labors geschickt werden und es dauert bis zu 14 Tage, ehe die Ergebnisse vorliegen. Dieses Verfahren ist mühsam und führt unter Umständen dazu, dass entscheidende Informationen, die der Arzt für eine dringende Therapieentscheidung benötigt, erst mit großer Verzögerung eintreffen. Die in der Antwort auf Frage 7 aufgeführten Validierungsstudien zu Prosigna® haben nachgewiesen, dass mit diesem Verfahren reproduzierbare und präzise Genexpressionstests in dezentralen Zentren mit einer Durchlaufzeit von lediglich 3 Tagen durchgeführt werden können.</p> <p>Aus klinischer Sicht weist die aktuelle Evidenzlage auf die Notwendigkeit, eine zuverlässigere Methode zu entwickeln, die prognostische Informationen durch intrinsische Subtypisierung liefert, Risikogruppen besser unterscheidet und dem Arzt Orientierung bietet, um nur solchen Frauen eine Chemotherapie zu empfehlen, die einen Nutzen daraus ziehen können (Paik, S., et al., N Engl J Med, 2004; Goldstein, L.J., et al., J Clin Oncol,</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>2008; Paik, S., et al., J Clin Oncol, 2006; Albain K, et al., <i>San Antonio Breast Cancer Symposium 2007</i>: San Antonio).</p> <p>Die klinischen Validierungsstudien zu Prosigna® haben Folgendes nachgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Prosigna®-ROR erbrachte bei allen Patientinnen und in allen vordefinierten klinisch relevanten Subgruppen signifikant mehr prognostische Informationen, die über die klinischen Standardkovarianten (CTS) hinausreichen. - Der Prosigna®-ROR ordnet nachweislich die Patientinnen 3 Risikogruppen zu, die für die nodal negativen Patientinnen statistisch signifikant unterschiedliche Outcomes aufweisen. - Die von Prosigna® bestimmten intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B wiesen unabhängig vom nodalen Status nachweislich signifikant unterschiedliche DRFS und RFS auf. <p>Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Prosigna® die einzige verfügbare Methode ist, die ein Rezidivrisiko vorhersagen und Informationen zu intrinsischen Subtypen von Brustkrebs liefern kann, bei denen es sich um umsetzbare prognostische Informationen handelt, die Einfluss auf die Therapieentscheidung haben können.</p> <p>Der Vergleich mit Oncotype zeigte, dass Prosigna® durch die genaue Differenzierung, welchen Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erspart werden kann und welche Patientinnen neben der endokrinen Therapie über fünf Jahre eine zusätzliche systemische Intervention benötigen, sowie durch eine bessere Unterscheidung und Zuordnung der Patientinnen zu den verschiedenen Risikogruppen zusätzlichen klinischen Nutzen bietet:</p> <p>Wenn eine Patientin durch Prosigna® einem niedrigen Risiko zugeordnet wird, hat sie eine so ausgezeichnete Prognose, dass die potenziellen Vorteile der adjuvanten Chemotherapie die Risiken der Nebenwirkungen nicht aufwiegen. Diese Gruppe von Patientinnen muss sich keiner Chemotherapie unterziehen, wodurch die möglichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen vermieden werden. Diese Entscheidung wirkt sich außerdem auf die Lebensqualität der Patientin aus und spart möglicherweise wertvolle</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	medizinische Ressourcen. Wird eine Patientin durch Prosigna® einem hohen Risiko zugeordnet, wiegen die potenziellen Vorteile einer zusätzlichen systemischen Therapie wahrscheinlich die Risiken der Nebenwirkungen auf.	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben.	
Roche Pharma AG	Keine Angaben.	
Sividon Diagnostics GmbH	<p>In der ATAC-Studie mit Patientinnen mit ER+ Mammakarzinom, die endokrin behandelt wurden, wurden aus Tabelle 1 Oncotype DX, PAM50, Breast Cancer Index (BCI) und IHC4 vergleichend untersucht. In der vergleichenden Analyse fand sich, dass PAM50 aber nicht Oncotype DX im Vergleich zum IHC4 prognostische Zusatzinformation liefert [34,35]. Für die Spätmetastase waren nur PAM50 und BCI prognostisch [19,36].</p> <p>Einen Vergleich zwischen EndoPredict und PAM50 gibt es in der spanischen GEICAM/9906-Studie und der österreichischen ABCSG8-Studie. In der GEICAM/9906-Studie zeigte der EndoPredict eine Überlegenheit gegenüber PAM50 (c-Indices: 0,693 [EndoPredict, EPclin] vs. 0.644 [PAM50, ROR-PT]; EndoPredict (EPclin) fügte PAM50 (ROR-PT) signifikante prognostische Zusatzinformation hinzu, während PAM50 keine zusätzliche Information zu EndoPredict lieferte)[37]. In der ABCSG8-Studie wurden beide Tests ebenfalls in den gleichen Proben gemessen. Einem direkten statistischen Vergleich der Leistungsfähigkeit zwischen EndoPredict und PAM50 stimmte die Firma Nanostring, der Hersteller des PAM50-Tests, leider nicht zu. Dennoch ist ein Vergleich der publizierten Leistungsdaten möglich. So zeigte sich auch in dieser Studie eine Überlegenheit des EndoPredict: Das 10-Jahres-Metastasen-freie Überleben in der Niedrigrisikogruppe war mit 96% (EndoPredict) und 96,7% (PAM50) vergleichbar, wobei die Größe der Niedrigrisikogruppe mit 65% beim EndoPredict fast doppelt so groß wie beim PAM50 war (34%) [16,38]. Somit besitzt der EndoPredict in dieser Studie eine größere diagnostische Spezifität. Beide Tests konnten in der ABCSG8 die späte Metastase vorhersagen [17,20]. Die Überlegenheit des EndoPredict ist dadurch zu erklären,</p>	

Frage 8: Wie beurteilen Sie die Ergebnisse von Studien, die Empfehlungen aufgrund verschiedener Tests oder anderer Vorgehensweisen (siehe Frage 4) vergleichend untersucht haben.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>dass EndoPredict sowohl für nodal negative als auch nodal positive Karzinome optimiert wurde und dass der Risikoscore von EndoPredict neben der biologische Information durch die Genexpression auch prognostische Information durch Tumorgroße und Nodalstatus beinhaltet (PAM50 nur Genexpression und Tumorgroße).</p> <p>Darüber hinaus gibt es noch ein kleine analytische Vergleichsstudie zwischen EndoPredict und Oncotype DX, bei der jedoch keine Überlebensdaten vorliegen [39]. Die Konkordanz der Risikoklassifikation beider Tests (low vs. high risk bei Endopredict und low vs. intermediate/high risk bei Oncotype DX) war 65%. Der hohe Anteil an diskrepanten Ergebnissen ist dadurch zu erklären, dass der EndoPredict im Gegensatz zu Oncotype DX speziell für ER+, HER2 negative sowie für nodal negative und nodal positive Mammakarzinome trainiert und optimiert wurde und dass EndoPredict nicht nur die frühe sondern auch die späte Metastase vorhersagen kann (siehe auch Frage 5).</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Solche Studien gibt es bislang nicht. Die MINDACT ist die einzige prospektive Studie, die die Indikationsstellung auf der Basis der Mammaprint Signatur mit der klassischen Indikationsstellung vergleicht. Die Ergebnisse werden für 2015 erwartet.</p> <p>Der Vergleich der verschiedenen Tests an Material aus prospektiv randomisierten Studien ergibt Korrelationskoeffizienten $<0,8$, so dass bei Bestimmung mehrerer Tests mit heterogenen Ergebnissen zu rechnen ist. Der jeweilige Test sollte klinisch daher nur nach vorheriger Aufklärung der Patientin und nur bei Tumoren, für die der Test validiert ist angewendet werden. Die zukünftige Anwendung der Tests sollte sich streng an den Ergebnissen der jetzt laufenden Phase 3 Studien orientieren, da die Tests sich nicht gegenseitig ersetzen.</p> <p>An dieser Stelle könnte jedoch zusammengefasst werden, dass in den laufenden prospektiven Studien, der Einsatz der Gen-Signaturen bei Patientinnen die anhand der klassischen Risiko-Faktoren als Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie gelten, mit einer Chemotherapieersparnis von zirka 20-30% einhergeht.</p> <p>Die Daten der prospektiven planB Studie in Deutschland zeigen eine Chemotherapieersparnis von 18% bei klinisch Hochrisiko-Patientinnen, durch den Einsatz von Oncotype DX mit einem sehr konservativen cut-off von RS 11 für niedriges genomisches Risiko.</p> <p>Im Rahmen der laufenden ADAPT Studie wird durch die Kombination der genomischen Signatur mit dem individuellen Ansprechen auf eine kurze Phase der Antihormontherapie eine Chemotherapieersparnis bei 2/3 aller Patientinnen erreicht (Daten Zwischenauswertung [5, 6])</p>	

Frage 9: Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?

Frage 9:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Dafür, dass eine Kombination der in Tabelle 1 genannten Tests zur Stellung der Indikation für Chemotherapie sinnvoll sein könnte, gibt es unseres Wissen keine Evidenz. Es ist bekannt, dass die Ergebnisse verschiedener Test teilweise nicht perfekt korrelieren³⁵. Dies wird mitunter als Schwachpunkt der Marker angesehen. Diese Kritik reflektiert jedoch ein limitiertes Verständnis der Marker und des Ziels, das mit ihrem Einsatz verfolgt wird: Der Negative Prädiktive Wert (NPV) der Tests ist sehr hoch; bei den leistungsfähigsten der in Tabelle 1 genannten Biomarkertests beträgt er über 95% (siehe Tabellen zu Frage 7). Eine Untertherapie der Patientinnen durch falsch negative Ergebnisse der Genexpressionstests ist also selten. Der Positive Prädiktive Wert (PPV) der besten Tests beträgt jedoch lediglich ca. 25%³⁶. Das erscheint wenig, bedeutet aber, dass die Summe aus PPV und NPV für einige der Genexpressionstests deutlich größer ist als die Summe der beiden Werte bei der Stratifizierung nach konventionellen Leitlinien, z.B. entsprechend der S3 Leitlinie der AWMF³⁶. Trotzdem bedeutet es, dass die Mehrzahl selbst der mit den leistungsfähigsten Biomarkertests als Hoch-Risiko klassifizierten Patientinnen auch ohne Chemotherapie nicht metastasiert. Die Konsequenz ist, dass verschiedene Biomarkertest Patientinnen ohne erhöhtes Metastaserisiko zwischen der Hoch- und Niedrig-Risikogruppe permutieren können, ohne dass dies die Zweifel an der Leistungsfähigkeit der Biomarkertests substantiieren würde. Diese Überlegung bedeutet auch, dass ein kombinierter Einsatz der Tests es ermöglichen würde, die Chemotherapie-Indikation noch weiter zu reduzieren als ein einzelner Biomarkertest dies vermag. Die Voraussetzung dafür wäre, das kombinierte Testergebnis nur dann als positiv zu werten, wenn jeder einzelne Biomarkertest positiv ist. Umgekehrt würde dies jedoch bedeuten, dass Patientinnen eine Chemotherapie vorenthalten würde, obwohl einzelne Biomarker ein Hoch-Risiko Ergebnis ergeben haben. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es unklar, welche Auswirkung diese Strategie auf eine mögliche Untertherapie der Patientinnen hätte. Ein kombinierter Einsatz der Biomarkertests ist daher nach unserer Überzeugung zum jetzigen Zeitpunkt kontraindiziert.</p>	
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	<p>Generell sollten aus unserer Sicht die in Tabelle 1 angeführten Tests nicht parallel eingesetzt werden, da bei einem divergierenden Ergebnis die Unsicherheit bzgl. der Therapieentscheidung steigt und es keine Studien zur kombinierten Verwendung von Tests gibt. Einige der gelisteten Tests können die Tumore einer molekularen Subgruppe zu-</p>	

Frage 9: Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?

Institution	Antwort	Anmerkungen
Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	ordnen (BluePrint, TargetPrint, PAM50). Bisher wird diese Art der molekularen Typisierung von keiner nationalen / internationalen Leitlinie empfohlen, der Goldstandard und die einzige prospektiv validierte Bestimmung ist hier die immunhistologische Bestimmung von ER, PR und HER2. Als erster Schritt sollte daher mittels konventioneller Immunhistochemie der Rezeptorstatus bestimmt werden. Anschließend kann in der ER+/HER2- Subgruppe ein Genexpressionstest zur Risikoeinschätzung eingesetzt werden.	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	s. Antwort zu Frage 7 Hierzu ist zu betonen, dass von der Verwendung zweier oder mehrerer Testsysteme in Rahmen einer singulären Indikationsstellung aufgrund der fehlenden Aussage zur Überlegenheit eines Testsystems abzuraten ist.	
Genomic Health Deutschland GmbH,	Die kombinierte Verwendung von jeglichen in Tabelle 1 aufgeführten Tests ist uns nicht bekannt. In der ADAPT Studie der WSG werden in einem mehrstufigen diagnostischen Verfahren Konzepte der optimierten Diagnostik unter Nutzung des Oncotype DX Tests in seiner validierten Form, und dem Abfall des Prognosefaktors Ki-67 unter neoadjuvanter antihormoneller Therapie, verknüpft. Die Auswertung der Pilotphase der Studie ergab vielversprechende Ergebnisse (Ref. 65, Gluz 2013), es liegen aber noch keine Daten zum patientenrelevanten Nutzen der Strategien vor, da die erhebliche Verringerung der eingesetzten Chemotherapien verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität der Patientinnen noch mit den Daten für das Fernrezidiv-freie Überleben korreliert werden müssen.	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Ein Genprofileing sollte nur erfolgen, wenn die Antwort aus den klassischen Parametern nicht zu beantworten ist.	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Nein sind mir nicht bekannt. Seitens Experten der AGO wird dieses „Test-hopping“ nicht empfohlen, weil unterschiedliche Gen-Motive untersucht werden und damit die Aussagen nicht vergleichbar machen.	

Frage 9: Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?

Institution	Antwort	Anmerkungen
Mamma <i>Mia!</i> Das Brust- krebsmagazin	Keine Angaben.	
Myriad GmbH	Nein sind mir nicht bekannt. Seitens Experten der AGO wird dieses „Test-hopping“ nicht empfohlen, weil unterschiedliche Gen-Motive untersucht werden und damit die Aussagen nicht vergleichbar machen.	
NanoString Technologies GmbH,	<p>Nach der aktuellen Evidenzlage wird der kombinierte Einsatz von zwei oder mehreren der in Tabelle 1 genannten Tests wegen des unklaren klinischen Nutzens der kombinierten Anwendung nicht empfohlen.</p> <p>Für mehrere der in Tabelle 1 aufgeführten Genexpressionstests gibt es Veröffentlichungen, in denen nachgewiesen wird, dass sie prognostische Informationen liefern, die über die standardmäßigen klinischen Variablen hinausgehen. Welche Wirkung diese prognostischen Informationen im Hinblick auf den Einsatz adjuvanter Chemotherapie haben, ist jedoch weiterhin unklar. Aktuell werden Studien, wie TAILORx und MINDACT durchgeführt, die den Nutzen dieser Tests als Entscheidungshilfe für den Einsatz von Chemotherapie untersuchen. Bisher liegen jedoch keine Nachweise aus Tests oder Studien vor, die als Richtschnur für den Einsatz von bestimmten Chemotherapieregimes gelten könnten.</p> <p>Die Trans ATAC-Studie (DOWSETT et al, JCO 2013) führte einen direkten Vergleich zwischen dem Rezidivrisiko ROR-Score) (Prosigna®, NanoString Technologies, Seattle, WA, USA), IHC4 und Oncotype Dx (Genomic Health, Redwood City, CA, USA) anhand derselben RNA durch. Prosigna® lieferte in den ersten 5 Jahren —dem wichtigsten Zeitraum für die Chemotherapie-Indikationsstellung— ähnliche prognostische Informationen wie IHC4 und Oncotype Dx. Jeder Test lieferte in signifikantem Umfang zusätzliche prognostische Informationen über die klinischen Variablen hinaus. Die Studienleiter von TransATAC weisen besonders darauf hin, dass zwischen diesen drei Tests differenziert werden muss, denn Oncotype Dx und IHC4 wurden in einem zentralen Labor durchgeführt, während für Prosigna® der Nachweis erbracht wurde, dass dies ein präziser und reproduzierbarer Test ist, der in jedem qualifizierten Labor in jedem</p>	

Frage 9: Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Zentrum durchgeführt werden kann. (Die Leistungsmerkmale der Analyse sind in der Antwort auf Frage 7 im Einzelnen aufgeführt.)</p> <p>Durch Oncotype DX und Prosigna® wurden ähnliche Anteile von Patientinnen mit niedrigem Risiko (58% der nodal negativen Patientinnen) bestimmt. Allerdings wurden von Prosigna® 21% weniger Patientinnen einem erhöhten Risiko zugeordnet als durch Oncotype Dx, wobei etwa ein Drittel der von Oncotype Dx als erhöht klassifizierten (nodal negativen) Patientinnen von Prosigna® in die hohe Risikogruppe eingestuft wurden. Aufgrund dieser Evidenzlage ist davon auszugehen, dass mit Prosigna® eine bessere Risikoklassifizierung erreicht wird als mit Oncotype Dx.</p> <p>Die prognostische Aussagekraft von Prosigna® war bei nodal negativen/HER2 negativen Patientinnen signifikant höher als bei IHC4. Außerdem lieferte auch der Rezidivrisiko-Score noch zusätzliche prognostische Informationen im Vergleich zu Oncotype Dx, was jedoch umgekehrt nicht der Fall war.</p> <p>Prosigna® konnte außerdem in der ATAC-Studie statistisch signifikante prognostische Informationen zu Spätrezidiven (Jahre 5-10) liefern, wohingegen die Daten von IHC4 und Oncotype DX nicht statistisch signifikant waren (SESTAK et al., JNCI, 2013). Dieses Ergebnis spielt eine wichtige Rolle bei der Erwägung einer verlängerten endokrinen Therapie. Durch die Fähigkeit von Prosigna® zur Vorhersage von Spätrezidiven können möglicherweise Patientinnen mit hormonabhängigem Brustkrebs identifiziert werden, denen in Zukunft eine adjuvante Therapie erspart werden könnte.</p> <p>Als weitere Differenzierung zwischen den in Tabelle 1 genannten Tests ist zu erwähnen, dass nur Prosigna® die Fähigkeit hat, Informationen zum intrinsischen Subtyp zu liefern. Bei der ABCSG-8-Studie (Gnant, Ann Oncol 2014) an einer großen klinischen Studienkohorte (1478 auswertbare Patientinnen) in Österreich lieferte Prosigna® im Vergleich zu klinischen Variablen signifikant mehr prognostische Informationen, insbesondere im Hinblick auf die Subtypen Luminal A und Luminal B. Diese Informationen sind von klinischem Nutzen, denn Patientinnen mit den Subtypen Luminal A und Luminal B weisen unterschiedliche Outcomes auf und benötigen daher möglicherweise unterschiedliche Behandlungsstrategien.</p>	

Frage 9: Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Nach der aktuellen Evidenzlage wird der kombinierte Einsatz von zwei oder mehreren der in Tabelle 1 genannten Tests wegen des unklaren klinischen Nutzens nicht empfohlen.</p> <p>Jeder der hier dargestellten Tests erbrachte eindeutig unterschiedliche Merkmale und Vorteile, wobei alle Tests auf postmenopausale Patientinnen mit HR+, HER2-Brustkrebs im Frühstadium ausgerichtet sind, doch sie würden nicht in Kombination verwendet werden.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben.	
Roche Pharma AG	Der Vergleich von uPA/PAI-1 und Oncotype DX in der Plan B Studie, sowie PAM50 und Oncotype DX zeigten Abweichende Ergebnisse. Auch dann, wenn die Parallelvergleiche auf dem identischen Tumormaterial durchgeführt wurde (Gluz O et al., SABCS 2011; Kelly KM et al., Oncologist 2012).	
Sividon Diagnostics GmbH	Die Anwendung mehrerer der genannten Brustkrebsprognosetests macht medizinisch keinen Sinn [40]. Da die Prognosetests nur dann angewendet werden sollten, wenn die klassischen Risikoparameter keine klare Entscheidung ermöglichen, sollte man in den unklaren Fällen einen Test auswählen, aufgrund dessen Ergebnisses man dann eine Therapieentscheidung fällt. Paralleluntersuchungen führen zu erneuter Unklarheit, falls diskrepante Testergebnisse auftreten. Diskrepante Ergebnisse sind möglich, da die Tests unterschiedlich trainiert wurden und dadurch eine unterschiedliche prognostische Leistungsfähigkeit besitzen (siehe Frage 8; [39]).	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	Jeder der Tests liefert zusätzliche Informationen im Vergleich zu den anderen [7]. Dennoch scheint die Tragweite dieser prognostischen Informationen unklar im Hinblick auf die Indikationsstellung der adjuvanten Chemotherapie zu sein. Der so genannte "Risk of relapse score ROR" (vertrieben unter dem Handelsnamen Prosigna), IHC4, Breast Cancer Index and Oncotype DX, als auch später Breast Cancer Index wurden im Rahmen der Trans-ATAC Studie (n=1017) direkt miteinander verglichen. (n=1017). Der ROR Score konnte ähnliche prognostische Informationen wie Oncotype DX oder IHC4 (von einem Zentrallabor durchgeführt) innerhalb der ersten 5 Jahre, die als besonders	

Frage 9: Sind Ihnen Ansätze im Rahmen der Indikationsstellung bekannt, die zwei oder mehrere der in Tabelle 1 genannten Test in Kombination anwenden? Wie bewerten Sie diese bzw. solche Ansätze?

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>wichtig für die Chemotherapieindikation gelten, liefern. Alle Faktoren haben signifikante zusätzliche prognostischen Informationen über die die klinische Risikoklassifikation hinaus geliefert.</p> <p>Ähnliche Verteilungen der Patientinnen mit geringem Risiko lieferten jeweils Oncotype DX und Prosigna (ca. 58%). Der Prosigna Test konnte aber weniger Patientinnen dem intermediärem Risikoprofil zuordnen als Oncotype DX.</p> <p>Nicht desto trotz, da aufgrund der aktuellen Datenlage von einem prädiktiven Effekt für den Einsatz der adjuvanten Chemotherapie nur für die Oncotype DX Hochrisikogruppe auszugehen wäre, sollte jede Veränderung der Größe der Hochrisikogruppe erst einmal im Rahmen von weiteren Studien untersucht werden, bevor endgültige Konsequenzen gezogen werden können.</p> <p>Die prognostische Aussage von Prosigna war auch größer als für IHC4 bei nodal-negativen/HER2 negativen Subgruppen. Der ROR Score konnte zusätzliche prognostische Informationen im Vergleich zu Oncotype DX liefern, was umgekehrt nicht zutrifft.</p> <p>Prosigna konnte darüber hinaus präzisere prognostische Informationen bezüglich der späten Rezidive (Jahre 5-10, weniger wichtig für die adjuvante Chemotherapie, aber relevant für eine längere Antihormontherapie) liefern, als Oncotype DX.</p> <p>Nichts desto trotz wird die kombinierte Anwendung von zwei oder mehr Tests aus Tabelle 1 nicht empfohlen, da die klinischen Konsequenzen nicht absehbar sind.</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Frage 10:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Die in Tabelle 1 genannten relevanten Biomarkertests sind zur Klärung der klinischen Problematik, wer von den Brustkrebspatientinnen mit ER-positivem und HER2-negativem Tumor auf eine Chemotherapie verzichten kann, relevant. Diese Patientinnen-Subgruppe umfasst ca. 2/3 aller Brustkrebspatientinnen, von denen etwa die Hälfte auf der Basis der konventionellen Risikostratifizierung ohne neue Biomarkertests einer korrekten Tumor Therapie zugeführt werden können. Für andere Hälfte der Subgruppe, die der mittleren Risikogruppe angehört – also für ca. 1/3 aller Brustkrebspatientinnen – ist eine eindeutige Therapieentscheidung nicht möglich. Deswegen wird bei diesen Patienten auch Sicherheitsgründen häufig eine Chemotherapie verabreicht, obwohl diese in vielen Fällen überflüssig ist. Genexpressionstests erlauben es, die Übertherapie um bis zu 40% zu reduzieren und dabei Patientinnen zu identifizieren, die ansonsten fälschlich untertherapiert worden wären. Von daher ist der klinische Einsatz der Genexpressionstests angetan, eine deutliche Steigerung der Lebensqualität der Patientinnen zu erreichen, denen die Tests eine unnötige Therapie erspart. Außerdem erlauben die Tests eine Untertherapie der Patientinnen zu vermeiden, deren hohes Metastaserisiko den Einsatz zytotoxischer Therapie indiziert^{11, 10}. Für diese Patientinnen sollten Genexpressionstests lebensrettend werden.</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Die Genexpressionstests ermöglichen es vielen Patientinnen die Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu ersparen, ohne dadurch den Behandlungserfolg zu mindern.</p> <p>Zahlreiche Decision-Impact Studien zeigen, dass bei ca. 20-40% aller Patientinnen die Therapiestrategie unter Berücksichtigung eines Genexpressionstests angepasst werden kann (Müller et al., PLoS One, 2013; Stemmer et al., Breast Cancer Res Treat., 2013; Eiermann et al., Ann Oncol., 2013)²⁶⁻²⁸, was die allgemeine Akzeptanz dieser Tests unterstreicht. Dabei kann einem großen Anteil der Patientinnen eine unnötige adjuvante Chemotherapie erspart bleiben, ohne dabei das Rezidivrisiko zu erhöhen. Einigen Patientinnen, die mittels klinischer Parameter einer Niedrigrisikogruppe zugeordnet würden, können die Tests aber auch eine potentielle Untertherapie ersparen, sodass der Einsatz einer Chemotherapie einen Überlebensvorteil bringen kann.</p> <p>In der Arbeit von Dubsy et al. konnte gezeigt werden, dass mit dem EndoPredict Test die Niedrigrisikogruppe von 6-15% (Zuordnung mittels klinisch/histopathologischer Pa-</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	rameter) auf 63-66% signifikant vergrößert werden konnte, ohne dass dabei das Rückfallrisiko anstieg (Dubsky et al., Ann Oncol., 2012)7. Bei einem Restrisiko von 4% in der Niedrigrisikogruppe kann auf die zytotoxische Chemotherapie verzichtet werden, weil der zu erwartende Nutzen nicht die Risiken und Nebenwirkungen aufwiegt. Damit können Kosten gesenkt und die Lebensqualität der Patientinnen verbessert werden.	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	Die Testsysteme erlauben die Identifikation von Patientinnen, bei denen aufgrund der o.g. herkömmlichen Stratifikationsmethoden (ohne u. g. Testsysteme) eine Chemotherapie indiziert würde, welche jedoch vor dem Hintergrund einer geringen Rückfallwahrscheinlichkeit nicht von einer Chemotherapie profitieren würden und so unnötige Toxizitäten (akut wie langfristig) in Kauf nehmen müssten. Dieses steht im Gegensatz zum medizinischen „primum-nihil-nocere“-Prinzip	
Genomic Health Deutschland GmbH	Es ist weithin anerkannt, dass die Anwendung der klassischen klinischen und pathologischen Prognosefaktoren (siehe Antworten auf Frage 3 und 4) häufig zu Übertherapie (und vereinzelt auch zu Untertherapie) mit adjuvanter Chemotherapie für Patientinnen mit frühem, ER+ Brustkrebs führt. Der absolute klinische Nutzen für die adjuvante Chemotherapie für nodal negativen Brustkrebs ist mäßig, etwa 4% (92% mit versus 88% ohne adjuvante Chemotherapie bezüglich Fernrezidivfreiem Überleben in der NSABP-20 Studie (Ref. 10, Paik 2006)). Die mit der Chemotherapie verbundenen Toxizitäten und Nebenwirkungen für die Patientinnen können allerdings erheblich sein. Die geeignete Stratifizierung der Patientinnen in die, die einen Nutzen von der adjuvanten Chemotherapie zu erwarten haben, und jene, die eben keinen Nutzen oder nur einen geringen im Vergleich zu möglichen Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie zu erwarten haben, verbleibt eine wichtige klinische Herausforderung. Chemotherapie wird als die Verwendung zytotoxischer Medikamente zwecks Vorbeugung eines Krebsrezidivs bei Patientinnen definiert (Ref. 40, Ward 2013). Chemotherapiepläne, die die Verabreichung von Anthracyclin vorsehen, werden in adjuvanterem Kontext standardgemäß verwendet. Mithilfe von Chemotherapie können zwar die Wahrscheinlichkeit eines Krebsrezidivs verringert und der Tod einiger an Brustkrebs erkrankter Patientinnen verhindert werden, diese Behandlungsmethode geht jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen einher (Ref. 41, EBCTCG 2011). Ein Teil der Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt werden, erfahren kurz- und langfristige unerwünschte Wirkungen, die zusätzliche	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Kosten verursachen und die Lebensqualität reduzieren. Kurzfristige unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit Chemotherapie auftreten, sind normalerweise vorübergehender Natur und reversibel, auch wenn die Dauer der Behandlung von mehreren Monaten bereits einen erheblichen Zeitraum umfasst. Hierzu gehören hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, wunde Mundschleimhaut, Durchfall, Müdigkeit, Haarausfall und vorübergehende Verringerung der Blutkörperchenanzahl. Langfristige Nebenwirkungen wie zum Beispiel Herzschäden und ein Anstieg des Leukämierisikos sind nicht reversibel. Langzeitüberlebende von Brustkrebs haben auch von Gedächtnisverlust und mangelnder Konzentrationsfähigkeit berichtet. Diese geringfügige kognitive Störung, auch als „Chemobrain“ oder „Chemofog“ bekannt, ist in den vergangenen Jahren der Gegenstand vieler Studien gewesen (Ref. 42, Marin 2009). Für dieses Phänomen existieren jedoch nur vage umrissene Definitionen der pathogenetischen Mechanismen und des klinischen Gesamtcharakters. Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass eine begrenzte kognitive Störung ein verhältnismäßig häufiges Ereignis ist, das in vielen Fällen möglicherweise nicht diagnostiziert wird. Evidenz legt nahe, dass diese kognitive Störung eine schädliche Wirkung auf die Lebensqualität und insbesondere auf das Berufsleben der Krebspatientinnen hat (Ref. 43, Argyriou 2011) Die Behandlung von Brustkrebs mit Chemotherapie kann eine schädliche Wirkung auf die Lebensqualität haben. Diese Auswirkung beschränkt sich nicht nur auf die kurze Dauer der Behandlung mit Chemotherapie und die damit assoziierten Nebenwirkungen. Connor-Spady et al. berichteten zum Beispiel, dass im Rahmen einer zweijährigen Studie bei Patientinnen mit einer schlechten Prognose (Brustkrebs im Stadium II-III) eine Hochdosis-Chemotherapie mit einer Verringerung der Lebensqualität assoziiert wurde; ca. 8 Wochen nach der Chemotherapie stieg die Lebensqualität jedoch wieder sprunghaft an und erreichte ihre Ausgangswerte (Ref. 44, Conner- Spady 2005). Die Autoren berichteten jedoch, dass, obwohl die Ausgangswerte der Lebensqualität schnell wieder erreicht zu sein schienen, ein erheblicher Teil der Patientinnen für einen Zeitraum von 1-2 Jahren nach der Chemotherapie von anhaltenden Problemen berichtete. Zu diesen Problemen gehörten Probleme mit dem sexuellen Interesse, Schlafprobleme, Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und Schmerzen oder ein Gefühl des Unwohlseins. Mithilfe der Chemotherapie kann bei einigen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium ein Rezidiv verhindert werden, jedoch nicht alle Frauen profitieren von dieser Behandlung und viele Frauen bleiben auch ohne Chemotherapie 10 Jahre lang rezidivfrei. Darüber hinaus gibt es</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	eine kleinere Patientinnengruppe mit einer „guten“ Prognose, die trotz kurativer Chirurgie und adjuvanter Therapie dennoch Rezidive entwickeln kann. Dies stellt Klinikärzte bei der Prognoseschätzung und der Findung der am besten geeigneten therapeutischen Entscheidungen für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium vor eine Herausforderung. Es wird geschätzt, dass für ca. die Hälfte aller Patientinnen, für die Genexpressionstestung infrage kommt (siehe Antwort auf Frage 12), auf die adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann (Ref. 54, Dubsy 2012). Dies entspräche 10.000-15.000 Brustkrebspatientinnen. Oncotype DX bietet die Möglichkeit einer individuellen, auf die Patientin zugeschnittenen Behandlungsplanung anhand der Tumorbilogie und der Vorhersage des Nutzens durch Chemotherapie. Auf diese Weise stellt Oncotype DX eine Möglichkeit für eine bessere Entscheidungsfindung hinsichtlich adjuvanter Therapie dar.	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Eine Aussage ist nur bei Endopredict und Onkotype mögl., obwohl die Studien diese Frage noch nicht eindeutig beantworten können.	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Alle verfügbaren Leitlinien lassen eine Grauzone mittleren Risikos offen, in der Patientinnen nicht einheitlich behandelt werden. Dies führt zu starken Diskrepanzen in der Behandlung in unterschiedlichen Zentren und widerspricht einer einheitlicher Qualitätssicherung. Aus großen Metaanalysen ist zudem bekannt, dass nur ein Bruchteil der durch Chemotherapie behandelten Frauen auch von einer solchen profitieren ¹⁵ . Studien im Zusammenhang mit EndoPredict haben gezeigt, dass durch dessen Einsatz die Übertherapie mit zytotoxischen Substanzen deutlich reduziert werden konnte ^{15, 16} , und damit auch die starken Nebenwirkungen der Chemotherapie. Gesundheitsökonomische Studien zeigen des Weiteren, dass diese Steigerung der Lebensqualität zudem mit einer Kostenreduktion einher geht ¹⁷ .	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Wenn keine anderweitigen gesundheitlichen Probleme gegen eine Chemotherapie sprechen, gilt es immer noch zu klären, ob das Weitererkrankungsrisiko der einzelnen Patientin die belastende Therapie rechtfertigt.	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Viele Patientinnen fühlen sich gesund – bis die Therapie beginnt. Eine Chemotherapie bedeutet immer eine Verschlechterung der Lebensqualität, die Teilnahme am „normalen“ öffentlichen Leben ist nie so wie gewohnt möglich. Keine Patientin erlebt eine Chemotherapie ohne physische und psychische Einschränkungen.</p> <p>Wenn anders keine Entscheidung getroffen werden kann, ob es sinnvoll ist, diese Risiken in Kauf zu nehmen, ist es nicht zuletzt aus medizinischer Sicht notwendig, weitere zur Verfügung stehende diagnostische Mittel heranzuziehen. Dies nicht zu tun wäre grob fahrlässig.</p>	
Myriad GmbH Bunsenstrasse 7 82152 Martinsried, Germany	<p>Alle verfügbaren Leitlinien lassen eine Grauzone mittleren Risikos offen, in der Patientinnen nicht einheitlich behandelt werden. Dies führt zu starken Diskrepanzen in der Behandlung in unterschiedlichen Zentren und widerspricht einer einheitlicher Qualitätssicherung. Aus großen Metaanalysen ist zudem bekannt, dass nur ein Bruchteil der durch Chemotherapie behandelten Frauen auch von einer solchen profitieren²⁰. Studien im Zusammenhang mit EndoPredict haben gezeigt, dass durch dessen Einsatz die Übertherapie mit zytotoxischen Substanzen deutlich reduziert werden konnte^{15, 21}, und damit auch die starken Nebenwirkungen der Chemotherapie. Gesundheitsökonomische Studien zeigen des Weiteren, dass diese Steigerung der Lebensqualität zudem mit einer Kostenreduktion einher geht²².</p>	
NanoString Technologies GmbH	<p>Klinischer Nutzen: Entscheidungshilfe, ob adjuvante Chemotherapie angezeigt ist. Der Prosigna® Gensignaturtest liefert eine genaue Bewertung des Fernrezidivrisikos einer Patientin, wenn diese ausschließlich mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt wird. Diese Information hat einen klinischen Nutzen einerseits für die Population mit niedrigem Risiko, bei der der Patientin die mit der adjuvanten systemischen Chemotherapie verbundenen unerwünschten Ereignisse erspart werden können, andererseits auch für die Population mit hohem Risiko, denn hier ist das absolute Rezidivrisiko der Patientin hoch genug, um das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse aufzuwiegen, die bei der adjuvanten Chemotherapie auftreten.</p> <p>Tabelle 1: Vorhergesagtes Rezidivrisiko und therapeutische Interventionen bei 1.047 postmenopausalen Frauen mit nodal negativem, HR+ Brustkrebs im Frühstadium (Gnant M. et al., Ann Oncol . 2014 Feb 1; 25(2):339–45) (siehe S. 52 Original-Dokument)</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p><i>Bei Frauen mit ER positivem Brustkrebs im Frühstadium gilt die Behandlung mit endokriner Therapie über 5 Jahre als Therapiestandard sowohl für nodal negative als auch für nodal positive Patientinnen (NCCN-Leitlinien zu Brustkrebs, 2013). Bei postmenopausalen Frauen führt diese Therapie bei etwa 80% (Fisher B. et al., Lancet, 2004) der Patientinnen mit nodal negativer Erkrankung und bei 60% (Albain KS et al., Lancet, 2009) mit nodal positiver Erkrankung zur Fernrezidivfreiheit nach 10 Jahren. Die Zusatzbehandlung mit adjuvanter zytotoxischer Chemotherapie sorgt nachweislich bei 30-35% (Peto R et al. Lancet 2012) für eine relative Senkung des Rezidivrisikos nach 10 Jahren, verbunden mit einer Senkung des Sterblichkeitsrisikos aufgrund von Brustkrebs. Dennoch ist die Chemotherapie nicht ohne Risiko und mit einer Quote von schweren Nebenwirkungen von ca. 1% verbunden (Klang SH et al. Value Health, 2010). Brustkrebs ist eine heterogene Krankheit und deshalb ziehen unterschiedliche Patientinnen auch einen unterschiedlichen absoluten Nutzen aus der adjuvanten Chemotherapie. Insbesondere gilt es als anerkannt, dass bei Patientinnen mit einem niedrigen absoluten Fernrezidivrisiko (lt. Definition <10% in 10 Jahren) der zusätzliche Nutzen aus der adjuvanten Chemotherapie das Risiko der Therapie nicht rechtfertigt (Hayes DF. J Clin Oncol, 2012). Daher besteht ein signifikanter klinischer Nutzen darin, dass Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko identifiziert werden können, da sie die Mehrheit der Patientinnen bilden und ihnen die Exposition einer adjuvanten Chemotherapie mit den entsprechenden Kosten und toxischen Wirkungen erspart werden kann.</i></p> <p>Dieser Ansatz spiegelt sich in aktuellen Leitlinien wider, wie z.B. St. Gallen 2013, ASCO-Leitlinien (Harris L. et al. J Clin Oncol, 2007) und NCCN-Leitlinien [NCCN Guidelines Breast Cancer, 2013], sowie in der aktuellen klinischen Praxis in den USA.</p> <p>Eine gute Beschreibung der Logik dieses Ansatzes findet sich in einem Leitartikel im JCO, der von einem der Mitglieder des NCCN-Komitees verfasst wurde (Hayes DF., J Clin Oncol 2012): "Noch bis vor kurzem hat kein Test zuverlässig zwischen Gruppen von Patientinnen, die entweder keine Chemotherapie benötigen (Prognose) oder nicht darauf ansprechen werden (Vorhersage), unterscheiden können. Diese semantischen Unterscheidungen sind wichtig, denn aus einem der beiden folgenden Gründe könnte eine potenziell wirksame Therapie verweigert werden: 1. Wenn eine Patientin eine so günstige Prognose hat, dass die Therapie, selbst wenn sie anschlägt, die toxischen</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Wirkungen nicht aufwiegt; oder 2. selbst wenn die Prognose der Patientin schlecht ist, ist eine unwirksame Therapie nicht zu rechtfertigen. In jüngster Zeit sind Multi-Genexpressionstests entwickelt worden, die eine starke prognostische Aussagekraft aufweisen.“</p> <p>Die St. Gallen 2013 Leitlinien berücksichtigen außerdem den klinischen Nutzen genetischer Tests für die Vermeidung unnötiger Chemotherapie und beziehen sich dabei auf PAM50: In Tabelle 1 der Veröffentlichung von 2013 heißt es: “Ein Rezidivrisiko (ROR) Score auf Basis von PAM50 hat gezeigt, dass Patientinnen mit niedrigem ROR gar kein oder nur sehr geringes pathologisch vollständiges Ansprechen auf neo-adjuvante Chemotherapie zeigen.”</p> <p>Außerdem wird in den Leitlinien der Wert der Subtypisierung der Patientinnen erwähnt, die Einfluss auf die Therapieentscheidung hat, denn die Expertenkonferenz „vertrat deutlich die Auffassung, dass intrinsische Subtypen (Luminal A, Luminal B, HER-enriched, Basal-like) einen Einfluss darauf haben sollten, ob eine Chemotherapie eingesetzt wird oder nicht, jedoch nicht auf die Wahl der zytotoxischen Medikation.“</p> <p>Wie in dem Kapitel über die technische Leistungsbeschreibung (Antwort auf Frage 7) im Einzelnen dargestellt, erbrachte die formale prospektive retrospektive Analyse von Gewebeproben aus der TransATAC-Studie (1.017 Patientinnen) und der ABCSG8-Studie (1.620 Patientinnen) den Nachweis für die Fähigkeit des Prosigna® Tests zur genauen Identifizierung von Patientinnen der verschiedenen Risikogruppen, zur Verbesserung der Genauigkeit der Prognose allein auf der Grundlage von klinischen Parametern und zum Erkennen von Patientinnen mit dem Luminal A-Subtyp, die insgesamt ein niedriges Rezidivrisiko haben, wenn sie nodal negativ sind. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen konkret, dass Prosigna® einen großen Anteil nodal negativer Patientinnen der Kategorie mit niedrigem Risiko zuweisen kann, bei der das Rezidivrisiko nach 10 Jahren im Durchschnitt bei <4% liegt, wenn sie ausschließlich mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, und das bei einer Konfidenz von >95%, dass dieses Rezidivrisiko geringer als 10% ist. Angesichts der übereinstimmenden Ergebnisse der TransATAC- und ABCSG8-Studie zog auch der Studienleiter der ABCSG8-Studie in der Veröffentlichung in Annals of Oncology 2013 den Schluss, dass diese Ergebnisse die von Simon et al. vorgelegten Kriterien (Simon RM, et al. J Natl Cancer Inst . 2009) für die Evidenzstufe 1 aus prospektiv-retrospektiven Studiendesigns erfüllen.</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Angesichts dieser Ergebnisse stellte der Studienleiter der ABCSG8-Studie (Gnant M et al. Ann Oncol 2014) fest: „Wenn ein Multi-Genexpressionstest—wie für den durch PAM50 definierten ROR gezeigt—konsistent in der Lage ist, in mehreren Studienpopulationen eine Gruppe mit einem niedrigen Risiko mit einem Metastasenrisiko über 10 Jahre von <3,5% zu erkennen, ist es nur recht und billig zu sagen, dass nur eine äußerst geringe Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine zusätzliche Chemotherapie eine auch nur numerische Verbesserung dieses Outcomes erreichen könnte— ganz abgesehen von dem ungünstigen Schaden/Nutzen-Verhältnis im Hinblick auf die Nebenwirkungen der Therapie. Wir zeigen, dass wir selbst bei einigen nodal positiven Brustkrebskrankungen (die heutzutage routinemäßig mit adjuvanter Chemotherapie behandelt werden) in der Lage waren, Patientinnen zu identifizieren, die ein zu vernachlässigendes Metastasenrisiko haben—wenn dies bestätigt wird, könnte (und sollte) es die klinische Praxis verändern.“</p> <p>Die Ergebnisse für die Luminal A-Patientinnen stimmen auch mit der Auffassung eines Opinion Leaders überein, wonach selbst nodal positive Patientinnen behandelt werden sollten. „Tatsächlich ergibt sich aus der gesamten verfügbaren randomisierten Evidenzlage für den biologisch basierten Luminal A-Subtyp kein Signal dafür, dass Chemotherapie einen zusätzlichen Nutzen über den Nutzen hinaus erreicht, der allein durch eine optimale endokrine Therapie erzielt wird.“ (Simon RM, Paik S, Hayes DF., J Natl Cancer Inst . 2009) Somit wird der Prosigna®-Test dem Arzt eine bessere, informierte Entscheidungsfindung darüber ermöglichen, ob eine Patientin mit ER positivem Brustkrebs im Frühstadium mit adjuvanter Chemotherapie behandelt werden soll oder nicht.</p> <p>Klinischer Nutzen: Entscheidungshilfe zur Dauer der endokrinen Therapie</p> <p>Hormonrezeptor-positiver Brustkrebs ist eine chronische Erkrankung. Es ist seit langem bekannt, dass mit der Standardtherapie von 5 Jahren endokriner Therapie eine signifikante Senkung der Zahl der Brustkrebsrezidive und der Sterberate erzielt wird, dass es jedoch weiterhin Patientinnen gibt, die nach Abschluss der Therapie über fünf Jahre Rezidive entwickeln. So hat etwa die Early Breast Cancer Trials Cooperative Group (EBCTCG) nachgewiesen, dass die Hälfte aller Brustkrebsrezidive nach 5 Jahren endokriner Therapie auftritt („Spätrezidive“) und dass nach wie vor ein großer Bedarf an therapeutischen Strategien besteht, mit denen die Spätrezidivrate gesenkt werden kann (EBCTCG, Lancet, 2011). Glücklicherweise wurden inzwischen mehrere bedeutende</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>klinische Studien durchgeführt, die zeigen, dass durch eine Verlängerung der endokrinen Therapie über die 5 Jahre hinaus eine Senkung der Spätrezidivrate erreicht werden kann. Tabelle 2 enthält eine Darstellung des relativen Nutzens durch die verlängerte Therapie mit Aromatasehemmern (MA.17 und ABCSG6a) und die Verlängerung des Tamoxifen-Regimes (ATLAS und aTTom).</p> <p>Tabelle 2: Studien, die den Nutzen einer Verlängerung der endokrinen Therapie nachweisen (siehe S. 54 Original-Dokument)</p> <p>Endokrine Therapien werden zwar relativ gut vertragen, sind aber mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Die ATLAS-Studie hat gezeigt, dass die Population, die 10 Jahre lang Tamoxifen erhielt, nahezu doppelt so häufig Endometriuskarzinome entwickelte wie die Patientinnen mit einer Therapiedauer von 5 Jahren, und die MA.17-Studie wies einen Anstieg der Osteoporoseinzidenz um ca. 50% nach.</p> <p>Es besteht eindeutig eine medizinische Notwendigkeit, Patientinnen mit einem erhöhten Spätrezidivrisiko zu identifizieren, die den größten Nutzen aus einer verlängerten endokrinen Therapie ziehen würden, und auf der anderen Seite ebenfalls Patientinnen zu ermitteln, deren Spätrezidivrisiko so niedrig ist, dass ihnen eine verlängerte endokrine Therapie erspart werden könnte.</p> <p>Der Prosigna® Gensignaturtest liefert eine genaue Bewertung des Spätrezidivrisikos einer Patientin, die fünf Jahre lang ausschließlich mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt wurde. Diese Information bietet einen klinischen Nutzen sowohl für die Population mit einem niedrigen Risiko, da der Patientin die mit einer verlängerten adjuvanten endokrinen Therapie assoziierten unerwünschten Ereignisse erspart blieben, und auch für die Population mit einem hohen Risiko, denn hier ist das Spätrezidivrisiko der Patientin hoch genug, um das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse aufzuwiegen, die bei der verlängerten adjuvanten endokrinen Therapie auftreten.</p> <p>Die Fähigkeit des Prosigna®-Tests zur Bewertung des Spätrezidivrisikos von Patientinnen wurde in der TransATAC-Studie (Sestak I, J Nat Cancer Inst 2013) und der ABCSG8-Studie (Filipits M, et al. Clin Cancer Res 2014) untersucht.</p> <p>Beide Studien ermittelten anhand einer multivariaten Analyse mit Standardvariablen der klinischen und pathologischen Prognostik, dass der Prosigna®-Test zusätzliche Prognose-Informationen in signifikantem Umfang lieferte. Daraus folgerten die Leiter der</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>TransATAC-Studie, dass der ROR-Score möglicherweise „<i>dazu beiträgt, Frauen mit einem hohen Spätrezidivrisiko zu identifizieren, die einen Nutzen aus ... einer verlängerten endokrinen Therapie über 5 Jahre hinaus ziehen könnten.</i>“ Ähnlich äußerten sich die Studienleiter der ABCSG8-Studie, die feststellten, dass angesichts der ausgezeichneten Prognose der durch Prosigna® in die Gruppe mit niedrigem Risiko eingeordneten Population „<i>jeder minimale absolute Zusatznutzen selbst eines hochwirksamen Wirkstoffs bei einer Gruppe mit einem so niedrigen Risiko höchstwahrscheinlich durch Probleme mit der Verträglichkeit und gesundheitsökonomische Aspekte aufgewogen würde.</i>“</p> <p>Die TransATAC-Studie ermöglichte darüber hinaus einen Vergleich hinsichtlich der Fähigkeit zur Vorhersage von Spätrezidiven zwischen Prosigna® und IHC4 (einem immunhistochemischen Test, der Ergebnisse von ICH-Messungen von ER, Pr, Her2 und Ki67 kombiniert) sowie Oncotype Dx. In dieser Studie war der Prosigna® ROR der einzige Score, der zusätzliche Prognose-Informationen in signifikantem Umfang für die Jahre 5-10 nach einer adjuvanten endokrinen Therapie über 5 Jahre liefern konnte. Die Studienleiter stellten fest, dass <i>“der ROR-Score der einzige molekulare Faktor war, der einen vielversprechenden Ansatz zur Vorhersage von Spätrezidiven und zur Unterscheidung von Patientinnen mit niedrigem und hohem Risiko eines späten Fernrezidivs zeigte.”</i> (Sestak, JNCI 2013)</p> <p>In der ABCSG 8-Studie erbrachte eine Kaplan–Meier-Analyse, dass das Spät- und Fernrezidiv-freie Überleben (late DRFS) sich bei allen Patientinnen je nach ROR-basierter Risikogruppe (hohes vs. niedriges Risiko: HR, 6,90; 95% CI, 3,08–15,45; P < 0,001; Abb. 1A) und in der nodal negativen Subgruppe (hohes vs. niedriges Risiko: HR, 4,74; 95% CI, 1,89–11,87; P < 0,001; Abb. 1B) signifikant unterscheidet (Filipits, CCR 2014).</p> <p>PAM50 kann ebenfalls eingesetzt werden, um sämtlichen Patientinnen einen intrinsischen molekularen Subtyp zuzuordnen. Da in der ABCSG-8-Studie alle Patientinnen Hormonrezeptor–positiv waren, fällt der größte Anteil der Studienpopulation unter die Kategorie Luminal A (886, 71%) oder Luminal B (331, 27%). Die Kaplan–Meier-Analyse zeigte signifikante Unterschiede im late DRFS bei allen Patientinnen zwischen den molekularen Subtypen Luminal A/B (Abb. 2A) und in der nodal negativen Subgruppe.</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch zwei prospektiv angelegte retrospektive Studien von randomisierten klinischen Studien nachgewiesen wurde, dass der Prosigna®-Test in der Lage ist, eine Patientenpopulation mit niedrigem Risiko zu bestimmen, der die mit der adjuvanten Chemotherapie und der verlängerten adjuvanten endokrinen Therapie verbundenen unerwünschten Ereignisse gefahrlos erspart werden kann. Darüber hinaus kann der Prosigna®-Test auch eine Patientenpopulation mit einem hohen Risiko bestimmen, für die ein erhöhtes Fernrezidivrisiko besteht und für die daher eine zusätzliche therapeutische Intervention, beispielsweise mit adjuvanter Chemotherapie oder verlängerter adjuvanter endokriner Therapie, in Betracht gezogen werden sollte. Insbesondere besteht eine medizinische Notwendigkeit nach einer genauen Differenzierung von Brustkrebspatientinnen, bei denen noch länger als fünf Jahre nach der Diagnosestellung weiterhin ein hohes Fernrezidivrisiko besteht. Die Fähigkeit von Prosigna® zur Vorhersage von Spätrezidiven ermöglicht eventuell die Identifizierung von Patientinnen mit hormonabhängigem Brustkrebs, denen in Zukunft eine verlängerte adjuvante Therapie erspart werden kann.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben.	
Roche Pharma AG	Keine Angaben.	
Sividon Diagnostics GmbH	<p>Die Entscheidung, welche Therapie der Patientin empfohlen werden sollte, basiert generell auf klinischen Leitlinien oder Experten-Konsensusempfehlungen. Eine Gemeinsamkeit aller Leitlinien ist jedoch, dass sie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, Her2-negativen Brustkrebs keine eindeutige Behandlungsempfehlungen geben. Somit kann in einem Großteil der Fälle mit klassischen Risikofaktoren keine klare Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie gefällt werden (siehe auch Frage 4). In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass Chemotherapie das Überleben signifikant verbessert [3]. Die Verbesserung des Überlebens beträgt bei Patientinnen mit luminalem Tumor jedoch absolut gesehen unter 10%. Dennoch bekommen mehr als zwei Drittel der Patientinnen mit luminalem Mammakarzinom mittleren Risikos eine Chemotherapie</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>[28]. Somit werden in der derzeitigen Praxis geschätzt 20-40% der Patientinnen mit einer Chemotherapie behandelt, die sie aufgrund des geringen Risikos eigentlich nicht benötigten. Dies führt zu unnötigen schwerwiegenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen durch die Chemotherapie bei den Patientinnen, zu Einschränkungen der Lebensqualität und zu Zusatzkosten für das Sozialsystem (Medikamentenkosten, Behandlungskosten, Lohnfortzahlung). Die Einsparung von Chemotherapie durch die Anwendung von Genexpressionstests wurde inzwischen in zahlreichen Studien belegt [28,29,41,42]. Neben der Übertherapie besteht durch die therapeutische Unklarheit aber auch die Gefahr einer Untertherapie [28,41,42], die mit Fernmetastasierung und fatalen Folgen für die Patientin einhergehen kann.</p> <p>Die Anwendung der prognostischen Genexpressionstests erlaubt somit in den unklaren Fällen eine eindeutige Therapieentscheidung und einen gezielteren Einsatz der Chemotherapie mit höherer Therapiesicherheit, die für die betroffene Patientin nicht nur quoad vitam sondern auch psychologisch sehr wichtig ist. Darüber hinaus führt die Verwendung von Genexpressionstests zu einer Vermeidung von unnötigen Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen.</p> <p>Eine sinnvolle Zielgruppe für die Anwendung von prognostischen Genexpressionstests sind somit Patientinnen mit primärem ER+, HER2- Mammakarzinom mit bis zu drei befallenen Lymphknoten, bei denen die klassischen Risikoparameter keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ermöglichen.</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>In Deutschland wäre von einer Überbehandlung durch eine (neo) adjuvante Chemotherapie bei HR+ Mammakarzinom von ca. 10-15000 Fällen pro Jahr auszugehen. Durch eine genauere Bestimmung der Prognose der Patientinnen und dem Einsatz von prädiktiven Markern könnte einem Großteil (20-50%) dieser Patientinnen eine Chemotherapie erspart bleiben.</p> <p>Werden die Tests allein angewandt um die Prognose der Patientin besser oder anders zu bestimmen („low risk implies low benefit“ s. AGO Leitlinie) so könnten in den Studien bei konventionell gestellter Chemotherapieindikation in folgenden Prozentsätzen infolge des Einsatzes einer Gen-Signatur den Patientinnen die Chemotherapie erspart werden:</p> <p>MINDACT (Mammaprint): 22 % PlanB (Oncotype DX):18-48% (studien-spezifischer bzw. kommerzieller cut-off) GEICAM 9906 (PAM50): 32% GEICAM 9906 (Endopredict): 25 %</p>	

Frage 10: Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, therapeutische Alternativen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Versorgung spezifischer Patientengruppen), welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung eines oder mehrerer der in Tabelle 1 genannten Test im Rahmen der Indikationsstellung begründen können.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>ADAPT (aktuell, Kombination aus Oncotype DX und dynamischen Test (Ki-67 nach endokriner Therapie)) mindestens 40%.</p> <p>Für ca. 55000 invasiven Neuerkrankungen pro Jahr (Daten RKI 2013) ergeben sich laut Daten des Westdeutschen Brustzentrums folgende Annahmen (unselektiert, ohne Berücksichtigung weiterer tumorbiologischer Faktoren wie Ki-67 oder Höhe der ER/PR Expression):</p> <p>Zielpopulation für Endopredict: postmenopausal T1-2, N0-1, G1-G2, HR+/HER2- postmenopausal <75 Jahre alt: n=20000, Cht Behandlung zirka 6200 pro Jahr - Zielpopulation für Prosigna: postmenopausal N0-1,</p> <p>N=27000, Cht Behandlung bis zu 10100 pro Jahr - Zielpopulation für Oncotype Dx: premenopausal nodal-negativ, postmenopausal N0-N1</p> <p>N=35000, Cht Behandlung bis zu 20300 pro Jahr</p>	

Frage 11:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	In Deutschland hat außer den in Tabelle 1 genannten Tests nur der uPA/PAI-1 Test eine gewisse Bedeutung. Die klinische Anwendung, die sich aus seinem Einsatz ableiten lässt, ist jedoch weniger gut validiert als für einige der in Tabelle 1 genannten Tests. Außerdem ist der uPA/PAI-1-Test anders als die auf fixiertem Tumorgewebe beruhenden Genexpressionstests wegen analytischer Probleme nur für einen Teil der in Frage kommenden Tumore einsetzbar ¹¹ . Dabei können – auch innerhalb der Patientinnengruppe, deren Tumore einer uPA/PAI-1 Analyse überhaupt analytisch zugänglich sind – deutlich weniger Patientinnen identifiziert werden, die objektiv keine Chemotherapie benötigen. Aus den genannten Gründe erscheint der uPA/PAI-1 Test den Genexpressionstests unterlegen und stellt keine diagnostische Alternative dar.	
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Mit Hilfe der immunhistochemischen Bestimmung kann der Expressionslevel des Proliferationsmarkers Ki-67 relativ kostengünstig in der molekularen Pathologie bestimmt werden. Ki-67 ist ein prognostischer Marker, der für die Risikoabschätzung beim ER+/HER2- Mammakarzinom eingesetzt werden kann. Ein großer Nachteil von Ki-67 ist allerdings die sehr schlechte Reproduzierbarkeit. So wurde in internationalen Studien eine sehr hohe intra-/interobserver Varianz für Ki-67 beschrieben (Varga et al., PLoS One, 2012; Polley et al., J Natl Cancer Inst, 2013) ²⁹⁻³⁰ . Weiterhin konnte für Ki-67 kein geeigneter, reproduzierbarer cut-off etabliert werden, der ER+/HER2- Tumore präzise einer Niedrig- und Hochrisikogruppe zuordnet. Einem großen Teil der Patientinnen, die anhand von Ki67 Bestimmung einer Niedrigrisikogruppe zugeordnet wurden, konnte mit Hilfe des EndoPredict Tests ein relativ hohes Rückfallrisiko nachgewiesen werden (Dubsky et al., Ann Oncol., 2012) ⁷ . Das könnte u.a. daran liegen, dass mit Ki-67 nur die Proliferationsaktivität der Tumorzellen nachgewiesen wird, während andere wichtige prognostischen Motive (z.B. ER-Signaling) mit diesem Marker nicht erfaßt werden können. Urokinase-typ Plasminogen Aktivator / Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (uPA/PAI-1) ist ein weiterer kommerziell erhältlicher prognostischer Test für Brustkrebspatientinnen. Der uPA/PAI-1 Test kann nicht anhand von FFPE Schnitten durchgeführt werden. Die Risikobewertung kann nur an resezierten Tumorgewebe („fresh-frozen“) oder Stanzbiopsien erfolgen (Thomssen et al., J Natl Cancer Inst, 2009) ³¹ . In dem zu untersuchenden Gewebe darf weiterhin kein Biopsie-Stanzkanal und Entzündungen vorhanden sein, da diese Faktoren das Testergebnis entscheidend beeinflussen können (Haas et al., Virchows Arch., 2008) ³² . Vergleichbar zu Ki-67 hat die uPA/PAI-1	

Institution	Antwort	Anmerkungen
	Niedrigrisikogruppe ein relativ hohes Rezidivrisiko (Harbeck et al, Eur J Cancer, 2013) ³³ . Aus unserer Sicht stellen Ki-67 und uPA/PAI-1 keine Alternativen zu den Gen-expressionstests dar.	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	Keine	
Genomic Health Deutschland GmbH,	Keine.	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	keine	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Weit verbreitet ist der uPA/PAI-1 Test, der das Ansprechen auf eine Chemotherapie vorhersagen soll. Hierbei handelt es sich nicht um eine Gensignatur, sondern einen enzymatischen Assay zweier Proteasen. Problematisch ist die logistische Abwicklung, weil der Test nur auf frischem Tumorgewebe durchgeführt werden kann. Damit bedarf es der Sicherstellung einer Lückenlosen Kühlkette vom OP-Tisch bis ins Labor. Des Weiteren haben die Validierungsstudien gezeigt, dass die durch den Test bestimmte Niedrig Risiko-Gruppe in 12,9% Metastasen gebildet haben ¹⁸ . Die Gensignaturen liegen hier deutlich niedriger zwischen 7 % und 4 %. Der uPA/PAI-1 ist zudem nur für die nodal negative Situation validiert ¹⁸ .	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Keine Angaben.	

Institution	Antwort	Anmerkungen
Myriad GmbH	<p>Weit verbreitet ist der uPA/PAI-1 Test, der das Ansprechen auf eine Chemotherapie vorhersagen soll. Hierbei handelt es sich nicht um eine Gensignatur, sondern einen enzymatischen Assay zweier Proteasen. Problematisch ist zum einen die logistische Abwicklung, weil der Test nur auf frischem Tumorgewebe durchgeführt werden kann. Damit bedarf es der Sicherstellung einer Lückenlosen Kühlkette vom OP-Tisch bis ins Labor. Zudem bedarf es für die Analyse relativ viel Tumormaterial was gerade die Analyse kleinerer Tumore, wie Sie häufig nach Mammographie-Screening gehäuft auftreten erschwert. Zum anderen hat sich in den Validierungsstudien gezeigt, dass die durch den Test bestimmte niedrig Risiko Gruppe durch ein MFS von 12,9% charakterisiert ist^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}, was deutlich höher liegt als vergleichsweise für Gensiganturen. uPA/PAI-1 ist zudem nur für die nodal negative Situation validiert^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}.</p>	
NanoString Technologies GmbH	<p>Die tumorassoziierten Proteolysefaktoren uPA (Urokinase-Plasminogen-Aktivator) und sein Inhibitor PAI-1 spielen eine Schlüsselrolle bei der Tumordinvasion und Metastasenbildung. uPA und/oder PAI-1 sind außerdem an der zellulären Signaltransduktion beteiligt und können auf die Zelladhäsion, Zellmigration, Chemotaxis, Anoikis, Zellwachstum und -überleben wirken. Daneben spielen sie auch eine Rolle in physiologischen Prozessen wie der Fibrinolyse und Blutgerinnung, Wundheilung, Schwangerschaft und Gewebeumbau. Die Gewebekonzentration kann mit einem Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) nur an frischem, tiefgefrorenem Primärtumorgewebe durchgeführt werden, d.h. dieses Verfahren ist in keiner Weise mit der Gensignatur vergleichbar. Der Nutzen dieses Tests ist aufgrund der für dessen Durchführung erforderlichen Gewebemenge begrenzt.</p> <p>uPA/PAI-1 ist der einzige Test mit verfügbaren prospektiven, prädiktiven Daten für die adjuvante Chemotherapie (vs. keine Therapie) bei nodal-negativem Mammakarzinom. Die Verwendung von uPA/PAI-1 wird von den AGO Empfehlungen befürwortet. Obwohl eine niedrige uPA/PAI-1-Konzentration ein prädiktiver Faktor für ein niedriges oder erhöhtes genomisches Risiko beim Oncotype Dx-Test war, traf dies umgekehrt jedoch nicht zu (Gluz, SABCs 2011). Etwa 70% der durch uPA/PAI-1 als Hochrisikopatientinnen klassifizierten Frauen wiesen beim genomischen Test mit Oncotype Dx nur ein geringes oder intermediäres Risiko auf.</p>	

Institution	Antwort	Anmerkungen
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben.	
Roche Pharma AG	Keine Angaben.	
Sividon Diagnostics GmbH	Weitere Brustkrebsprognosetests, die eine für die routinemäßige Anwendung ausreichende klinische und analytische Validität besitzen, sind uns nicht bekannt.	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	uPA/PAI1 ist der einzige verfügbare Test mit verfügbaren prospektiven prädiktiven Daten für die adjuvante Chemotherapie (vs. nihil) bei nodal-negativer Erkrankung. Die Anwendung von uPA/PAI-1 wird auch in den AGO Leitlinien empfohlen. Obwohl niedrige uPA/PAI-1 Werte prädiktiv für ein niedriges oder intermediäres genomisches Risiko nach Oncotype DX waren, konnte dies umgekehrt nicht nachgewiesen werden [8]. Ca. 70% der Patientinnen mit hohem Risiko nach uPA/PAI-1, hatten ein niedriges oder intermediäres Risiko nach Oncotype DX.	

Biomarker bei Mammakarzinom

Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der
Ankündigung des Beratungsthemas

Nummer	Stellungnehmer	Beantwortete Fragen
1.	Berufsverband der Frauenärzte e.V	12,13,14,15
2.	Bundesverband Deutscher Pathologen	12,13,14,15
3.	Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V.	
4.	DGGG und DGS	12,13,14,15
5.	Genomic Health	12,13,14,15
6.	HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	12,13,14,15
7.	Herr Prof. Ohlinger, Uniklinik Greifswald Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	12,13,14,15
8.	Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	12,13,14,15
9.	Myriad Genetics	12,13,14,
10.	NanoString Technologies GmbH	12,13,14,15
11.	Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	13,15
12.	Roche Pharma AG	12,14,15
13.	Sividon Diagnostics GmbH	12,13,14,15
14.	Westdeutsche Studiengruppe GmbH	12,13,14,15

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

Literaturhinweise: Siehe separates Literaturverzeichnis bzw. Volltexte

Inhaltsverzeichnis

FRAGE 12:.....	2
FRAGE 13:.....	8
FRAGE 14:.....	17
FRAGE 15.....	33

Frage 12: Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Frage 12:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Von den in Tabelle 1 genannten Tests werden von den in Tabelle 1 durchgeführten Tests nach Kenntnis des Berufsverbands der Frauenärzte ausschließlich der Oncotype DX und der EndoPredict durchgeführt. Zum PAM50 gibt es derzeit eine klinische Beobachtungsstudie der LMU München mit 200 Patienten. Die übrigen Tests sind entweder in Deutschland nicht erhältlich oder zahlenmäßig irrelevant.</p> <p>Zur Anzahl der in Deutschland durchgeführten Oncotype DX und EndoPredict Tests gibt es keine veröffentlichten Zahlen. Bei wissenschaftlichen Kongressen an denen die Tests diskutiert werden, wird jedoch stets deutlich, dass er an nicht wenigen Kliniken, die bei diesen Kongressen vertreten sind, durchgeführt wird. So wurden beim „AGO State of the Art Meeting 2014“ die Teilnehmer gebeten, per Handzeichen aufzuzeigen, wer die Genexpressionstests bereits selber verwendet hat. Von den anwesenden ca. 500 Teilnehmern meldete sich mehr als die Hälfte. Inwieweit die Teilnehmer dieser Kongresse das typische Behandlungsverhalten der Brustzentren in Deutschland reflektieren, ist bisher nicht untersucht worden. Es bestehen jedoch kaum Zweifel, dass sowohl der Oncotype DX wie der EndoPredict in Deutschland an relativ vielen Brustzentren mindestens gelegentlich Verwendung finden.</p> <p>Der Oncotype DX wurde als Teil der PlanB Studie der Westdeutschen Studiengruppe (WSG) an 2448 Patientinnen in Deutschland durchgeführt. Zur Zeit ist er Gegenstand der ADAPT Studie an ca. 3000 Patientinnen. In welchem Umfang der Oncotype DX außerhalb dieser Studien durchgeführt wird, ist unbekannt.</p> <p>Der EndoPredict ist weniger lang im Markt als der Oncotype DX, aber preislich deutlich günstiger als dieser (€ 1800 vs. € 3200). Da die für den EndoPredict veröffentlichten Daten nach Meinung des Berufsverbands der Frauenärzte eine höhere Leistungsfähigkeit nahelegen³⁴ und seine Kosten von einer Reihe gesetzlicher Krankenkassen nach Anfrage im Einzelfall oftmals erstattet wird, schätzt der Berufsverband der Frauenärzte, dass der Oncotype DX und der EndoPredict trotz ihrer unterschiedlich langen Zeit im Markt bei der Routineversorgung von Patientinnen mit Brustkrebs in vergleichbarem Umfang angewendet werden.</p>	
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Für die Marktführer – Oncotype DX und EndoPredict – schätzen wir, dass einige Tausend Tests pro Jahr in Deutschland durchgeführt werden. Genauere Angaben/Datenquellen haben wir hierzu nicht. Nach Herstellerangaben wurde der Oncotype DX Test	

Frage 12: Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	<p>im letzten Jahr bei 60% aller in Frage kommenden Brustkrebspatientinnen in den Vereinigten Staaten eingesetzt.</p> <p>Nach unseren Erfahrungen werden die Genexpressionstests nahezu ausschließlich bei Patientinnen mit ER+/HER2- Mammakarzinom mit mittlerem Risiko (ca. 20% aller Brustkrebsfälle) eingesetzt. In Deutschland werden die Kosten für die Genexpressionstest in der Regel von den privaten Krankenkassen erstattet. Auch einzelne gesetzliche Krankenkassen, z B die Techniker Krankenkasse und die BKK Brandenburg, erstatten den Endopredict Test für ihre Versicherten.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>In Deutschland fallen ca. 20.000 Brustkrebsneuerkrankungen in die klinische Intermediär-Risiko-Gruppe, bei der in etwa einem Drittel der Fälle (d.h. etwa 5.000 - 10.000 Frauen) durch die Verwendung eines Testsystems die Chemotherapie erspart werden könnte.</p> <p>Grundlage für die Berechnung ist die jährliche Brustkrebsinzidenz in Deutschland, die Verteilung der Brustkrebssubtypen / Tumorbologie und der Anteil der Patientinnen in der Intermediärgruppe, der durch die Verwendung eines der Testsysteme eine Chemotherapie erspart werden könnte (im Mittel).</p>	
Genomic Health Deutschland GmbH	<p>Von den in Deutschland neu diagnostizierten 74.500 invasiven Brustkrebspatientinnen pro Jahr (Ref. 66, Krebsdaten 2012) sind 70-80% ER+ und HER2- (Ref. 67, DGHO), von diesen ca. 54% N0, und 24% N1 (1-3 befallene Lymphknoten) (Ref. 68, Carter 1989). Somit lässt sich unter Abschätzung der Patientinnen in dieser Kohorte, für die mittels klassischer Prognosefaktoren eine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann, eine Gruppe von ca. 25.000 Patientinnen jährlich errechnen, für die die Testung mit dem Oncotype DX Brustkrebstest indiziert wäre.</p> <p>Derzeitige Nutzung der Tests in ihrer kommerziellen Form in der klinischen Routine und in Versorgungsstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Oncotype DX Brustkrebstest: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2.942 Tests im Jahr 2013 ○ 4.700-5.000 Tests im Jahr 2014 • Endopredict 	

Frage 12: Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ca. 1.200-1.800 im Jahr 2013 ○ Ca. 2.000-3.000 im Jahr 2014 <p>Zu beachten, dass dieser Test in deutlich weniger Zentren verwendet wird, aber dann bei vielen Patientinnen, in einzelnen sogar bei allen ER+, HER2-, N0-1(1-3) Patientinnen (da der Pathologe das Ergebnis einfach anbietet)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAM 50 <ul style="list-style-type: none"> ○ Ca. 100 im Jahr 2013 o Ca. 400 im Jahr 2014 • Alle anderen geringfügig, Mammaprint vielleicht 50 in beiden Jahren. 	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Aufgrund der Kosten im Moment nicht möglich. Im Rahmen der Studien im Einsatz, ADAPT Studie, Plan-B Studie	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Bei 75.100 Brustkrebsneuerkrankungen (Quelle ZfkD) gehen Experten davon, dass die Testung nur bei 20% der Neuerkrankten (n=15,200) indiziert ist.	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Das vermag ich nicht zu beurteilen. Mir ist bekannt, dass der Oncotype DX an manchen Kliniken vor allem im Rahmen von Studien eingesetzt wird. Andere Kliniken bieten ihren Patientinnen den EndoPredict an. Privat Versicherte scheinen öfter von der modernen Diagnostik zu profitieren, da die Kostenübernahme bei gesetzlich Versicherten nicht geklärt ist.	
Myriad GmbH	Bei 75100 Brustkrebsneuerkrankungen (Quelle ZfkD) und der Tatsache, dass in 80% der Fälle nach S3 Leitlinie ein mittleres Risiko besteht , können bei 60080 Patientinnen im Jahr eine Testung indiziert sein. In der aktuellen klinischen Routine zeigt sich, dass die Testung deutlich seltener indiziert ist und in der Regel nur bei 20% der Neuerkrankten zum Einsatz kommt (n=15200). Im Falle des EndoPredict wurde im Jahr 2013 ca. 1000 Testungen in Deutschland durchgeführt.	

Frage 12: Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
NanoString Technologies GmbH	<p>Die Verbreitung der in der Tabelle 1 genannten Testverfahren ist eng mit dem Zeitpunkt der Testentwicklung, Markteinführung und der Aufnahme in die jeweiligen Gesundheitssysteme verbunden. Da der Test (Prosigna®) den Medizinern in Deutschland und Europa erst seit kurzer Zeit zur Verfügung steht, wird er gegenwärtig noch nicht regelmäßig oder routinemäßig angewendet. Laut einer kürzlich durchgeführten Umfrage wird Prosigna® von weniger als 1% der an der Umfrage beteiligten Onkologen eingesetzt. (Aapro M et al., 2014)</p> <p>Dabei ist wichtig zu erwähnen, dass diese Umfrage von August 2013 bis Januar 2014 durchgeführt wurde, d.h. noch vor der Freigabe von Prosigna® durch die US-Zulassungsbehörde FDA (13. September 2013) und ebenfalls vor bzw. gerade zu Beginn der Einführung von Prosigna® in Europa. Als ein weiteres Beispiel ist die Deutsche Decision Impact Studie zu Prosigna® zu nennen, die in Deutschland erst im Januar 2014 mit der Rekrutierung von Studienteilnehmern begann. Daher muss der Anteil von 1%, den Prosigna® aktuell erreicht, vor dem Hintergrund des Zeitpunkts der Durchführung der Umfrage und der Einführung von Prosigna® in Deutschland gesehen werden.</p> <p>Bei der Umfrage wurde Oncotype Dx als am häufigsten eingesetzter Genomtest genannt. Kürzlich veröffentlichte Analysen von Daten aus prospektiv-retrospektiven klinischen Validierungsstudien mit identischen Tumor-RNA-Proben haben gezeigt, dass die durch Prosigna® ermittelten prognostischen Informationen zu Rezidivrisiko-Score (ROR) und Risikokategorie, geschätzt auf der Grundlage von Vergleichen von Wahrscheinlichkeitsquotienten, den Ergebnissen der aktuell angewendeten Technologien wie Oncotype DX überlegen sind (Dowsett M, et al. J Clin Oncol 2013). Wir können also für Prosigna® künftig eine ähnlich hohe, wenn nicht sogar höhere, Akzeptanz unter den Medizinern annehmen.</p> <p>Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die intrinsische Subtypisierung bei Onkologen weitgehend als wichtiger Faktor für die Therapieentscheidung anerkannt ist (St. Gallen-Leitlinien 2013 und ESMO-Leitlinien 2013); und der Prosigna®-Patientenbericht liefert darüber hinaus noch eine Bewertung des molekularen intrinsischen Subtyps des Tumors der jeweiligen Patientin, was ebenfalls ein nützlicher Faktor ist, um die optimale Entscheidung hinsichtlich der einzusetzenden Chemotherapeutika zu treffen (Cheang M, et al. Clin Cancer Res 2012). Wir erwarten, dass der Nutzen, den die Kenntnis des</p>	

Frage 12: Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	intrinsischen Subtyps der jeweiligen Patientin bringt, zu einer verstärkten Akzeptanz von Prosigna® auf Seiten der behandelnden Ärzte führen wird.	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V.	Keine Angaben	
Roche Pharma AG	<p>Die in Europa durchgeführte MAGIC Umfrage beschreibt die Verbreitung von multi-genen Tests und zeigt zum Anderen Gründe auf, warum diese Tests nicht allgemeine Anwendung in der klinischen Routine finden. Folgende multi-gene Tests finden europaweit Anwendung: Prosigna™ bei 1% der Befragten, FEMTELLE® bei 2%, EndoPredict® bei 5%, MammaPrint® bei 15%, Oncotype DX® Breast Cancer Assay bei 39% und andere bei 5%. Im Gegensatz dazu wird aus folgenden Gründen auf die Verwendung von multi-genen Tests verzichtet: schlechte Verfügbarkeit, Kosten, mangelnde Erstattung, nicht in relevanten Therapierichtlinien verankert, mangelnde wissenschaftliche Datenlage</p> <p>Aapro M.S. et al., Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_1): i5-i7. 10.1093 http://www.esmo.org/Conferences/IMPAKT-2014-Breast-Cancer/News/Adoption-of-Multi-gene-Assays-in-Hormone-Receptor-Positive-HER2-Negative-Breast-Cancer?hit=mail-imp</p>	
Sividon Diagnostics GmbH	Als Hersteller von EndoPredict kann nur eine Aussage über diesen Test gemacht werden. Seit Einführung von EndoPredict im Jahre 2011 wurden Reagenzien für ca. 6.100 Tests für die Anwendung in der klinischen Routinediagnostik verkauft.	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Oncotype DX, Endopredict und Prosigna werden derzeit von der aktuellen AGO Leitlinie für den Einsatz beim nodal-negativen (+) oder dem nodal-positiven (N1) Mammakarzinom empfohlen.</p> <p>Endopredict und Prosigna werden dabei nur für den Einsatz bei postmenopausalen Patientinnen (aufgrund der Validierung aus den Studien ABCSG 6/8 für Endopredict und Trans-ATAC/ABCSG 8 für Prosigna) empfohlen.</p> <p>Alle drei Tests sind in Deutschland kommerziell verfügbar.</p> <p>Für Oncotype DX liegen Ergebnisse mehrerer Decision Impact Studien aus Deutschland und anderen europäischen Ländern vor. Diese zeigen übereinstimmend, dass eine Ersparnis der Chemotherapie durch den Einsatz von Tests in zirka 30% der Fälle möglich ist.</p>	

Frage 12: Wie häufig werden die einzelnen in Tabelle 1 genannten Testverfahren ggf. bereits heute angewendet? Bitte präzisieren Sie Ihre Einschätzung im Hinblick auf ggf. herangezogene Datenquellen und nach den einzelnen in Tabelle 1 genannten Tests sowie im Hinblick auf die Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Für Oncotype DX wird der Einsatz des Tests sowohl in der PlanB Studie (n=2550) als auch aktuell in der ADAPT Studie (n=1750 registrierte Patientinnen) in der klinischen Routine geprüft.</p> <p>Für den Prosigna Test wird aktuell die erste multizentrische (n=9) Decision impact Studie in Deutschland von der Studiengruppe „Westdeutsche Studiengruppe“ durchgeführt (n=200, aktuelle n>100).</p> <p>Weitere prospektive decision impact Studien (z.B. aus Spanien) sind bereits abgeschlossen.</p> <p>Weitere Tests werden häufig in der klinischen Routine verwendet, vor allem bei Pat. mit intermediärem Risiko. Aufgrund der längeren kommerziellen Verfügbarkeit werden Oncotype DX, Mammaprint und Endopredict vor allem in Europa weit verbreitet eingesetzt.</p> <p>In Deutschland sind die häufigsten Tests Oncotype DX und Endopredict, gefolgt von Femtelle und Prosigna. Nach einer kürzlich durchgeführten Befragung [9] benutzen in Deutschland 89% der Ärzte multigen arrays in einer wesentlichen Kohorte (20-40%) der ER+/HER2- Patienten.</p>	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Frage 13:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Insbesondere zur Gesundheitsökonomie des Oncotype DX gibt es international zahlreiche Untersuchungen – auch für die Situation in Deutschland ³⁷ : Das Ergebnis der deutschen Studie war, dass der Einsatz des Oncotype DX pro Patient zu Kosteneinsparungen in Höhe von € 561 führt. Eine prinzipiell gleichartige Studie gibt es für den EndoPredict ³⁸ : Hier wurden Einsparungen in Höhe von € 3.225 berechnet. Unklar ist, ob die höhere Kosteneffektivität des EndoPredicts nur durch seinen günstigeren Preis zustande kommt (€ 1800 vs. € 3200) oder ob die im Vergleich zum Oncotype DX größere Niedrig-Risiko-Gruppe des EndoPredicts eine Rolle spielt. Leider gibt es auch zur Gesundheitsökonomie der Biomarkertests keine vergleichenden Untersuchungen.	
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Zahlreiche gesundheitsökonomische Studien verdeutlichen, dass die Genexpressions-tests kosteneffektiv sind (Blank et al. IMPAKT 2013; Blohmer et al., J Med Econ, 2013) ³⁴⁻³⁵ . Pro Patientin können im Schnitt bis zu mehrere Tausend Euro eingespart werden. Das liegt vor allem an den verminderten Kosten durch die wegfallende chemotherapeutische Behandlung, aber auch an den eingesparten Folgekosten, die sich daraus ergeben. So treten bei der chemotherapeutischen Behandlung schwere Nebenwirkungen auf, die teilweise mit irreversiblen Langzeitschäden verbunden sind. Typische Therapienebenwirkungen sind u.a.: Blutbildveränderungen (erhöhtes Infektionsrisiko), Nervenschädigungen/-schmerzen (Neuropathien), Schleimhautentzündungen, Herzschädigungen, Abgeschlagenheit und chronische Müdigkeit.	
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.	Eine durchschnittlich adjuvante anthrazyklin-taxanhaltige Standardchemotherapie verursacht direkte Kosten in Höhe von ca. EUR 10.000. Hinzu kommen zusätzliche Kosten durch die Supportivtherapie von therapie-assoziierten Nebenwirkungen sowie Zusatzkosten durch stationäre Therapie in 5-10% der Fälle. Weitere signifikante (aber nicht systematisch erhobene Kosten) werden durch die Behandlung von (z.B. kardiologischen) Spättoxizitäten verursacht. Die ökonomischen Auswirkungen der Anwendung dieser Testsysteme ergibt sich aus dem Produkt aus diesen Kosten und der o.g. geschätzten Zahl ersparter Chemotherapien.	
Genomic Health Deutschland GmbH	Der für dieses Verfahren zugrunde liegende Antrag des GKVSpitzenverbandes (Ref. 69, GKV-Spitzenverband 2013) gibt zur Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der Tests zwei Reviews an (Ref. 70, Hornberger 2012, Ref. 40, Ward 2013), weist aber darauf hin, dass die diesen Reviews zur Verfügung stehenden 12 ökonomischen Analysen keine	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>aus dem deutschen Versorgungskontext umfasst. Hierzu ist ergänzend auf eine Studie zu verweisen, die die gesundheitsökonomischen Ergebnisse der Entscheidungsstrategie mit dem Oncotype DX Test für das deutsche GKV System ermittelt und analysiert hat (Ref. 46, Blohmer 2013).</p> <p>Eine Literaturrecherche zur Ermittlung wirtschaftlicher Evaluierungen von Multigentests und molekularen Markern bei adjuvanter Chemotherapie, die zwischen 2002 und 2012 veröffentlicht wurden, führten Rouzier et al. Im Jahr 2013 durch (Ref. 45, Rouzier 2013). Neben der Suche nach MeSHBegriffen waren die folgenden spezifischen Testnamen enthalten:</p> <p>Oncotype DX, MammaPrint, Blueprint, PAM50, Breast Cancer Index, Mammostrat und NPI+. Die Überprüfung ergab 29 Veröffentlichungen, die von wirtschaftlichen Evaluierungen nur zweier Tests berichten (Oncotype DX und MammaPrint). In Studien über Oncotype DX und MammaPrint wurde nachgewiesen, dass die routinemäßige Anwendung dieser Tests gegenüber herkömmlichen Ansätzen kostensparend oder kosteneffektiv war. Beide Multigentests zeigten verbesserte Resultate sowohl bei der Zuweisung von bisher unbehandelten Patientinnen zu einer Chemotherapie wie auch Bewahrung von Patientinnen vor den schädlichen Auswirkungen einer Chemotherapie, die wahrscheinlich keinen Nutzen davon hätten. In diesen Settings profitieren die Patientinnen von den Analysen durch Verringerung der Anzahl an Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Chemotherapie, und die Anwendung der Tests nutzen Kostenträgern im Gesundheitswesen durch Senkung der Kosten für Chemotherapie und der Kosten für die Versorgung von Patientinnen beim Auftreten von Nebenwirkungen. Die Ergebnisse reagierten sensibel auf variierende Häufigkeit von Verordnung der Chemotherapie, Kosten der Chemotherapie und das Risikoprofil der Patientinnen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die veröffentlichten Erkenntnisse darauf hindeuten, dass Multigentests im Vergleich zu aktuellen Ansätzen bei der Entscheidungsfindung zur adjuvanten Therapie bei der Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium in einer Vielzahl von Settings weltweit wahrscheinlich Kosten sparen oder kostengünstig sind.</p> <p>Im Jahr 2012 veröffentlichten Blohmer et al. eine Kosten-Nutzen-Analyse von Oncotype DX in Deutschland (Ref. 46, Blohmer 2013). Die Untersuchung erfolgte auf der Grundlage einer deutschen Entscheidungswirkungsanalyse, die den Nachweis erbrachte,</p>	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>dass der Oncotype DX Test 33 % der nach dem Standardansatz erfolgten Entscheidungen für adjuvante Chemotherapie bei 379 Patientinnen mit ERpositivem, HER2-negativem, nodalnegativen oder mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten, Tumorgröße ≥ 1 cm (T1, T2, oder T3-Tumoren mit kutaner Infiltration) oder < 1 cm (wenn ein oder mehrere ungünstige histologische Merkmale vorhanden sind) aufweisenden, Brustkrebs im frühen Stadium und ohne Kontraindikationen für eine Chemotherapie, geändert hat (Ref. 47, Eiermann 2013). Bei 38 % aller Patientinnen mit einer ursprünglichen Empfehlung für chemo-endokrine Therapie führte das Testergebnis des Post-Oncotype DX zur geänderten Empfehlung für endokrine Therapie, bei nur 25 % mit einer ursprünglichen Empfehlung für endokrine Therapie entsprechend zur Änderung in kombinierte chemo-endokrine Therapie.</p> <p>Blohmer et al. verwendeten die Ergebnisse der Entscheidungswirkungsstudie als Modell für die langfristigen gesundheitsökonomischen Auswirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung des Oncotype DX-Tests. Die Analyse zeigte, dass im Vergleich zur Standardversorgung allein (d. h. die Verwendung von traditionellen klinischen und pathologischen Kriterien) die Verwendung des Oncotype DX-Tests für Therapieentscheidungen mit einer höheren Lebenserwartung von 0,06 Lebensjahren einherging (Verringerung der Mortalität), während bei den Krankenkassen Kosten eingespart wurden. Der zusätzliche Gewinn an Lebensqualität durch die eingesparten Chemotherapien ließ sich nur eingeschränkt aufgrund des Fehlens entsprechender Evaluationsparameter in dieser Studie ermitteln. Kosten und klinischer Nutzen wurden durch die optimierte Verordnung von Chemotherapie bestimmt. Die Kosten waren aus der Perspektive eines Kostenträgers im Gesundheitswesen mit dem Oncotype DX-Test um ca. 561 EUR niedriger als bei der Standardversorgung.</p> <p>Für das deutsche Setting wurden keine anderen gesundheitsökonomischen Analysen bezüglich der in Tabelle 1 aufgelisteten Tests veröffentlicht.</p>	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	<p>Jede vermiedene Chemotherapie spart enorme Kosten, ganz zu schweigen von den durch die Chemotherapie Ausgelösten Secundärschäden und Secundärfolgen. Stat. Behandlungen wegen Nebenwirkungen, Herzscheiden mit Herzinsuffizienz. Ganz zu schweigen von dem Nutzen für die Patientin eine unnötige Nebenwirkungsreiche Therapie nicht erhalten zu müssen</p>	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	<p>Aus gesundheitsökonomischen Studien geht hervor, dass ca. 3000,- pro Patientin eingespart werden können, wenn zusätzlich zur S3 Leitlinie bei unklarem Befund eine EndoPredict Testung indiziert wird²² (Testkosten wurden hierbei schon berücksichtigt). In prospektiven Studien hat sich zudem gezeigt, dass in 25-44% der Fälle auf eine überflüssige Chemotherapie verzichtet werden konnte, aber auch in 5-12 % der Fälle eine Untertherapie vermieden wurde^{21,19}. Beide Kasuistiken führen zu zusätzlichen Kosten durch überflüssige Chemotherapie, oder Unterbehandlung basierend auf konventionellen klinischen Risikoparametern.</p>	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	<p>Ökonomische Auswirkung hat die Testung – und somit die Vermeidung von unnötigen Chemotherapien – zum einen direkt auf die Behandlung, denn Chemotherapeutika sind teuer. Sie nicht unnötig zu verabreichen ist eine finanzielle Entlastung des Gesundheitssystems.</p> <p>Zudem entfallen die Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen, zum Beispiel Medikamente gegen Übelkeit oder die oft schon vorbeugende Behandlung gegen Blutbildveränderungen. Wenn man bedenkt, dass eine einzige Spritze gegen Neutropenie über 1.700 Euro kostet, also etwa so viel wie ein Genexpressionstest, und viele Patientinnen in jedem Therapie-Zyklus diese Spritze erhalten, wird schnell klar, welches Ausmaß die Kosten für das Nebenwirkungsmanagement hat.</p> <p>Zu den zu behandelnden Nebenwirkungen gehören zum Beispiel auch Herzinfarkte oder Blutkrebs. Auch hierdurch entstehen erhebliche Kosten.</p> <p>Zudem sind die meisten Frauen durch die Behandlung mit einer Chemotherapie über mehrere Monate nicht arbeitsfähig. Auch die Kosten hierfür sind zu berücksichtigen.</p>	
Myriad GmbH	<p>Aus gesundheitsökonomischen Studien geht hervor, dass ca. 3000,- pro Patientin eingespart werden können, wenn zusätzlich zur S3 Leitlinie bei unklarem Befund eine EndoPredict Testung indiziert wird²² (Testkosten wurden hierbei schon berücksichtigt). In prospektiven Studien hat sich zudem gezeigt, dass in 25-44% der Fälle auf eine überflüssige Chemotherapie verzichtet werden konnte, aber auch in 12-5% der Fälle eine Untertherapie vermieden wurde^{21, 25}. Beide Kasuistiken führen zu zusätzlichen Kosten durch überflüssige Chemotherapie oder Unterbehandlung basierend auf konventionellen klinischen Risikoparametern.</p>	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
NanoString Technologies	<p>Aktuell werden in Deutschland Teilnehmer für eine multizentrische, prospektive Decision-Impact-Studie (PTL-00172-01) rekrutiert (10 Zentren). Insgesamt werden 200 postmenopausale ER+, N-, HER2- Patientinnen in die Studie aufgenommen.</p> <p>Als primäres Ziel dieser Studie wird untersucht, welchen Einfluss Ergebnisse des Breast Cancer Intrinsic Subtype Test (BCIST) auf die Therapieempfehlung von Onkologen im Hinblick auf die Anwendung von adjuvanter Chemotherapie und auf die tatsächlich durchgeführte Therapie bei Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium haben.</p> <p>Sekundäre Ziele: Anteil Patientinnen, deren Therapiewahl geändert wird, Vertrauen des Prüfers in die Therapieempfehlungen vor und nach Kenntnis der BCIST-Ergebnisse, Veränderungen im Status des Entscheidungskonfliktes auf Seiten der Patientinnen, Ängste und funktioneller Status vor und nach BCIST, Anzahl und Schwere der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse, Übereinstimmung der molekularen Subtypisierung zwischen BCIST und der lokal durchgeführten Immunhistochemie und retrospektiven translationalen Forschung mit gespendeten Gewebeproben.</p> <p>Da die Rekrutierung für diese Studie noch nicht abgeschlossen ist, stehen bisher auch noch keine Ergebnisse zur Verfügung. Auf dem Deutschen Senologie-Kongress in Berlin im Juni 2014 wird jedoch von der WSG-Gruppe ein Poster präsentiert, auf dem Studienziel, Methodik und die aktuell eingeschlossenen Patientinnen dargestellt werden. Eine Kopie des genehmigten Abstracts für diese Studie ist diesem Dossier beigelegt.</p> <p>Auch wenn die Ergebnisse der Untersuchung zum Zeitpunkt der Vorlage dieses Antrags noch nicht vorliegen, können Ergebnisse einer ähnlichen Untersuchung (Prosigna® Spanisches Dossier, 2013) vorgelegt werden, die hinsichtlich der Akzeptanz von Prosigna® zu folgenden Ergebnissen kam:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effizienterer Ressourceneinsatz durch zuverlässige Neuklassifizierung von mehr Patientinnen in Gruppen mit geringem bzw. erhöhtem Rezidivrisiko. Als Nettowirkung ergibt sich mit Prosigna® eine Verringerung beim Einsatz von adjuvanter Chemotherapie um 10%. • Geringere Kosten durch adjuvante Chemotherapie, Behandlungsbedarf von unerwünschten Ereignissen durch adjuvante Chemotherapie, supportive Therapie 	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>und Rezidive. Lebenslange Kostenersparnis für die Studienkohorte 2014: €1.133.299.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Integration des Prosigna®-Tests in den aktuellen Praxisstandard erbrachte insgesamt eine lebenslange Kostenersparnis von: <ul style="list-style-type: none"> ○ €2.013 je Patientin ○ €6.083.723 für die gesamte Studienkohorte 2014. • Steigerung der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs): <ul style="list-style-type: none"> ○ Steigerung der QALYs je getesteter Patientin: 0,078 ○ Das entsprechende inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnis (ICER) zeigt, dass Prosigna® kosteneffizient ist (Einsparungen von €25.665 \$26.168 je gewonnenem QALY). • Kosten pro Mitglied pro Monat (PMPM) von \$0,011, über einen Zeitraum von fünf Jahren gerechnet (2014-2018). <p>Es ist davon auszugehen, dass durch den Prosigna®-Score eine verbesserte Qualität der Entscheidungsfindung bezüglich der adjuvanten Chemotherapie im Vergleich mit der üblichen Praxis (siehe hierzu die entsprechenden klinischen Daten unter Frage 7 und 8), verbesserte Outcomes für die Patientinnen und eine lediglich geringe Erhöhung der Kosten für die staatliche Gesundheitsversorgung in Spanien erreicht wird. Bei dieser Analyse wird der durch die Zulassung des Prosigna®-Tests zu erzielende Gesamtnutzen wahrscheinlich eher unterschätzt, da bei dieser Berechnung andere relevante klinische Aspekte, wie Veränderungen bei der emotionalen Belastung der Patientin durch eine durchgeführte, jedoch nicht notwendige adjuvante Chemotherapie, die Ungewissheit der Prognose und andere indirekte Kosten (z.B. Pflegekosten und Arbeitsproduktivität), ausgeschlossen wurden.</p> <p><u>Studienziel:</u></p> <p>Das Hauptziel dieser Wirtschaftsanalyse ist die Bewertung der wirtschaftlichen Auswirkungen der Einführung des Risk of Recurrence (ROR) Score von Prosigna® in der staatlichen Gesundheitsversorgung in Spanien. Die ökonomische Bewertung umfasst</p>	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>eine kohortenbasierte lebenslange Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) und eine Ausgaben-Einfluss-Analyse (Budget Impact Analysis, BIA) über einen Zeitraum von 5 Jahren.</p> <p><u>Studienverfahren:</u></p> <p>Schätzung der direkten medizinischen Kosten für: (1) diagnostische Tests, (2) adjuvante Chemotherapeutika, (3) supportive Therapie, (4) Behandlung Chemotherapiebedingter unerwünschter Ereignisse und (5) Kosten für Beobachtung und Rezidive. Als Komparator wurde die übliche Praxis vor Einführung der Tests für die Genexpressionprofilierung der ersten Generation angesetzt. Dieses Szenario bildete repräsentativ eine Situation ab, in der kein molekularer Test zur Verfügung stand. Die Häufigkeit der Risikogruppen basierte auf der TransATAC-Studie. Stückkosten für Medikamente, Verabreichung, supportive Therapie und Behandlung unerwünschter Ereignisse basierten auf Daten, die vom Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO) zur Verfügung gestellt wurden. Die Währungsangabe wurde standardisiert auf Euro 2013 festgelegt, d.h. das Jahr, für welches die neuesten Daten zu Stückkosten vorliegen. Zur Bewertung der Robustheit der primären Endpunkte (Kosten, gewonnene qualitätsadjustierte Lebensjahre und Kosten je gewonnenem QALY) wurden einfache Empfindlichkeitsanalysen durchgeführt.</p> <p>Kelly, C.M., et al., Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX(R)) and the PAM50 breast cancer intrinsic Classifier in early-stage estrogen receptor positive breast cancer. <i>Oncologist</i>, 2012. 17(4): p. 492-8</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V	<p>Die Einführung einer biomarkerbasierten Entscheidung zur Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie lässt ökonomische Vorteile auf verschiedenen Ebenen erwarten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unnötige Chemotherapien werden vermieden und daher Kosten für Medikamente, Arzthonorare und Klinikaufenthalte sowie zur Behandlung von Nebenwirkungen eingespart. Aus volkswirtschaftlicher Sicht ist es positiv zu werten, dass unnötige Krankenschreibungen entfallen. 2. Da eine notwendige Chemotherapie mit höherer Sicherheit auch wirklich durchgeführt wird, kann eine niedrigere Rezidivrate bzw. ein längeres symptomfreies Intervall nach der Behandlung erwartet werden. Krankheitsfolgekosten können so vermieden 	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	werden. Demgegenüber stehen die Kosten für die Durchführung der Biomarker-Bestimmungen. Da diagnostische Tests im Vergleich zu Behandlungskosten und zum Preis vieler Medikamente preiswert sind, lässt sich eine Kosteneinsparung erwarten.	
Roche Pharma AG	Keine Angaben	
Sividon Diagnostics GmbH	<p>Für den EndoPredict wurde eine umfassende gesundheitsökonomische Analyse (Kosten-Effektivitätsanalyse mit Hilfe eines Markov-Modells) des Instituts für Pharmazeutische Medizin (ECPM) der Universität Basel durchgeführt. Die Analyse zeigte, dass die Anwendung des EndoPredict-Tests zu Einsparungen an Chemotherapien und deren Folgekosten führt, die die Testkosten überkompensieren. Dadurch werden im Vergleich zu einer Therapiestratifizierung alleine auf Grundlage der St. Gallen Konsensempfehlungen ohne Genexpressionstest pro Patientin mit ER+/HER2-negativem Mammakarzinom EUR3.225,- eingespart (basierend auf der Kostenstruktur in Deutschland). Da sich durch die Verwendung des EndoPredict das Überleben der Patientinnen nicht verschlechtert und gleichzeitig die Menge an Chemotherapien abnimmt, führt dies zu einer Verbesserung der „quality-adjusted life years“ (QALYs) um 0,005 ([27]; Details zu dieser gesundheitsökonomischen Analyse können dem beigelegten Antrag beim Schweizer Bundesamt für Gesundheit entnommen werden [Modul 6, S. 53ff.]).</p> <p>Neben dieser Kosten-Effektivitätsanalyse wurde in zwei prospektiven Beobachtungsstudien in Brustzentren in Berlin und München untersucht, wie viel Chemotherapie tatsächlich in der klinischen Routine eingespart wird, wenn der EndoPredict-Test bei Patientinnen angewendet wird, die laut Leitlinien ein mittleres Risiko besitzen [28,29]. Hierbei zeigte sich, dass bei den Patientinnen, die mit EndoPredict getestet werden, die tatsächliche Einsparung an Chemotherapie zwischen 13% und 39% betrug. Nimmt man direkte Kosten einer Chemotherapie von 14.300 EUR an, besteht bei konsequenter Testung der Patientinnen mit ER+, HER2 negativen Mammakarzinom ohne Komorbidität in der mittleren Risikogruppe (ca. 20% der Patientinnen mit Brustkrebs; N=14.440 pro Jahr in Deutschland) ein jährliches Einsparpotenzial zwischen 850.000 EUR und 54 Mio. EUR. Bei Berücksichtigung indirekter Kosten durch vorübergehende Arbeitsunfähigkeit ist das Einsparpotenzial noch grösser.</p> <p>Diese Analyse zeigen somit, dass eine Anwendung des Tests nicht nur medizinisch sinnvoll sondern auch wirtschaftlich ist.</p>	

Frage 13: Bitte machen Sie Angaben zu den aus Ihrer Sicht relevanten ökonomischen Auswirkungen der Anwendung der Tests in Tabelle 1 oder weiterer Tests unter Berücksichtigung der verschiedenen Diagnostik- und Therapieoptionen im Rahmen der Indikationsstellung.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	MINDACT, Plan B und die decision impact Studien führen bislang sämtlich zu einer relevanten Reduktion an Chemotherapieindikation. Die bislang diskutierten Marktpreise stehen in einem gesunden Verhältnis zu den Chemotherapiekosten.	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Frage 14:

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Alle relevanten Biomarkertests benötigen als Ausgangsmaterial formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe. Für keinen der Tests ist es daher nötig in einem separaten Eingriff zusätzliches Gewebe von der Patientin zu gewinnen. Für alle Tests ist es zunächst notwendig, aus dem Gewebe die mRNA zu isolieren. Die hierfür verwandten Verfahren sind ähnlich. Für die Durchführung des Oncotype ist es zunächst essentiell, sicherzustellen, dass das Gewebe frei von Biopsie-Kanälen ist – andernfalls kann das Ergebnis des Oncotype DX falsch werden³⁹. Der EndoPredict ist robuster und wird durch Biopsie-Narben nicht beeinflusst⁴⁰.</p> <p>Es ist nur von einem Teil der Tests bekannt, welche Qualitätsanforderungen gestellt werden und wie aufwendig es ist, eine Tumorprobe zu analysieren. EndoPredict und PAM50 sind CE-markierte diagnostische Tests, die von Pathologen innerhalb des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt werden können. Für beide Tests sind vor Hersteller (Sividon Diagnostics GmbH, Köln; NanoString Inc., Seattle WA) detaillierte Anleitungen und Prozeduren zur Qualitätskontrolle erhältlich. Die Durchführung des PAM50 Tests ist deutlich aufwändiger und langwieriger als die Durchführung eines EndoPredict Tests. Ein EndoPredict Ergebnis kann binnen 8h erhalten werden; beim PAM50 dauert die Durchführung der Prozedur drei Tage. Die Qualitätsanforderungen, die an die Tests gestellt werden und die sich auch in den analytischen Leistungsdaten manifestieren, scheinen jedoch ähnlich zu sein^{41, 42}. Zum EndoPredict gibt es einen publizierten Ringversuch mit sieben Zentren, der zeigt, dass der EndoPredict dezentral verlässlich durchgeführt werden kann⁴³.</p> <p>Zum Oncotype DX und MammaPrint ist hinsichtlich der Qualitätsanforderungen an die Durchführung der Tests weit weniger bekannt. MammaPrint ist jedoch als In-Vitro Diagnostikum entsprechend EU Verordnung 98/79/EC CE-markiert und wird entsprechend durch eine EU Behörde in den Niederlanden überwacht. Der Oncotype DX wird ohne CE-markierung im Firmenlabor von Genomic Health in den USA durchgeführt. Die Nutzer sind hier also angewiesen, dass die Firma Genomic Health in eigener Verantwortung die Qualitätsanforderungen definiert hat und ungeachtet wirtschaftlicher Erwägungen einhält.</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Die Genexpressionstests müssen technisch/analytisch hinreichend validiert sein. Für den EndoPredict Test konnte in einem umfassenden Ringversuch mit 7 Pathologien gezeigt werden, dass der Test sehr robust und reproduzierbar in der molekularen Pathologie durchgeführt werden kann (Denkert et al., Virchows Arch., 2012, Kronenwett et al., BMC Cancer, 2012)36-37. Für PAM50 wurden kürzlich vergleichbare Daten publiziert (Nielsen et al., BMC Cancer, 2014)38. Beide Tests wurden zusätzlich einer umfassenden (prä-) analytischen Validierung unterzogen (Kronenwett et al., BMC Cancer, 2012; Nielsen et al., BMC Cancer, 2014)37-38. Im Gegensatz zu EndoPredict/PAM50 hat der Oncotype DX Test keine CE-Markierung und wird ausschließlich in einem Zentrallabor in den USA durchgeführt. Beim EndoPredict und PAM50 Test ist der logistische Aufwand somit deutlich geringer, da die Gewebeproben nicht ins Ausland verschickt werden müssen und direkt in der molekularen Pathologie durchgeführt werden können. Somit liegt das Testergebnis meist innerhalb weniger Tage vor und der Pathologe steht für Rückfragen zur Verfügung. Bei der Auswertung der Ergebnisse werden beim PAM50 und EndoPredict Test klinische Parameter berücksichtigt. So integriert der PAM50-ROR Test die Information über die Tumorgröße. Beim EndoPredict wird die molekulare Information mit der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus zu einem Hybrid-Score – dem EPclin –kombiniert.</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort					Anmerkungen
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>		70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §	
	Provider	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString	
	Type of assay	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay	
	Type of tissue	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE	
	Technique	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	qRT-PCR	
	Central lab	yes	yes	no	no	
	Indication and population studied	prognostic N ₀₋₁ , <61 Jahre	prognostic N ₀₋₁ ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N ₀₋₁ ER+ HER2-endocrine treated	prognostic postmenopausal N ₀₋₁ ER+ HER2-endocrine treated	
	Clinical Validation	yes	yes	yes	yes	
	Registration	FDA clearance as "In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA)"	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)-accredited ref lab	CE-Mark	FDA 510(k) Clearance	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen																				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="443 304 607 368">Prognosis after 5 yrs (late recurrences)</td> <td data-bbox="607 304 757 368">not separately shown</td> <td data-bbox="757 304 904 368">no</td> <td data-bbox="904 304 1039 368">yes</td> <td data-bbox="1039 304 1180 368">yes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 368 607 464">Predictive impact (chemotherapy benefit)</td> <td data-bbox="607 368 757 464">poorly validated</td> <td data-bbox="757 368 904 464">yes *</td> <td data-bbox="904 368 1039 464">not shown</td> <td data-bbox="1039 368 1180 464">not shown</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 464 607 655">Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)</td> <td data-bbox="607 464 757 655">Multicenter validation</td> <td data-bbox="757 464 904 655">NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)</td> <td data-bbox="904 464 1039 655">ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%)</td> <td data-bbox="1039 464 1180 655">MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 655 607 847">Prospective evidence (pending)</td> <td data-bbox="607 655 757 847">MINDACT (completed)</td> <td data-bbox="757 655 904 847">TAILOR_x (no, completed) RxPONDER (n1, ongoing)</td> <td data-bbox="904 655 1039 847">-</td> <td data-bbox="1039 655 1180 847">-</td> </tr> </table>	Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	no	yes	yes	Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes *	not shown	not shown	Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)	Prospective evidence (pending)	MINDACT (completed)	TAILOR _x (no, completed) RxPONDER (n1, ongoing)	-	-	
Prognosis after 5 yrs (late recurrences)	not separately shown	no	yes	yes																		
Predictive impact (chemotherapy benefit)	poorly validated	yes *	not shown	not shown																		
Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)																		
Prospective evidence (pending)	MINDACT (completed)	TAILOR _x (no, completed) RxPONDER (n1, ongoing)	-	-																		
Genomic Health Deutschland GmbH	<p>Neben der klinisch relevanten Aussagekraft des Testergebnisses, welches anhand von Studien zu belegen ist, müssen alle weiteren Tests entsprechend einer Entscheidungsstrategie in der klinischen Routine die gleichen zuverlässigen und reproduzierbaren Testergebnisse produzieren. Dies ist in einer dezentralen Anwendung selbst bei einem anfänglichen Ringversuch bei der Vielzahl der zu kontrollierenden Parameter und Einflußgrößen bis hin zu Kenntnis- und Erfahrungsstand der beteiligten Laboranten kaum zu leisten.</p> <p>Daher setzt Genomic Health mit dem Oncotype DX Test auf die einzige Form der Qualitäts-optimierten und -gesicherten Bestimmung im hoch spezialisierten Zentrallabor von Genomic Health mit hoher Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit (siehe Antwort auf Frage 5 und 7). Es werden die Testergebnisse im gleichen Labor mit dem gleichen ärztlichen und labortechnischen Personal durchgeführt, wie die Testungen in den vielzähligen Validierungsstudien des Oncotype DX Tests. Somit ist maximal mögliche Überein-</p>																					

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>stimmung und Konsistenz von publizierten Daten und Testergebnis der einzelnen Brustkrebspatientin gegeben, und das inzwischen bei über 400.000 Anwendungen weltweit seit der Einführung in 2004.</p> <p>Das Probentransport- und Probenentnahmeset für Oncotype DX wurde im Jahr 2007 für Länder, die englischsprachige Kennzeichnung akzeptieren, CE-zertifiziert. Der Oncotype DX Test ist ein Testverfahren, das ausschließlich im Labor von Genomic Health Inc. durchgeführt wird, welches von den United States' Centers for Medicare and Medical Service (CMS) dafür zertifiziert und vom College of American Pathologists (CAP) akkreditiert wurde, entsprechend dem United States Clinical Laboratory Improvement Amendment (CLIA) von 1988 gemäß den relevanten US-Gesetzen und damit lizenziert auch für die Analyse von internationalen Proben weltweit.</p> <p>Oncotype DX Tests werden in den CMS-zertifizierten Labors von Genomic Health Inc. in den USA durchgeführt. Gemäß den Anforderungen der US-Zertifizierung wurde Genomic Health seit 2004 von den United States Centers for Medicare and Medical Services mittels ihres CAPPrüfprozesses fünfmal überprüft, einschließlich der ersten Inspektion vor der Zertifizierung. Das Genomic Health Labor hat alle diese Kontrollen ohne Beanstandungen bestanden. Neben der bundesweiten US-Zertifizierung und Akkreditierung wurde Genomic Health auch in bestimmten US-Bundesstaaten zugelassen: Kalifornien, New York, Florida, Maryland, Pennsylvania und Rhode Island, in welchen jeweils eine solche Lizenz erforderlich ist und teilweise Inspektionen von Prüflaboren durchgeführt werden. Das Genomic Health Labor wurde seit 2004 viermal auf Einhaltung der staatlichen Lizenzen überprüft und hat alle diese Kontrollen ohne Mängel bestanden.</p> <p>Labortests, einschließlich Oncotype DX, die in CLIA-Labors durchgeführt werden, benötigen keine Zulassung vor der Markteinführung von der US-amerikanischen Lebens- und Arzneimittelüberwachungsbehörde FDA (Food and Drug Administration), wie Vertreter der FDA öffentlich bestätigt haben.</p> <p>Kopien der Akkreditierungsurkunde und Zulassungen/Lizenzen für Oncotype DX in den USA und das CE-Zertifikat für das Test-Kit sind auf Anfrage erhältlich.</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Tests mit Oncotype DX sind entweder mittels chirurgisch durchgeführter Resektionen oder Stanzbiopsien möglich (die mindestens 2 mm betragen, damit ausreichend Material für den Test vorhanden ist): Patientinnen müssen keine neue Gewebeprobe für einen Oncotype DX-Test abgeben. Zur Gewährleistung der hohen Qualität der eingereichten Proben für angeforderte Tests werden Leitlinien für Ärzte an die medizinischen Auftraggeber und Pathologen ausgegeben. Proben werden mit Hilfe des Probeentnahme- und Transport-Kits an das zentrale Genomic Health Labor in Kalifornien geschickt. Die Ergebnisse des Oncotype DX-Tests sind nach 10 bis 14 Tagen ab Einsendedatum der Tumorprobe an Genomic Health verfügbar. Die Ergebnisse des Tests werden per Post, sicherem Online-Bericht und/oder per Fax an den anfordernden Arzt, den überweisenden Pathologen und alle zusätzlichen Mediziner gesendet, die laut Anforderungsschein an der Behandlung der Patientin beteiligt sind.</p> <p>Die klinische Validierung des Oncotype DX-Tests wurde nach Validierung der analytischen Leistung mit Maßnahmen zur Qualitätssicherung auf der Grundlage der Ergebnisse der vorangegangenen Studien durchgeführt. Das gesamte Testverfahren, einschließlich Kontrollen und damit verbundener Leistungsabnahmegrenzen, wird als Reihe von Standardverfahren als Grundlage für den laufenden Laborbetrieb dokumentiert. Zusammenfassend werden standardpositive und negative Kontrollproben während der reversen Transkription mindestens einmal pro Satz Patientenproben getestet (≤ 94 Proben), und PCR-Kontrollen werden bei jeder Probencharge durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Prozesse und Reagenzien weiterhin innerhalb der vorgeschriebenen Bereiche liegen. RT-PCR-Ausfälle, identifiziert durch Analysieren der Amplifikationskurve von jeder Probe, werden von der Analyse ausgenommen. Expressionswerte werden zugewiesen, wenn mindestens 2 von 3 Proben akzeptable RT-PCR-Ergebnisse aufweisen. Allen 21 Genen müssen Expressionswerte zugewiesen sein, damit das Rezidivrisiko berechnet/berichtet werden kann. Im Oncotype DX-Test werden auch Maßnahmen zur Qualitätssicherung in prä- und postanalytischen Prozessen eingesetzt, um Qualität und Integrität der Proben zu gewährleisten. Jede Tumorprobe wird zum Beispiel von einem Pathologen bei Genomic Health überprüft und zur Bearbeitung im Analyse-Labor nur dann freigegeben, wenn sie die Testanforderungen erfüllt. Im Rahmen dieser Überprüfung ermittelt der Pathologe auch Proben, die zur Anreicherung manuell mikrodissiziert werden müssen, und die Proben, die seziiert werden, durchlaufen die</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Qualitätskontrolle eines zweiten Pathologen, um sicherzustellen, dass der Dissektionsprozess korrekt ausgeführt wurde.</p> <p>Schließlich verfügt Genomic Health über ein umfassendes Qualitätssicherungsprogramm, das alle Aspekte des klinischen Laborsbetriebs umfasst. Dieses Programm beinhaltet, ist aber nicht beschränkt auf Folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Dokumentenkontrolle gewährleistet, dass Laborvorschriften und Standardverfahren vor der Umsetzung ordnungsgemäß von Fachleuten, darunter Laborleiter, geprüft und genehmigt werden. • Eine umfassende Ausbildung und ein Kompetenzbewertungsprogramm bei der Einstellung und Implementierung von Verfahrensänderungen stellen sicher, dass das klinische Laborpersonal entsprechend geschult ist. Außerdem wird dadurch gewährleistet, dass die Labormitarbeiter regelmäßig nach Befähigung beurteilt werden. • Ein Leistungstestprogramm stellt sicher, dass das Labor regelmäßig die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Analyseergebnisse beurteilt. • Entsprechende Korrektur- und Präventivmaßnahmen gewährleisten, dass Abweichungen, Fehler und Beschwerden untersucht und behoben werden. • Regelmäßige Prüfungen der Bereiche, in denen die Proben eingehen, werden durchgeführt, um die Vorgänge bei Entnahme, Kennzeichnung, Transport und Lagerung zu überwachen. • Leistungskennzahlen werden bei vierteljährlich stattfindenden Meetings zur Qualitätssicherung und Verfahrensverbesserung von einem funktionsübergreifenden Team, einschließlich Laborleitern, zusammengestellt und bewertet, um Trends zu erkennen und die Verfahrensqualität zu halten. <p>Das klinische Labor von Genomic Health wird regelmäßig durch das College of American Pathologists sowie Bundes- und Landesbehörden kontrolliert. Prüfungen umfassen eine vollständige Überprüfung der Oncotype DX-Tests, einschließlich einer gründlichen</p>	

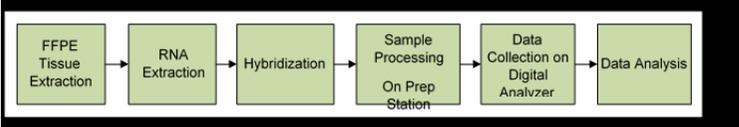
Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Bewertung der Testvalidierungsberichte, des Verfahrenshandbuchs sowie der oben beschriebenen Prozesse zur Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung. In neun betrieblichen Prüfungen seit seiner Eröffnung im Jahr 2004 hat das Genomic Health Clinical Laboratory nie Mängel aufgewiesen und es wurden alle Anfragen zum Hinzufügen neuer Tests in das Prüfportfolio gewährt. Aus diesem Grund kann Genomic Health im Zeitverlauf Stabilität und Reproduzierbarkeit der 21-Gen-Tests vorweisen (Ref. 48, Baehner 2011).</p> <p>Standardarbeitsanweisungen (SOPs) des Genomic Health Inc. Labors können auf Wunsch zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>In den neuesten AGO-Leitlinien wird anerkannt, dass nur Oncotype DX und uPA/PAI1 nachweislich prädiktiv für den Nutzen von Chemotherapie sind (Ref. 4, AGO Empfehlungen 2014). Andere Tests (aufgeführt in Tabelle 1) erwiesen sich als nur prognostisch (d. h. Vorhersage der Krebsrezidivwahrscheinlichkeit).</p> <p>Für den uPA/PAI-1-ELISA-Test FEMTELLE gibt der Anbieter American Diagnostics eine CE-Kennzeichenregistrierung auf seiner Webseite an (http://www.american-diagnostics.de/index.php?id=20&L=0), jedoch ist uPA/PAI1 nicht als prädiktives Instrument in den internationalen Richtlinien enthalten.</p> <p>Oncotype DX unterscheidet sich von allen anderen Tests (UPA-PAI1, Endopredict, IHC4, Mammostrat und MammaPrint) durch seinen Qualitätsprozess. Die Zentralisierung des Oncotype DX-Tests wird durch hohe Standards in der Qualitätskontrolle unterstützt und bietet eine hohe Zuverlässigkeit der Testergebnisse (siehe oben und Frage 7), die für die anderen in Tabelle 1 genannten Tests bisher nicht berichtet und nachgewiesen wurden.</p>	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Anwendung am Parafin Block auch sekundär möglich.	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	EndoPredict, Oncotype, MammaPrint und PAM50 können auf Formalin-fixiertem, Parafin eingebettetem Gewebe durchgeführt werden und sind somit in den klinischen Alltag gut integrierbar. Oncotype und MammaPrint werden in Zentrallaboren im europäischen	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	Ausland oder in Übersee durchgeführt. EndoPredict und PAM50 werden von Pathologen vor Ort durchgeführt und unterliegen damit dem lokalen Qualitätsmanagement im Brustzentrum. Für den deutschen Markt relevant ist, dass der EndoPredict und der PAM50 Test über eine CE Zulassung verfügen, MammaPrint und Oncotype hingegen nicht ¹ . Für die dezentral durchführbaren Tests konnte nur für EndoPredict in einem multizentrisch angelegten Ringversuch die dezentrale Durchführbarkeit gezeigt werden. Diese Daten stehen für den PAM50 noch aus.	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Für Patientinnen ist es wichtig, dass die Tests präzise und schnell durchgeführt werden und das Ergebnis transparent dargestellt wird.	
Myriad GmbH	EndoPredict, Oncotype, MammaPrint und PAM50 können auf Formalin-fixiertem, Paraffin eingebettetem Gewebe durchgeführt werden und sind somit in den klinischen Alltag gut integrierbar. Oncotype und MammaPrint werden in Zentrallaboren im europäischen Ausland oder in Übersee durchgeführt. EndoPredict und PAM50 werden von Pathologen vor Ort durchgeführt. Für den deutschen Markt relevant ist, dass der EndoPredict und der PAM50 Test über eine CE Zulassung verfügen, MammaPrint und Oncotype hingegen nicht. Im Falle des EndoPredict ist neben dem eigentlichen KIT auch der Report Generator CE zertifiziert, einer open source Software zur Web-basierten Auswertung der Testergebnisse. Für die dezentral durchführbaren Tests konnte nur EndoPredict in einem multizentrisch angelegten Ringversuch die dezentral Durchführbarkeit gezeigt ²⁶ . Diese Daten stehen für den PAM50 noch aus.	
NanoString Technologies GmbH	<u>Beschreibung des Tests</u> Zu den Stärken des Prosigna®-Tests auf dem nCounter Analysesystem gehört die Fähigkeit zur Multiplex-Verarbeitung vieler Ziele in einem einzigen Test und zur schnellen Analyse vieler Gewebeprobe. Diese Stärken machen den einzigartigen Vorteil des Prosigna®-Tests aus, da dieser automatische Qualitätskontrollen auf vielen Ebenen durchführen kann und so verlässliche Ergebnisse für Ärzte und Patientinnen sicherstellt. Aufgrund dieser ausgezeichneten Qualitätskontrolle ist es möglich, den Test direkt vor Ort durchzuführen, anstatt ihn an ein zentrales Labor zu überweisen, wie es bei	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>anderen komplexen Gentests erforderlich ist. Mit der Möglichkeit zur dezentralen Testung wird die Kontrolle über die Bestimmung der Diagnose und Prognose einer Patientin wieder in die Hände des Pathologen vor Ort gelegt; gleichzeitig werden damit auch die entsprechende Expertise und das Personal des jeweiligen Zentrums gefördert.</p> <p>Der Prosigna®-Test misst gleichzeitig die Expressionsstärken von 50 Ziel-Genen sowie acht Referenzgenen in einer einzigen Hybridisierungsreaktion mit einem nCounter CodeSet, das spezifisch für diese Gene zusammengestellt wird. Außerdem umfasst jeder Test 6 positive Assay-Kontrollen, die aus einer linearen Titration von in vitro transkribierten RNA-Transkripten und den entsprechenden Sonden bestehen, und einen Satz von 8 Sonden ohne Sequenzhomologie mit humanen RNA-Sequenzen, die als negative Kontrollen fungieren. In jedem Testlauf ist zur Qualifizierung und Normalisierung eine Referenz-Gewebeprobe enthalten, die aus in vitro transkribierten RNAs der 58 Ziele besteht. Das normalisierte Genexpressionsprofil einer Brusttumor-Gewebeprobe wird mit den prototypischen Genexpressionsprofilen der vier intrinsischen Subtypen von Brustkrebs (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched oder Basal-like) korreliert, die aus einem Trainingsatz von FFPE Brusttumoren identifiziert wurden. Das Genexpressionsprofil wird, kombiniert mit ausgewählten klinischen Variablen, als Bestandteil eines trainierten Algorithmus als prognostischer Indikator des Risikos von Fernrezidiven von Brustkrebs eingesetzt.</p> <p>Abbildung 1: Prosigna®-Testverfahren</p>  <pre> graph LR A[FFPE Tissue Extraction] --> B[RNA Extraction] B --> C[Hybridization] C --> D[Sample Processing On Prep Station] D --> E[Data Collection on Digital Analyzer] E --> F[Data Analysis] </pre> <p>Tabelle 1: Komponenten des Prosigna®-Tests und des nCounter Dx Analysesystems <i>(siehe S. 62 Original-Dokument)</i></p> <p><u>Verfahren zur Probengewinnung und -handhabung - Präparation von FFPE-Gewebeproben</u></p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Der Prosigna®-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik verwendet RNA, die aus Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem (FFPE) Brusttumorgewebe extrahiert wurde, das zuvor als invasives Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Brusttumorgewebe, das näher klassifiziert wurde als invasives duktales Karzinom, invasives lobuläres Karzinom, invasives Karzinom mit duktalem und lobulären Komponenten (gemischter Karzinomtyp) oder Karzinom NST (no special type) oder NOS (not otherwise specified), muss von einem Pathologen identifiziert werden.</p> <p>Zunächst führt der Pathologe eine H&E-Färbung an einem auf einem Objektträger aufgetragenen Tumorgewebeschnitt durch, um den brauchbaren Bereich des invasiven Mammakarzinomgewebes zu identifizieren. Die Tumorfläche auf jedem H&E-gefärbten Objektträger muss eine Größe von $\geq 4 \text{ mm}^2$ betragen. Der Tumorzellgehalt auf jedem H&E-gefärbten Objektträger muss $\geq 10\%$ entsprechen.</p> <p>Der Pathologe kreist den Bereich auf dem H&E-gefärbten Objektträger ein, der invasives Tumorgewebe enthält, und dieser eingekreiste Bereich wird auf den/die nicht gefärbte/n Objektträger übertragen. In Tabelle 2 ist die erforderliche Anzahl Objektträger je nach geschätzter Tumorfläche (mm^2) angegeben.</p> <p>Tabelle 2: Erforderliche Anzahl Objektträger je nach geschätzter Tumorfläche <i>(siehe S. 63 Original-Dokument)</i></p> <p>Vor der RNA-Extraktion wird eine Makrodissektion des Bereichs mit brauchbarem invasivem Mammakarzinomgewebe mit ausreichendem Tumorgewebegehalt auf den Objektträgern vorgenommen</p> <p><u>RNA-Extraktion</u></p> <p>NanoString hat sich mit Roche Diagnostics zusammengeschlossen, um ein RNA-Extraktionskit (FFPET RNA Isolierungskit) für diesen Test anzubieten. Roche Diagnostics ist der Hersteller dieses Kits und NanoString vertreibt es zusammen mit den anderen für die Durchführung des Prosigna®-Gensignaturtests für die Brustkrebs-Prognostik erforderlichen Reagenzien. Das Extraktionskit besteht aus Proteinase K und entsprechenden Puffern zur Gewebelyse, DNase und Puffern zur Entfernung der genomischen DNA sowie Spinsäule mit Puffern zur Bindung, Waschung und Elution der aufgereinigten</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>RNA. Das Kit verfügt über die CE-Kennzeichnung und ist von der FDA als ein Medizinprodukt der Klasse I zugelassen.</p> <p>Für die Präparation der Gewebeproben für Prosigna® können auch andere RNA-Isolierungskits als das von Roche Diagnostics verwendet werden, sofern sie die Spezifikationen gemäß den Prosigna®-Produktinformationen erfüllen.</p> <p>Nach der Extraktion der Gesamt-RNA und Entfernung von genomischer DNA muss die RNA getestet werden, um zu gewährleisten, dass sie die Spezifikationen gemäß Tabelle 3 erfüllt. <i>(siehe S. 64 Original-Dokument)</i></p> <p>Der empfohlene RNA-Input für den Test beträgt 250ng. Der akzeptable RNA-Input-Bereich für die Hybridisierung liegt zwischen lediglich 125 ng und bis zu 500 ng.</p> <p><u>Hybridisierung und Verarbeitung auf dem nCounter-Analysesystem</u></p> <p>Nach Aufreinigung der RNA aus der FFPE-Gewebeprobe ist beim Prosigna®-Test ein begrenzter Arbeitsaufwand erforderlich. Die direkte (ohne Vervielfältigung) Hybridisierung der RNA-Ziele erfolgt isothermisch bei 65°C in einem Wärmeblock und die hybridisierten Zielsondenkomplexe werden mit einem eigenen Pipettierroboter (Prep Station 5s) verarbeitet und mit einem epifluoreszenten Scanner (Digital Analyzer 5s) visualisiert. Die Instrumente Prep Station 5s und Digital Analyzer 5s (die gemeinsam das nCounter Dx-Analysesystem bilden) sind beide für das Gerät erforderliche Komponenten. Sämtliche Reagenzien für die Verarbeitung auf dem automatischen nCounter System werden als Kit bereitgestellt.</p> <p><u>Externe und interne Kontrollen</u></p> <p>Externe und interne Kontrollen sind im Testkit und -verfahren integriert. Tabelle 4 enthält eine Liste der Kontrollen mit dem jeweiligen Zweck.</p> <p>Tabelle 4. Beschreibung der Testkontrollen <i>(siehe S. 64 Original-Dokument)</i></p> <p><u>Training und Labor-Validierung</u></p> <p>NanoString Technologies bietet ein effektives Trainingsprogramm für Labortechniker, die den Prosigna®-Test durchführen sollen. Das Trainingsprogramm umfasst Reagenzien für bis zu 6 Techniker für die Verarbeitung von Gewebeproben auf der Grundlage</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>von Gewebeschnitten auf Objektträgern. Die Bewertung der Kompetenz der am Training beteiligten Techniker erfolgt durch einen Vergleich ihrer Ergebnisse mit dem „Goldstandard“, d.h. den vom Trainer an den gleichen Gewebeproben erzielten Richtwerten. Die internationalen Standards für molekulardiagnostische Labors verlangen, dass für jeden Test dessen Genauigkeit und Präzision validiert werden muss, bevor er für die Patientenversorgung eingesetzt wird. NanoString stellt ein „Starterkit“ mit dem Gerätesystem zur Verfügung, zu dem Testkits und synthetische Standards gehören, die für die Validierung der Genauigkeit und Präzision des Prosigna®-Tests in einem zugelassenen klinischen Labor verwendet werden können.</p> <p><u>Labor für den Prosigna®-Test</u> Die Verarbeitung einer Charge (bis zu 10-Gewebeproben pro Charge) des Prosigna®-Tests beansprucht, von Anfang bis Ende gerechnet, insgesamt 55 Minuten Arbeitszeit je Techniker und Gewebeprobe (davon entfallen lediglich ~10% auf die Verarbeitung der Gewebeproben auf dem nCounter System); dazu kommt die Arbeitszeit, die der Pathologe für die Erstellung des Patientenberichtes und die Prüfung der Ergebnisse der Patientin benötigt. Der Prosigna®-Test ist eine effiziente und einfache Methode für die Einschätzung der Prognose einer Brustkrebs-Patientin durch einen komplexen Genomtest.</p> <p>Die für die Durchführung des Prosigna®-Tests mit dem NanoString nCounter-Analysesystem erforderlichen Arbeitsschritte, Laborzeit und übrige Arbeitszeiten lassen sich in die folgenden Kategorien zusammenfassen, die auf zwei aufeinander folgende Tage aufgeteilt werden:</p> <p>Tag eins</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einrichten der Durchlaufset-ID (RSID) auf der Internetanwendung • Einrichten der RNA-Hybridisierung mit dem Prosigna®-CodeSet (Setup 30 Minuten, Hybridisierung 15-21 Stunden) 66 <p>Tag zwei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einrichten und Inbetriebnahme der Prep Station (Setup 20 Minuten, 2-3 Stunden je Durchlauf, je nach Anzahl der Gewebeproben-Durchläufe) 	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Einrichten und Scannen des Magazins auf dem Digital Analyzer (Setup 5 Minuten, 2,5-4,5 Stunden je Magazin, je nach Anzahl der Gewebeprobe-Durchläufe) • Berichtabruf (30 Minuten) <p><u>Analytische Validierung des Prosigna®-Tests</u> Wie bereits ausführlich in der Antwort zu Frage 7 aufgeführt, wurden sämtliche hier aufgeführten Verfahren durch eine Reihe von analytischen Studien in mehreren Labors sorgfältig validiert. Diese analytischen Validierungsstudien haben gezeigt, dass der Prosigna®-Test in seiner Robustheit den Tests in einem zentralen Labor gleichwertig ist, und dies, obwohl er unmittelbar bei ambulant in der vertragsärztlichen Versorgung tätigen Labormedizinern durchgeführt werden kann.</p>	
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V	Keine Angaben	
Roche Pharma AG	<p>Die hier beschriebenen Tests wurden größtenteils in retrospektiven Studiendesigns, mit zum Teil heterogenen Patientenpopulationen, hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft untersucht und validiert. Ein deutsches Brustkrebsexpertenteam hat unter anderem die Relevanz der multigene assays für den Klinikalltag im Rahmen der St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013 kommentiert und verweist auf die fehlenden prospektiven Datensätze, die eine Therapieentscheidung für oder gegen Chemo belegen (Untch et al., Breast Care 2013).</p> <p>Dem gegenüber stehen Therapieentscheidungen, wie sie im Rahmen eines companion Diagnostics (Therapiebegleitende Diagnostik) adressiert werden. Diese sollten in einem dafür geeigneten, prospektiven Studiendesign unter Einbezug der relevanten klinischen Endpunkte validiert werden (clinical utility).</p> <p>Die laufenden prospektiven Studien MINDACT (für Mammaprint) und TAILORx (für Oncotype Dx) werden helfen die Ausstehenden Fragen bezüglich Prädiktivität von multigene assays gezielt beantworten zu können (Referenz: clinical trials.gov).</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Sividon Diagnostics GmbH	<p>Der EndoPredict-Test kann vor Ort im Brustzentrum beim Pathologen qualitätsgesichert durchgeführt werden. Daher ist ein Versand der Tumorprobe zur Analyse in einem Zentrallabor im Ausland nicht notwendig. Die Pathologie kann dadurch im Rahmen ihrer Kernkompetenz die komplette Gewebe-basierte Diagnostik eines Mammatumors im Brustzentrum durchführen, die Ergebnisse im Gesamtkontext beurteilen und im Tumorboard vertreten sowie als direkter Ansprechpartner für alle Aspekte der Gewebeanalyse dienen. Die Durchführung des CE-markierten EndoPredict-Tests ist damit eine ärztliche Leistung durch einen zugelassenen Leistungserbringer im deutschen Gesundheitswesen. Die rechtlichen Voraussetzungen der Leistungserbringung und die damit verbundenen Haftungsfragen sind dadurch eindeutig geklärt. Vorteilhaft für die Patientin ist darüber hinaus, dass das Ergebnis durch die einfachere Logistik deutlich schneller (weniger als eine Woche; [28]) vorliegt und die PathologInnen die Testergebnisse im interdisziplinären Tumorboard und gegenüber den Patientinnen vertreten und im Beratungsgespräch erläutern können.</p> <p>Die Leistung kann durch jede/n Facharzt/ärztin für Pathologie mit Zusatzqualifikation in Molekularpathologie erbracht werden, wenn die notwendige Laborausstattung vorhanden ist. Apparative Voraussetzungen sind neben der Standardausstattung einer Pathologie zur Durchführung von Diagnostik an Paraffinschnitten ein Standardmolekularbiologie-Labor, wie es beispielsweise für die Mutationsdiagnostik in vielen Pathologien bereits vorhanden ist. Zusätzlich wird ein spezielles CE-markiertes quantitatives „real-time“ PCR Gerät (VERSANT kPCR Amp/Detect Instrument der Firma Siemens Healthcare Diagnostics) benötigt. Derzeit besitzen bereits 14 Pathologische Institute in Deutschland dieses spezielle PCR-Gerät.</p> <p>EndoPredict ist ein CE-markiertes Medizinprodukt, was die Qualität der Reagenzien und der zugehörigen, ebenfalls CE-markierten Software sicherstellt. Das verwendete PCR-Gerät der Firma Siemens ist ebenfalls für diagnostische Zwecke CE-markiert und muss nach Herstellervorgaben regelmäßig durch den Hersteller gewartet und in seiner korrekten Funktion geprüft werden. Die Qualität wird außerdem durch die qualitätsgesicherte Durchführung des Tests in einem zertifizierten Pathologielabor gewährleistet. Bei Einführung des Tests in einem Pathologischen Institut wird eine intensive Schulung der</p>	

Frage 14: Welche Qualitätsanforderungen an die Durchführung und Auswertung der Ergebnisse und welche Anforderungen und Aufwände (z. B. Aufbereitung und Analyse der Proben) sind für die in Tabelle 1 genannten Test jeweils erforderlich? Unterscheiden diese sich hierbei wesentlich? Unterscheiden sie sich gegenüber weiteren Vorgehensweisen ohne Einschluss eines der in Tabelle 1 genannten Tests? Benennen Sie bitte ggf. jeweils Vor- oder Nachteile diesbezüglich.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Mitarbeiter sowie Validierung und Verifikation des Tests („Instrument qualification, operation qualification“ [IQ/OQ]) durchgeführt. Hierbei müssen die vom Hersteller vorgegebenen Spezifikationen erreicht werden. Ein Teil der IQ/OQ muss nach Herstellervorgaben in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Die robuste Durchführung des EndoPredict in Pathologielabors wurde in einem Ringversuch gezeigt [31], die analytischen Validierungsdaten des Tests sind im Rahmen der CE-Entwicklung dokumentiert und in der Gebrauchsanweisung veröffentlicht. Außerdem gibt es Publikationen mit Gutachterverfahren, in denen analytische Leistungsdaten des Tests veröffentlicht sind [30,32].</p> <p>Die EndoPredict-Analyse kann sowohl an der Nadelbiopsie als auch am Tumoroperationspräparat unter Verwendung von Formalin-fixiertem, Paraffin-eingebetteten (FFPE) Gewebe erfolgen, das routinemäßig bei jeder Brustkrebs-Diagnostik und -Behandlung gewonnen wird. Somit kann vorhandenes Material verwendet werden, und zusätzliche Leistungen in Bezug auf Gewebepreparation fallen durch EndoPredict nicht an. Die Analyse mit EndoPredict inklusive RNA-Isolation und Auswertung kann innerhalb eines Tages erfolgen. Inklusive Vorbereitung und Versand der Proben sowie Erstellung und Versand des Befunds liegt das Ergebnis für die Patientin in der Regel in weniger als einer Woche vor.</p>	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	<p>Mammaprint und Femtelle erfordern Frischmaterial (für Mammaprint liegen jetzt weitere Paraffin-basierte Tests wie TaretPrint, Blueprint etc. vor), Oncotype DX, Endopredict und Prosigna werden am Paraffinblock durchgeführt. Sämtliche Tests ersetzen nicht die konventionelle pathologische Aufarbeitung, sondern müssen zusätzlich gezielt und „individualisiert“ angefordert werden. Frischmaterial stellt hohe Anforderungen an die Logistik und präoperative Planung.</p> <p>Mammaprint und Oncotype DX werden zentral bestimmt, die übrigen Tests können dezentral durchgeführt werden. Dies impliziert entsprechende Anforderungen an Ringversuche etc.</p>	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Frage 15

Institution	Antwort	Anmerkungen
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	<p>Die von Ihnen kompilierte Tabelle 1 enthält eine Vielzahl von Methoden, von denen nach unserer Auffassung lediglich vier als Biomarker für die Wahl der Therapie beim Mammakarzinom in Deutschland relevant sind: Oncotype DX, EndoPredict, MammaPrint und PAM50. Lediglich diese Tests werden daher auch in den aktuelle Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie bewertet²⁶:</p> <p>Von den genannten Tests sind derzeit der EndoPredict, der MammaPrint und der PAM50 zur Verwendung in der Europäischen Union CE markiert. Der rechtliche Status des Oncotype DX ist ungeklärt und nur das Versandgefäß, mit dem die Tumorprobe zur Analyse durch den Oncotype DX in die USA versandt wird, ist CE markiert. Die Rechtsauffassung der EU Kommission ist, dass die Anwendung dieser Art von Tests an Patientinnen in der EU einen Verstoß gegen die IVD Richtlinie 98/79/EC darstellt⁴⁴.</p> <p>Bei den übrigen Biomarkertests ist fraglich, ob sie für eine praktische Anwendung derzeit in Frage kommen und ob Ihre Bewertung oder gar Erprobung zum jetzigen Zeitpunkt einen sinnvollen Einsatz der Ressourcen des G-BA darstellen würde.</p> <p>BluePrint, TargetPrint und Radox BCA sind Methoden zur Bestimmung des Intrinsischen Subtyps von Brustkrebs. Die klinische Validierung dieser Typisierungen ist bisher nicht erfolgt. Die Tests haben daher zur Zeit ausschließlich experimentellen Charakter und ihr Testergebnis kann daher zur Zeit noch nicht in klinische Entscheidungen übersetzt werden.</p> <p>Der Breast Cancer Index und Mammostrat sind in Deutschland nicht erhältlich. Pläne der Hersteller BioTheranostics und Clariant/GE zu diesen Produkten sind uns nicht bekannt.</p> <p>Die Rotterdam 76 Signatur (Veridex) und der Genomic Grade Index (Ipsogen/Qiagen) sind weltweit nicht erhältlich. Zu beiden Tests gab es seit längerer Zeit keine neuen, relevanten Publikationen.</p> <p>Zu IHC4 gibt es keinen kommerziellen Anbieter. Die immunhistochemischen Einzelbestimmungen (ER, PR, HER2 und Ki67), die dem IHC4 zu Grunde liegen, werden in</p>	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Deutschland von zahlreichen Pathologischen Instituten angeboten. Hier wäre sinnvollerweise mit der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und dem Berufsverband Deutscher Pathologen zu klären, ob, und wenn ja wann, mit einer Standardisierung der Marker gerechnet werden kann. Solange diese Standardisierung nicht erreicht worden ist, ist eine Bewertung oder gar Erprobung dieser Methode unserer Ansicht nach schwierig.</p>	
<p>Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</p> <p>Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</p>	<p>Die Genexpressionstests müssen technisch/analytisch hinreichend validiert sein. Für den EndoPredict Test konnte in einem umfassenden Ringversuch mit 7 Pathologien gezeigt werden, dass der Test sehr robust und reproduzierbar in der molekularen Pathologie durchgeführt werden kann (Denkert et al., Virchows Arch., 2012, Kronenwett et al., BMC Cancer, 2012)36-37. Für PAM50 wurden kürzlich vergleichbare Daten publiziert (Nielsen et al., BMC Cancer, 2014)38. Beide Tests wurden zusätzlich einer umfassenden (prä-) analytischen Validierung unterzogen (Kronenwett et al., BMC Cancer, 2012; Nielsen et al., BMC Cancer, 2014)37-38. Im Gegensatz zu EndoPredict/PAM50 hat der Oncotype DX Test keine CE-Markierung und wird ausschließlich in einem Zentrallabor in den USA durchgeführt. Beim EndoPredict und PAM50 Test ist der logistische Aufwand somit deutlich geringer, da die Gewebeprobe nicht ins Ausland verschickt werden müssen und direkt in der molekularen Pathologie durchgeführt werden können. Somit liegt das Testergebnis meist innerhalb weniger Tage vor und der Pathologe steht für Rückfragen zur Verfügung. Bei der Auswertung der Ergebnisse werden beim PAM50 und EndoPredict Test klinische Parameter berücksichtigt. So integriert der PAM50-ROR Test die Information über die Tumorgröße. Beim EndoPredict wird die molekulare Information mit der Tumorgröße und dem Lymphknotenstatus zu einem Hybrid-Score – dem EPclin –kombiniert.</p>	
<p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.</p>	<p>Keine Angaben</p>	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
<p>Genomic Health Deutschland GmbH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Obwohl inzwischen einige Brustkrebspatientinnen bei einem Antrag auf Kostenübernahme durch ihre Krankenkasse die Kosten erstattet bekommen (ca. 30%), ist dennoch bisher kein regelhafter und einheitlicher Zugang von GKV-Versicherten und Ihren behandelnden Ärzten zum Oncotype DX® Brustkrebstest möglich. Privatversicherte sind hier im Vorteil. Bisherige Initiativen bezüglich Erstattung des Tests: • Krankenhäuser: 3x NUB Anträge in 2010, 2011, 2013 (in 2011, 2013 von > 100 Häusern) => Status 2, KEINE FINANZIERUNG, Begründung unklar • Nutzen des Verbotsvorbehalts im Krankenhaussektor: Finanzierung durch Einspareffekte => SCHEITERT an der Sektorengrenze, Krankenhäuser müssen Test bezahlen, Kassen profitieren vom Einspareffekt der ambulanten Chemotherapie • Genomic Health: Antrag auf Erprobung nach §137e SGB V wurde durch G-BA angenommen => BUDGETENTSCHEIDUNG NEGATIV, bisher keine Begründung • G-BA auf Antrag des GKV-Spitzenverband: Beratungs- und Bewertungsverfahren von 9 Biomarkertests nach §135 und §137c SGB V (Dez 2013) => LAUFZEIT > 4 JAHRE, Beschleunigung nötig (§137e Potentialbewertung für den Oncotype DX liefert Teil der nötigen Bewertung). <p>Bis auf weiteres bleibt der Nutzen von genomischen Verfahren GKV Patientinnen in Deutschland vorenthalten!</p> <p>In Zusammenfassung der Situation der Brustkrebspatientinnen und dem bereits langfristigen Bemühen um Erstattung des Oncotype DX® Tests bleibt zu fordern:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es besteht dringender Handlungsbedarf, den Konflikt zwischen Leitlinien-gerechter Behandlung von Brustkrebspatientinnen und der Erstattung von Genexpressionstests aufzulösen 2. Der Oncotype DX® Brustkrebstest ist umfassend validiert und erfüllt den für die Erstattung notwendigen Evidenzgrad 1 (2. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA) 	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>3. Die verschiedenen kommerziell erhältlichen Genexpressionstest beim primären Brustkrebs sind NICHT gegeneinander austauschbar. Jeder Test kann nur in seiner validierten Form eingesetzt werden und liefert die Informationen, die in der Entwicklung des Tests wissenschaftlich belegt wurde. Der Oncotype DX® Brustkrebstest ist der einzige Genexpressionstest, der prädiktiv für den zu erwartenden Nutzen der Chemotherapie validiert ist und umfassend robuste Evidenz vorweist, was zur alleinigen Empfehlung in Leitlinien wie der des britischen NICE und der internationalen Konsensuskonferenz von St. Gallen bzw. zur alleinigen Aufnahme als prädiktiver Genexpressionstest in die deutsche AGO-Leitlinie geführt hat.</p> <p>Eine Lösung für die geregelte und einheitliche Kostenübernahme von GKVPatientinnen bei Behandlung in zertifizierten Brustzentren und indikationsbezogenem Einsatz des Oncotype DX® Brustkrebstests ist dringend umzusetzen.</p>	
HELIOS Kliniken Schwerin GmbH	Aus meiner Sicht brauchen wir noch Studien, oder es sollten zumindest Evaluation der Patientendaten erfolgen. Wir brauchen dringend einen Test, der uns zu einer besseren Selektion verhilft.	
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	<p>PAM50 und EndoPredict werden von im deutschen Gesundheitssystem zugelassen Leistungserbringern durchgeführt.</p> <p>Durch die dezentrale Durchführbarkeit ist bei diesen beiden Test gewährleistet, dass die Ergebnisse zeitnah vorliegen und damit die interdisziplinäre Tumorkonferenz und die Patientinnen eine baldige Therapiesicherheit erhalten.</p>	
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Der zeitliche Aspekt brennt uns auf der Seele. Eine Kostenübernahme seitens der gesetzlichen Krankenkassen ist lange überfällig. Wir befürchten, dass durch langwierige politische Verfahren Frauen noch über Jahre wider besseren Wissens über- bzw. untertherapiert werden.	
Myriad GmbH		
NanoString Technologies GmbH	Das nCounter® Analysesystem von NanoString Technologies ist ein automatisiertes Multiapplikationssystem zur digitalen Detektion und Analyse, das die gleichzeitige Profilierung von bis zu 800 Molekülen aus einer einzigen Gewebeprobe mithilfe einer Barcode-Technologie durchführt. Das System bietet ein einfaches, kostengünstiges Verfah-	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>ren zur simultanen Profilierung von Hunderten von mRNAs, microRNAs oder DNA-Zielen mit hoher Sensitivität und Präzision. Die digitale Erfassung von Zielmolekülen und die effiziente Multiplex-Verarbeitung machen Kompromisse zwischen Qualität und Quantität der Daten unnötig und produzieren eine dem Goldstandard entsprechende Sensitivität und Reproduzierbarkeit für Studien von Hunderten von Zielen. Anders als bei anderen Verfahren, sieht das Protokoll keine Vervielfältigungsschritte vor, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse beitragen könnten. Das System bietet einerseits die Leistung, die den Anforderungen für anspruchsvollste moderne Forschungsanwendungen gerecht wird, ist aber andererseits leicht genug zu handhaben, um den Einsatz in klinischen Labors an beliebigen Standorten zuzulassen.</p> <p>Die Prosigna®/nCounter-Technologie ermöglicht eine direkte Bestimmung von mRNA-Fragmenten, die vom FFPE-Tumorgewebe einer Patientin isoliert wurden, zur Bewertung der Genexpression. Dadurch ist das mit der Transkription/Vervielfältigung von RNA aus dem FFPE-Tumorgewebe von Patienten verbundene Verzerrungspotenzial ausgeschlossen, und es wird ein Dynamikbereich erzielt, der den Chip-basierten Technologien überlegen ist. Darüber hinaus verwendet Prosigna® eine doppelte Sonde und Lösungsphase-Hybridisierung, während die aktuell verwendeten Chip-basierten Plattformen üblicherweise mit einer einzigen Sondensequenz pro Gen arbeiten. Diese technischen Vorteile des Systems ermöglichen eine erhöhte Sensitivität und analytische Reproduzierbarkeit, die exakte und dezentrale Tests sowie potenziell eine breitere Zugänglichkeit zulassen.</p> <p>Insgesamt sind Nukleinsäure-basierte Techniken per se weniger anfällig für Assay-Variationen aufgrund von Unterschieden in der Verarbeitung/Handhabung von Gewebeproben als immunhistochemische (IHC)-Verfahren (z.B. IHC4, Mammostrat). Unterschiede in der Probenhandhabung, in der Verarbeitung und Interpretation in der realen Welt der klinischen Praxis sind wahrscheinlich wesentliche Störfaktoren bei der praktischen Anwendung von IHC-basierten Technologien.</p> <p>Fänger- und Reporter-Sonden enthalten jeweils spezifische DNA-Sondensequenzen für die Hybridisierung und Aufreinigung der Ziele. Die Fänger und Reporter-Sonden bilden mit den Positiv- und Negativ- Kontrollen das Code Set.</p> <p>Das nCounter-System misst die Genexpression mittels eines dreistufigen Verfahrens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hybridisierung der mRNA-Gewebeproben an den Fänger- und Reporter-Sonden von NanoString. Dadurch wird das Verzerrungspotenzial durch enzymatische Reaktionen ausgeschaltet. 	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Nach der Hybridisierung werden die Gewebeproben auf der nCounter® Prep Station bearbeitet. Die nCounter® Prep Station arbeitet mit zwei aufeinanderfolgenden Magnetic-Bead-Prozessen zur Aufreinigung. Sie isoliert die hybridisierten mRNA-Moleküle von den überschüssigen Reporter- und Fänger-Sonden, immobilisiert die Reporter-Sonden und bereitet sie für die Datenerhebung vor. • Die Daten aus jeder Gewebeprobe werden durch den nCounter® Digital Analyzer erfasst. Dieses Gerät arbeitet mit beugungsbegrenzter Abbildung mit hoher Vergrößerung, um eine „Zählung“ von fluoreszierenden Barcodes in jeder Gewebeprobe zu ermöglichen. Da jeder Barcode jeweils ein einzelnes mRNA-Molekül spezifisch identifiziert, kann der nCounter® Data Analyzer für jede mRNA von Interesse in jeder biologischen Gewebeprobe eine Bestandsliste erstellen. Die Ergebnisse werden für die Bestimmung des intrinsischen Subtyps und anderer entsprechender Arbeitsergebnisse verwendet. <p>Analysen von Daten aus prospektiv-retrospektiven klinischen Validierungsstudien mit identischen Tumor-RNA-Proben haben gezeigt, dass die durch Prosigna® ermittelten prognostischen Informationen zu Rezidivrisiko-Score (ROR) und Risikokategorie, geschätzt auf der Grundlage von Vergleichen von Wahrscheinlichkeitsquotienten, den Ergebnissen der aktuell verwendeten Technologien wie Oncotype DX überlegen sind. Insbesondere erbringen die ROR-Risikokategorien von Prosigna® signifikant mehr prognostische Informationen zu Spätrezidiven (mehr als 5 Jahre). Und schließlich liefert der Prosigna®-Patientenbericht auch noch weitere klinisch wertvolle Hinweise neben dem ROR-Score und der Risikokategorie, wie etwa die Charakterisierung des molekularen intrinsischen Subtyps und den Proliferationsscore des Tumors der jeweiligen Patientin; dies sind nützliche Parameter, um die optimale Entscheidung hinsichtlich der einzusetzenden Chemotherapeutika zu treffen.</p> <p>Neben Prosigna® für Brustkrebs gibt es noch weitere Beispiele erfolgreicher Zielsignaturen in der Onkologie, bei denen das nCounter® Analysesystem verwendet wird.</p> <p>Medulloblastom: Genexpressionssignatur und -subtypisierung</p>	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	<p>Northcott, PA. et al.: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. <i>Nature</i>. 2012 Aug 2;488(7409):49-56</p> <p>Fusionsgene beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Lira, ME. et al.: Multiplexed Gene Expression und Fusion Transcript Analysis to Detect ALK Fusions in Lung Cancer. <i>The Journal of Molecular Diagnostics</i>, Vol. 15, No. 1, Januar 2013</p> <p>Brustkrebs: Medikamentenresistenzanalyse</p> <p>miRNA-Profilierung beim Kolonkarzinom Valeri et al: MicroRNA-135b Promotes Cancer Progression by Acting as a Downstream Effector of Oncogenic Pathways in Colon Cancer. <i>Cancer Cell</i> 2014, 25, 469–483, Balko, JM. et al: Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. <i>Nat Med</i>. 2012 Jul;18(7):1052-9</p> <p>Ursprungzellen-Subtypisierung beim Lymphom</p> <p>Scott, DW. et al.: Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. <i>Blood</i>. 2014 Feb 20;123(8):1214-7</p> <p>miRNA-Profilierung beim Glioblastom</p> <p>Suh, SS. et al.: MicroRNAs/TP53 feedback circuitry in glioblastoma multiforme. <i>Proceedings of National Academy of Sciences</i>, Apr 3 2012; 109(14):5316-21</p> <p>Proteinprofilierung bei Tumoren</p> <p>Ullal AV. et al.: Cancer cell profiling by barcoding allows multiplexed protein analysis in fine-needle aspirates. <i>Sci Transl Med</i>. 2014 Jan 15;6(219)</p>	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
Netzwerk Diagnostik Berlin-Brandenburg e.V	<p>Nicht wirtschaftlich beziffert werden kann der Gewinn an Lebensqualität für beide Gruppen von Patienten: die, die eine unnötige Chemotherapie nicht erhalten oder die, denen eine notwendige Therapie nicht vorenthalten wird. Allein dieser Aspekt wäre moralisch eine Verpflichtung. Als Hemmnis zur Umsetzung der neuesten Erkenntnisse für die Versicherten hat sich der zeitliche Verzug bis zur Eingliederung in das Erstattungssystem erwiesen. Wir begrüßen daher sehr, dass moderne Methoden der personalisierten Medizin in das Erstattungssystem integriert werden sollen und erwarten eine positive Entscheidung.</p> <p>Damit innovative Produkte nicht an der E8M-Hürde scheitern und zügig verfügbar werden, hat das DiagnostikNet-88 das Konzept der Innovationsziffer entwickelt. Dessen Kern: Eine variable Ziffer erstellen, die vorübergehend in den E8M und -sofern sich ein klinischer Nutzen zeigt und die Nutzenbewertung positiv ausfällt- als Regelleistung in den Katalog aufgenommen wird.</p> <p>Wir verweisen in diesem Zusammenhang außerdem auf den "Aufruf zur Verbesserung der onkologischen Versorgung krebskranker Patienten mittels personalisierter Tumormedizin"- eine gemeinsame Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der PneumologischOnkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft zusammen mit zahlreichen Fachgesellschaften. Diesen Aufruf fügen wir in Kopie bei.</p>	
Roche Pharma AG	<p>1)Die den aufgeführten Tests zugrunde liegenden Gene bzw. Proteine überschneiden sich in den jeweiligen Tests nur gering. Alle Tests jedoch führen zu einer gleichen Risikoabschätzung für ein Rezidiv.</p> <p>Die Risk-benefit Evaluierung sollte hier sehr sorgfältig gemacht werden um keine lebenserhaltende Therapie vorzuenthalten.</p> <p>2) Die Europäische Richtlinie für Medizinprodukte wird gerade überarbeitet mit dem Ziel, die Anwendung und Sicherheit von Medizinprodukten den Bedürfnissen entsprechend anzupassen. Eine der wichtigsten Neuerungen hat Auswirkungen auf die Einstufung von Therapiebegleitenden Diagnostika, den sogenannten companion Diagnostics. Diese werden nicht länger als „low risk“ deklariert. Des Weiteren wird die Einhaltung von Sicherheits- und Effizienzkriterien gezeigt werden müssen, wie z.B. analytische und klinische Effizienz, Sensitivität sowie Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert (PPV und NPV) und die klinische Anwendbarkeit. (Pignatti et al, Clin Cancer Res; 2014)</p> <p>Die Neuauflage dieser Richtlinien sollte im Rahmen der hier diskutierten Fragestellung in Betracht gezogen werden. Im Zuge dessen ist eine Unterscheidung zwischen rein</p>	

Frage 15: Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Institution	Antwort	Anmerkungen
	prognostischen Biomarkern, die den Verlauf einer Krankheit beschreiben und prädiktiven Biomarkern, die in Zusammenhang mit zielgerichteten Therapien in Betracht gezogen werden, unerlässlich.	
Sividon Diagnostics GmbH	Im März 2014 wurde beim Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG) ein Antrag auf Kostenübernahme des EndoPredict durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung eingereicht. Die Begutachtung läuft noch. In diesem Antrag wurden der EndoPredict-Test und die Indikation im Detail beschrieben (Module 1-4; S. 2-20), die klinischen und analytischen Studien einzeln aufgelistet, bewertet und eine Nutzen-Risikoanalyse durchgeführt (Module 5 und 5a; S. 20-52) sowie die Daten der gesundheitsökonomischen Kosten-Effektivitätsanalyse zusammengefasst (Modul 6; S. 53-63). Außerdem finden sich im Anhang dieses BAG-Antrags eine EndoPredict-Literaturliste und Kopien der zentralen Publikationen zur Leistungsfähigkeit des Tests. Der BAG-Antrag findet sich, wie mit Frau Dr. Thomas vom G-BA telefonisch besprochen, als pdf-Datei in der Anlage zu diesem Formblatt und kann gerne für die Evaluation durch den G-BA verwendet werden.	
Westdeutsche Studiengruppe GmbH	Die Ergebnisse der internationalen Studiengruppen und eigene WSG Ergebnisse zeigen, dass durch die Tests zum Teil unterschiedliche Parameter gemessen werden und nicht durcheinander ersetzt werden können auch wenn der Name dies suggerieren mag. Die Bewertung muss daher für das einzelne Testsystem erfolgen. Es sind aus klinischer Sicht solche Tests zu bevorzugen, die im Rahmen von großen randomisierten klinischen Studien evaluiert werden und für welche auch prädiktive Daten zum Einsatz der adjuvanten (oder zumindest der neoadjuvanten) Chemotherapie vorliegen, die im Vergleich zu einer unabhängigen zentralpathologischen Aufarbeitung ausgewertet wurden.	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: "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"

Vom 20. Dezember 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2012 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die 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“, durchführen.

Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

**Konkretisierung des
Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:
Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch
ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder
gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzi-
nom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-
Primäroperation zugeordnet wird**

Vom 20. Dezember 2012

Mit Schreiben vom 5. Juli 2012 wurde durch den GKV-Spitzenverband die Bewertung „uPA und PAI-1 ELISA-Test“ gemäß § 135 Absatz 1 SGB V sowie gemäß § 137c SGB V beantragt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 20. Dezember 2012 gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1, 139a Abs. 3 Nummer 3 SGB V beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung 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“, zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung des „uPA 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, durchführen.

Die Bewertung soll, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I (2. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA) durchgeführt werden.

Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientencharakteristika: z. B. Alter, Rezeptorstatus (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2), Lymphknotenstatus,
- Vergleichsbehandlung: z. B. andere Methoden zur Entscheidungsfindung zur adjuvanten Chemotherapie,
- patientenrelevante Zielgrößen: z. B. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, metastasenfreies Überleben und eventuell andere Morbiditätsoutcomes (z. B. negative Folgen der Chemotherapie) sowie Lebensqualität.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

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

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss zur Annahme des Antrags zur Bewertung des „uPA und PAI-1 ELISA-Test“ durch den G-BA vom 24.11.2011, Antrag des GKV-SV einschließlich des als Anlage zum Antrag enthaltenen Gutachtens des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes,
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 und § 137c SGB V

Vom 17. April 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 17. April 2014 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom durchführen.

Berlin, den 17. April 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V



1000



**Konkretisierung des
Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:
Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für
oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim pri-
mären Mamma-Karzinom**

Vom 17. April 2014

Mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 wurde durch den GKV-Spitzenverband die Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 135 Absatz 1 SGB V und nach § 137 c SGB V beantragt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 17. April 2014 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom durchführen.

Die Bewertung soll, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I (2. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA) durchgeführt werden.

Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientencharakteristika: z. B. Alter, Rezeptorstatus (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2), TNM-Klassifikation
- Andere Methoden zur Entscheidungsfindung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie, insbesondere unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes und im Hinblick auf Verfahren ohne Einbeziehung von Biomarkern
- Bewertung des Einflusses verfügbarer bzw. empfohlener adjuvanter Chemotherapie-regime auf die Methoden der Entscheidungsfindung zur Durchführung der adjuvanten Therapie.
- Bewertung der Ergebnisse vergleichender Studien zwischen unterschiedlichen Testverfahren bzw. anderen Methoden der Entscheidungsfindung, insofern diese insbesondere bezogen auf patientenrelevante Zielgrößen sowie in Bezug auf die durch die unterschiedlichen Testverfahren ggf. formulierten Therapieempfehlungen vorliegen.



Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ (Projekt D13-02) sollen aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden.

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

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

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag des GKV-SV vom 2. Oktober 2013
- Beschluss zur Annahme des Antrags durch den G-BA vom 19. Dezember 2013,
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

IV. Quartal 2015

erfolgen.

IQWiG-Berichte – Nr. 238

**Bestimmung der
Antigenexpressionslevel von
uPA und PAI-1 beim
primären Mammakarzinom
mit intermediärem
Rückfallrisiko nach R0-
Primäroperation**

Abschlussbericht

Auftrag: D13-02
Version: 1.0
Stand: 22.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.01.2013

Interne Auftragsnummer:

D13-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Patrick M. M. Bossuyt, Academic Medical Center der Universität Amsterdam, Amsterdam
- Rolf Kreienberg, Universitätsklinikum Ulm, Frauenklinik, Ulm
- Anne W. S. Rutjes, Universität Bern, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Bern

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Martina Markes
- Dorothea Gechter
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Inger Janßen
- Julia Kreis
- Fueloep Scheibler
- Stefan Sauerland

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	6
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiendauer	9
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	10
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	11
4.2.2.1 Systematische Übersichten	11
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	11
4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	11
4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	12
4.2.2.5 Informationen aus der Anhörung.....	12
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	12
4.3 Informationsbewertung	12
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	14
4.4.2 Meta-Analysen	14

4.4.3	Sensitivitätsanalysen	15
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
4.5	Änderungen der Methodik.....	16
5	Ergebnisse.....	17
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	17
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	17
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	18
5.1.2.1	Systematische Übersichten	18
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	19
5.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	20
5.1.2.4	Zusätzliche Informationen zu einer relevanten Studie aus einer Autorenanfrage	21
5.1.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	21
5.1.3	Resultierender Studienpool	21
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	22
5.2.1	Studiendesign	22
5.2.2	Studienpopulation.....	26
5.2.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	27
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	28
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	28
5.3.2	Krankheitsfreies Überleben.....	29
5.3.3	Gesamtüberleben	30
5.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	31
5.3.5	Unerwünschte Ereignisse	31
5.3.6	Zusammenfassung der Beleglage.....	31
6	Diskussion.....	33
6.1	Diskussion des Abschlussberichts.....	33
6.1.1	Eingeschlossene Studien	33
6.1.2	Laufende Studien unklarer Relevanz	36
6.1.3	Ergebnisse	37
6.1.4	Vergleich mit Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften	38
6.1.5	Vergleich mit anderen HTAs.....	39
6.1.6	Vergleich mit anderen Biomarkern	39
6.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	39
6.2.1	Titel des Berichts.....	40
6.2.2	Ethische Probleme in der Durchführung von RCTs.....	40
6.2.3	Forderung zum Einschluss prospektiv geplanter retrospektiver Analysen	41

6.2.4	Forderung zum Einschluss einer weiteren Studie in die Nutzenbewertung	42
6.2.5	Übertherapie	42
7	Fazit.....	44
8	Liste der eingeschlossenen Studien	45
9	Literatur	47
Anhang A – Suchstrategien		53
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen		56
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten		63
Anhang D – Autorenanfragen.....		64
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	10
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studie.....	19
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	20
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	22
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	25
Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien	26
Tabelle 7: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation	27
Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	27
Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das krankheitsfreie Überleben	28
Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben.....	29
Tabelle 11: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben in der Chemo-N0-Studie – ITT- Population.....	30
Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Chemo-N0-Studie – ITT-Population...	31
Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	18
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	21
Abbildung 3: Patientinnenfluss der Chemo-NO-Studie.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
CMF	(Chemotherapie mit) Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil
EC	(Chemotherapie mit) Epirubicin und Cyclophosphamid
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
FEC	(Chemotherapie mit) Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	health technology assessment
HR	hazard ratio
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ITT	intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
R0-Resektion	Resektion eines Tumors im Gesunden

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Bestimmung der Antigenexpressionslevel des tumorassoziierten Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivators (uPA) und seines Inhibitor PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1 jeweils bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. In der eingeschlossenen Studie handelte es sich bei der adjuvanten Systemtherapie um Chemotherapie.

Es wurden RCTs mit einer Mindestdauer von einem Jahr eingeschlossen, die eine uPA- und PAI-1-basierte Strategie (nachgewiesen über ELISA [enzyme linked immunosorbent assay]) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation im Hinblick auf

- Gesamtüberleben,
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sollte anhand der konkreten Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie überprüft werden),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

untersuchten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 21.03.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem

wurden die Autoren der Publikation einer relevanten Studie zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen, und potenziell relevante Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft.

Ergebnisse

Insgesamt wurde 1 Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Bei dieser Studie handelte es sich um eine Studie im Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Nachbeobachtung der nicht randomisierten Teilpopulation), die untersuchte, ob Patientinnen, die nach klinisch-pathologischen Faktoren der Gruppe mit einem intermediären Rezidivrisiko zugeordnet werden konnten, bei hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 im Tumorgewebe nach einer adjuvanten Chemotherapie mit CMF länger überleben als ohne Chemotherapie. Eine Studie dieses Designs eignet sich in erster Linie dazu, einen Teilaspekt der Fragestellung zu beantworten, und zwar die Frage zum Effekt einer Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen, die anhand hoher Konzentrationen von uPA / PAI-1 ausgewählt wurden.

Hierzu wurden die Patientinnen über die Konzentrationen von uPA und PAI-1 in eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko unterschieden. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko wurden randomisiert: Entweder wurde ihnen eine Behandlung mit einer Chemotherapie zugewiesen oder sie wurden nachbeobachtet. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, die einer Randomisierung nicht zustimmten, wurden separat ausgewertet. Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko auf Basis der Konzentrationen von uPA / PAI-1 wurden nachbeobachtet – erhielten also keine Chemotherapie.

In der Intention-to-treat-Analyse dieser Studie konnte in der randomisierten Gruppe der Patientinnen mit hohen uPA / PAI-1-Konzentrationen weder für das Gesamtüberleben noch für das krankheitsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – festgestellt werden. Die Studie lieferte keinen Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom

mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

Schlagwörter: Urin-Plasminogenaktivator, Plasminogenaktivator-Inhibitor 1, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Urokinase-Type Plasminogen Activator, Plasminogen Activator Inhibitor 1, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

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, eventuell mit einer Ausdehnung auf wenige regionale 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 [1]. 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 [1]. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei 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 [1].

Rezidivrisiko nach der Primäroperation

Nach einer zunächst erfolgreich behandelten Brustkrebserkrankung kann der Tumor sowohl als isoliertes Rezidiv als auch als Rezidiv in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen wieder auftreten.

Es gibt hierfür 3 Risikogruppen: Bei Patientinnen mit operiertem invasivem Brustkrebs kann das Rezidivrisiko niedrig, intermediär oder hoch sein [2]. Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit einem intermediären Rezidivrisiko nach einer Primäroperation, bei der der Tumor „im Gesunden“, also mit tumorfreien Schnitträndern (R0-Resektion), entfernt wurde.

Bei Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen (negativer Nodalstatus) liegt ein intermediäres Rezidivrisiko dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [2]:

- Tumorgröße mehr als 2 cm
- Grading 2 oder 3 (Malignitätsgrad entsprechend histologischen Kriterien und / oder zytologischen Veränderungen)
- Eindringen des Tumors in umgebende Gefäße
- Brustkrebs mit Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2/neu-positiver Brustkrebs)
- keine Hormonsensitivität (Östrogen- und Progesteronrezeptoren fehlen)
- Erkrankungsalter unter 35 Jahre

Patientinnen mit bis zu 3 Lymphknotenmetastasen haben ein intermediäres Rezidivrisiko, wenn der Tumor hormonsensitiv (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptoren sind vor-

handen) und HER2/neu-negativ ist (keine Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 vorhanden) [2].

Diese Kategorisierung des Rezidivrisikos wird zur Therapiesteuerung eingesetzt und ist einer steten Weiterentwicklung unterworfen. Dem Bericht liegt die Kategorie des intermediären Rezidivrisikos aus dem St. Gallen-Konsensus 2007 [2] zugrunde, obwohl Brustkrebs aktuell eher nach molekularen Subtypen klassifiziert wird [3]. Diese Orientierung ist möglich, weil die verwendete Definition die Patientinnen umfasst, für die auch nach heutiger Klassifizierung keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation

Nach einer zunächst erfolgreichen Primäroperation ist es das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachgewiesene, 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 [1,4-7].

Die Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie beruht auf verschiedenen Faktoren: Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren erhalten zum Beispiel eine endokrine Therapie und Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs eine gezielte Anti-HER2/neu-Therapie, beispielsweise mit Trastuzumab [1,2]. Etablierte Faktoren, die für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen werden, sind u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading; bei den Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko kann diese Entscheidung jedoch nicht allein auf Basis dieser etablierten Faktoren getroffen werden: Ein großer Anteil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko und ohne Lymphknotenmetastasen wird auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden (ca. 70 bis 80 % nach 5 Jahren) [4]; daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde. Für diese Risikogruppe gibt es zurzeit weder eine klare Leitlinienempfehlung noch einen einheitlichen Versorgungsstandard hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie; es handelt sich also um eine Gruppe, für die bislang keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

uPA und PAI-1 als prädiktive Marker

Um die oben beschriebene Situation der unklaren Therapieempfehlung für die Gruppe von Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko zu verbessern, wurden mehrere unterschiedliche molekularbiologische Faktoren identifiziert und dahingehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Faktoren noch weitere Aussagen zum

Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen und somit als Biomarker dienen können. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [8]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen mit Tumoren, die einen bestimmten Marker exprimieren, haben zum Beispiel einen Nutzen von einer bestimmten Therapie, während Patientinnen mit Tumoren, die diesen Marker nicht exprimieren, keinen Nutzen von der Therapie haben [9].

Da ein großer Teil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben werden bzw. nicht davon profitieren werden.

Der tumorassoziierte Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und sein Inhibitor PAI-1 sind Biomarker, über die Aussagen zum voraussichtlichen Behandlungserfolg einer Chemotherapie getroffen werden sollen. Beide Proteine sind an einer Reihe von biologischen Prozessen (u. a. dem Abbau der extrazellulären Matrix) beteiligt, die es den Tumorzellen möglich machen, sich aus dem Gewebeverband zu lösen und die Metastasierung zu starten [10-12]. Erhöhte Konzentrationen von uPA / PAI-1 im Tumorgewebe sind mit einer schlechteren Prognose verbunden [13,14]. Es soll geprüft werden ob, diese beiden Marker auch im Sinne prädiktiver Marker zur Therapiesteuerung eingesetzt werden können.

Die Bestimmung der uPA- / PAI-1-Konzentrationen erfolgt über schockgefrorenes Tumorgewebe (100 bis 300 mg Frischgewebe) – in Deutschland in der Regel über den kommerziell erhältlichen Test FEMTELLE der Firma American Diagnostica GmbH. Es handelt sich bei diesem Test um einen ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), einem antikörperbasierten Nachweisverfahren zur Bestimmung der uPA / PAI-1 -Konzentration im Tumorgewebe. Ab einer Konzentration von 3 ng/mg Gesamtprotein im Tumorgewebeextrakt für uPA und / oder 14 ng/mg Gesamtprotein für PAI-1 wird das Rezidivrisiko der betreffenden Patientin innerhalb der Gruppe mit intermediärem Rezidivrisiko als vergleichsweise hoch betrachtet [11]. Wenn beide Werte, also sowohl die Konzentration für uPA als auch die für PAI-1 unter den jeweiligen Schwellenwerten liegen, wird das Rezidivrisiko der Patientin innerhalb der Gruppe mit intermediärem Rezidivrisiko als eher gering betrachtet.

Um bei Brustkrebspatientinnen die Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie zu verbessern, werden neben uPA und PAI-1 aktuell auch weitere der möglicherweise relevanten Biomarker mit vergleichbarer Fragestellung in großen randomisierten Studien untersucht [15-17].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war

- die Nutzenbewertung einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1

jeweils bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Es wurde davon ausgegangen, dass es sich bei der adjuvanten Systemtherapie in erster Linie um Chemotherapie handeln würde.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 21.03.2013 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.07.2013 wurde am 19.07.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.08.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 19.12.2013) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 21.03.2014, wurde am 28.03.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.04.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 12.06.2014 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

In den Hintergrund wurden Definitionen für prognostische und prädiktive Faktoren aufgenommen; außerdem erfolgte dort eine Überarbeitung der Beschreibung der Rolle prognostischer und prädiktiver Faktoren.

In den Hintergrund wurde außerdem ein Hinweis auf weitere Biomarker, die das Ziel einer Verbesserung der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie haben, aufgenommen.

Weiterhin wurde im Hintergrund ein Satz dazu eingefügt, dass die Methoden der Kategorisierung des Rezidivrisikos einer steten Weiterentwicklung unterworfen sind. Die Kategorie des intermediären Rezidivrisikos enthält jedoch – ungeachtet der aktuellen Weiterentwicklungen – in jedem Fall die Patientinnengruppe, für die keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann und ist deshalb die Grundlage für die Beantwortung der Fragestellung.

Die Prüfintervention wurde dahin gehend spezifiziert, dass die uPA- und PAI-1-Bestimmung über einen ELISA erfolgen muss.

Außerdem wurde die Studienpopulation dahingehend spezifiziert, dass es sich hierbei um Patientinnen mit *invasivem* Mammakarzinom handelt.

Im Anhang wurde die Reihenfolge der für die Fragestellung geeigneten Studiendesigns geändert, um so der Bedeutung der verschiedenen Designs besser gerecht werden zu können. Außerdem erfolgte eine Ausrichtung der grafischen Darstellung des Anreicherungsdesigns sowie der textlichen Darstellung für das Interaktionsdesign auf die Fragestellung des Berichts: So wurde in der grafischen Darstellung des Anreicherungsdesigns die Randomisierung einer anderen Teilpopulation zugeordnet und in der textlichen Darstellung des Interaktionsdesigns wurde der Begriff der „Standarddiagnostik“ durch die allgemeinere Formulierung „Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie“ ersetzt.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan wurde im Vorbericht neben redaktionellen Änderungen eine methodische Änderung hinsichtlich der Einschätzung der Patientenrelevanz des Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ vorgenommen (siehe Abschnitt 5.3), die in Abschnitt 4.5 näher erläutert wird.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Vergleich zum Vorbericht werden im Abschlussbericht die folgenden Aspekte vertieft diskutiert:

- Einschluss nicht randomisierter Studien (siehe Abschnitt 6.1.1),
- Stellenwert von Per-Protokoll-Analysen (siehe Abschnitt 6.1.3) und

- Stellenwert prognostischer Evidenz für die Zielsetzung (siehe Abschnitt 6.1.1).

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In den Bericht wurden Studien mit Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation eingeschlossen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention war eine uPA- und PAI-1-basierte Strategie (nachgewiesen über ELISA) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie.

Die Vergleichsintervention konnte jegliche andere Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie sein, die unabhängig von uPA und PAI-1 erfolgte.

Für den Vergleich der beiden Entscheidungsstrategien war gefordert, dass in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare systemische Therapieregimes eingesetzt wurden – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis von uPA und PAI-1 getroffen worden war. So war gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf das Therapieregime) zurückgeführt werden konnte.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sollte anhand der konkreten Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie überprüft werden)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer Intervention, die in diesem Fall eine Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Behandlung auf der Basis eines prädiktiven Biomarkers war.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Allerdings kann der Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie nicht über jeden RCT evaluiert werden. Inwieweit sich ein RCT hierfür eignet, wurde im Einzelfall geprüft.

Grundsätzlich konnten Studien eingeschlossen werden, die einem Interaktionsdesign folgten und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Systemtherapie oder keine – randomisiert werden. In diesem Design werden bei jeder teilnehmenden Patientin die Biomarker uPA und PAI-1 erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker und Therapie bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [9,18,19]. Möglich waren auch Studien im Strategiedesign [9,18,19], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also die uPA- und PAI-1-basierte Strategie oder eine von den uPA- und PAI-1-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Systemtherapie in der Regel nur innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [19]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign [18]) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten und konnten eingeschlossen werden.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: uPA- und PAI-1-basierte Strategie (nachgewiesen über ELISA) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: jegliche Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie, die unabhängig von uPA und PAI-1 ist (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); uPA: tumorassoziiertes Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Es war geplant, für solche Studien auf Analysen aus Subgruppenanalysen zurückzugreifen, sofern diese vorlagen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 21.03.2014 statt.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 31.03.2014 statt.

4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es wurde eine Autorenanfrage gestellt, da nicht alle für die Bewertung der Studie erforderlichen Informationen aus den vorliegenden Studiendokumenten zu entnehmen waren.

4.2.2.5 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen konnten in die Nutzen-bewertung einfließen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister
- vom G-BA übermittelte Unterlagen

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, die dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet wurden; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde.

Diskrepanzen in einem der genannten Selektionsschritte wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich

ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt werden. Darüber hinaus erfolgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, insbesondere bei einem großen Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil größer als 30 %). In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [22].

Ausnahmen von dieser Regel hätten zum Beispiel dann gemacht werden können, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben worden wären und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [23].

Die Ergebnisse wären auch bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile von mehr als 15 Prozentpunkten zwischen den Gruppen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen worden.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar gewesen wären, war geplant, die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammenzufassen. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [24]. In begründeten Ausnahmefällen hätten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden können. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorgelegen hätten, wären diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt worden.

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden [25].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [26]. Bei nicht bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise hätten erklären können. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3 und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren sollten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen bilden, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen hätte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen können. Ein als nicht robust eingestufte Effekt hätte zum Beispiel dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert worden wäre.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies hätten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein können. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen wäre hier das Ziel gewesen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (zum Beispiel Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Grading, HER2/neu-Status, Hormonsensitivität, Alter)
- Begleiterkrankungen

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden können.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden können.

4.5 Änderungen der Methodik

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- keine Änderungen

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Ob das krankheitsfreie Überleben mit der spezifischen Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie patientenrelevant ist, wurde in Abweichung vom Berichtsplan nicht abschließend geprüft: Es war absehbar, dass das Ergebnis dieser Prüfung keinen Einfluss auf das Fazit haben würde.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- keine Änderungen

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 185 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 590 zu screenenden Treffern.

530 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 60 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 47 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang B. Bei weiteren 2 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 11 Publikationen zu 1 Studie erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

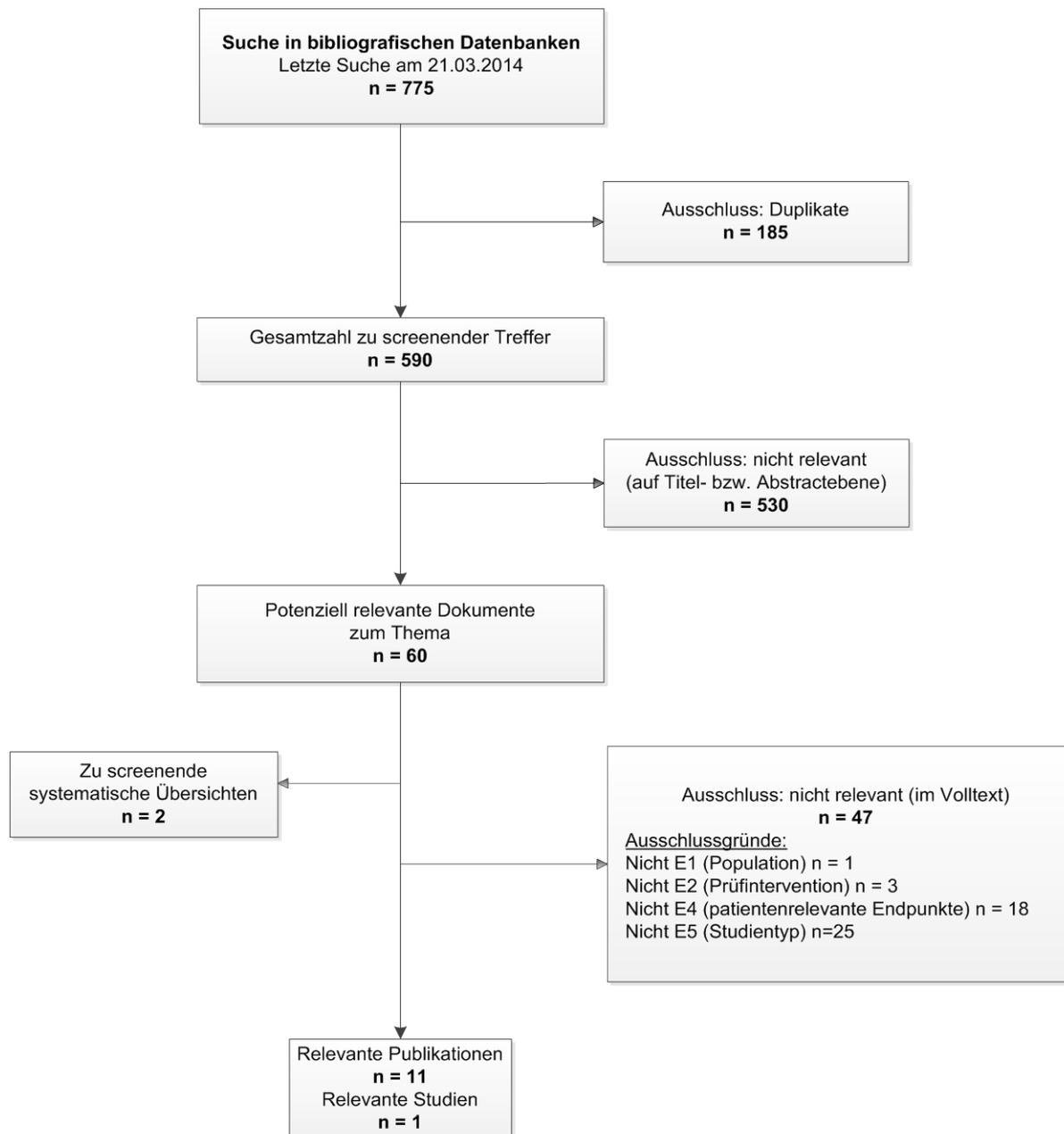


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 2 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde die folgende relevante Studie identifiziert:

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studie

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01317108	Prognostic and predictive impact of uPA / PAI-1 (Chemo-N0)	Clinicaltrials.gov	nein

uPA: tumorassoziierter Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA

Insgesamt wurde eine relevante Studie über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Diese Studie konnte auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

Außerdem wurden 3 laufende Studien identifiziert [27-29], für die aktuell noch keine Ergebnisse aus Vollpublikationen, sondern lediglich vereinzelte Abstract-Publikationen vorliegen (siehe Tabelle 3). Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01222052	6x Fluorouracil / Epirubicin/ Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients (NNBC3-Europe)	Clinicaltrials.gov	laufend	nein
EudraCT Number: 2008-004263-19	Randomized comparison of adjuvant Docetaxel / Cyclophosphamide with sequential adjuvant EC / Docetaxel chemotherapy in patients with HER2/neu negative early breast cancer (PLAN B)	EU Clinical Trials Register	laufend	nein
EudraCT Number: 2008-003995-23	An investigational randomized phase II-(III) study on Epirubicin plus Cyclophosphamide (or CMF) vs Nab-Paclitaxel plus Capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast (ICE II)	EU Clinical Trials Register	laufend	nein
CMF: (Chemotherapie mit) Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil; EC: (Chemotherapie mit) Epirubicin und Cyclophosphamid; FEC: (Chemotherapie mit) Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; vs: versus				

5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden nach Auftragserteilung 97 Referenzen vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 14 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Alle Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang B.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

5.1.2.4 Zusätzliche Informationen zu einer relevanten Studie aus einer Autorenanfrage

Für die vorliegende Bewertung wurde für 1 Studie eine Autorenanfrage versendet. Eine Übersicht zu dieser Autorenanfrage befindet sich in Tabelle 13 in Anhang D. Die Informationen aus der eingegangenen Antwort sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.2.5 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden insgesamt 2 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Diese beiden Studien waren bereits über andere Rechenschritte identifiziert worden. Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

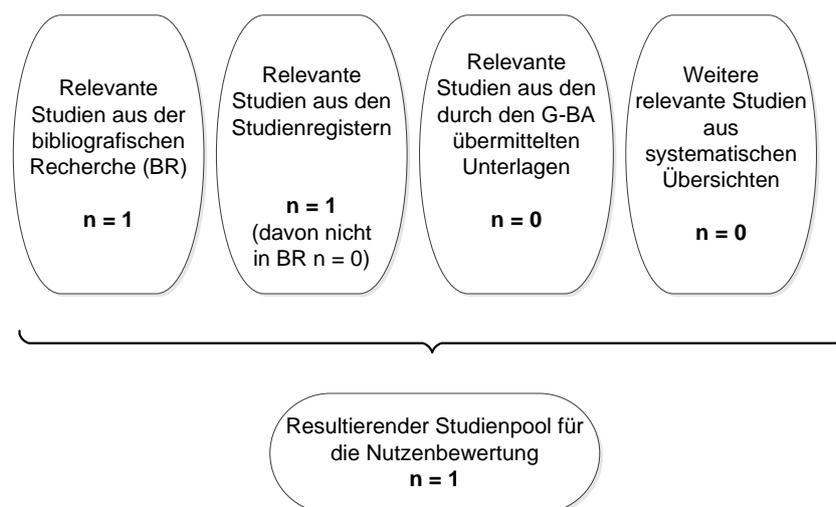


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnte insgesamt 1 relevante Studie (11 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Die Ergebnisse dieser Studie wurden über mehrere Abstracts und 3 Vollpublikationen veröffentlicht.

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Abstracts
Chemo-N0	ja [30-32]	[33-40]

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign

Bei der Studie Chemo-N0 handelt es sich um einen RCT, der im Hybriddesign durchgeführt wurde. Bei diesem Design wird nur eine bestimmte Teilpopulation randomisiert; alle Patientinnen werden jedoch nachbeobachtet (im Unterschied zum Anreicherungsdesign auch diejenigen, die nicht randomisiert wurden) [19]. Mit dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 im Tumorgewebe nach einer adjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) länger überleben als ohne adjuvante Chemotherapie. Es gab noch eine weitere Studienfrage (prognostische Fragestellung), für die jedoch wegen der fehlenden Relevanz in diesem Bericht keine Ergebnisse dargestellt werden (vgl. auch [41]).

In dieser Studie wurden die Patientinnen über die Konzentrationen von uPA / PAI-1 in eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko unterschieden. Dabei galten solche Patientinnen als uPA- / PAI-hoch, welche erhöhte Konzentrationen von uPA (Schwellenwert von 3 ng/mg Gesamtprotein im Tumorgewebeextrakt) und/oder PAI-1 (Schwellenwert von 14 ng/mg Gesamtprotein) hatten. Um als uPA- / PAI-1-niedrig eingestuft zu werden, mussten die Konzentrationen von uPA und PAI-1 niedrig sein. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (hohe Konzentrationen von uPA / PAI-1) wurden randomisiert – entweder wurde ihnen eine Behandlung mit einer Chemotherapie zugewiesen oder sie wurden nachbeobachtet. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, die einer Randomisierung nicht zustimmten, wurden separat ausgewertet. Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko wurden nachbeobachtet – erhielten also keine adjuvante Systemtherapie. Der Patientinnenfluss der Studie bis zur Zuteilung der Behandlung ist in Abbildung 3 dargestellt.

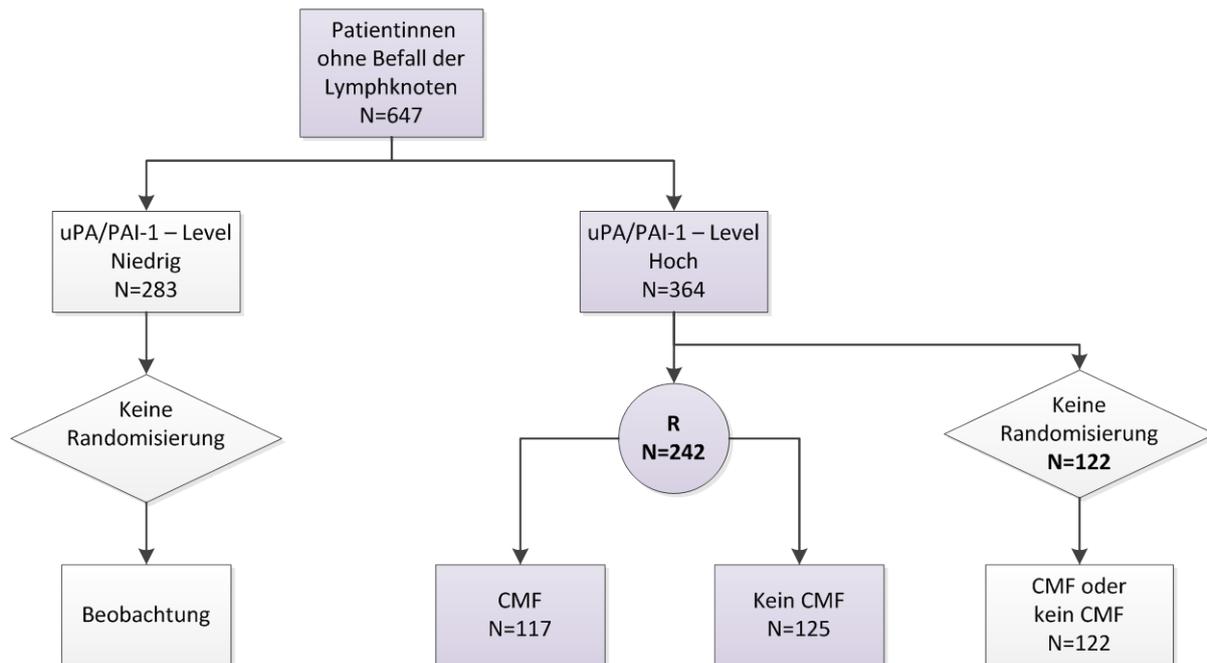


Abbildung 3: Patientinnenfluss der Chemo-N0-Studie

Aus der für die Fragestellung der Studie relevanten Gruppe der 364 Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko wurden nur 242 (66 %) randomisiert; 122 (34 %) der Patientinnen widersprachen einer randomisierten Behandlungszuweisung. Die Fallzahlplanung der Studie sah vor, 900 Patientinnen einzuschließen. Die Rekrutierung weiterer Patientinnen wurde jedoch im Jahr 1998 eingestellt, sodass für die Auswertung nur Daten von 647 Patientinnen zur Verfügung standen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung gab es für Mammakarzinompatientinnen ohne befallene Lymphknoten keine Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie. Deshalb war zu diesem Zeitpunkt eine Randomisierung der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 in einen Studienarm mit Chemotherapie oder in einen Studienarm mit Beobachtung möglich. Das änderte sich jedoch 1998 dadurch, dass der Chemotherapie in dieser Studienpopulation auf der Basis neuerer Studienergebnisse im Expertenkonsens von St. Gallen ein höherer Stellenwert beigemessen wurde [42]. Darüber hinaus wurde in dieser Zeit auch der Nutzen einer Tamoxifen-Behandlung bei hormon-sensitiven Tumoren gezeigt [43] und nicht zuletzt ging man nach der ersten Interimsanalyse davon aus, dass die Anzahl der bereits eingeschlossenen Patientinnen ausreichen würde, um eine Überlegenheit der Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zeigen zu können [31]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass die Chemo-N0-Studie vor Erreichen des Rekrutierungsziels abgebrochen wurde. Für das Verzerrungspotenzial der Studie ist dieser Schritt nicht von Bedeutung; Probleme können sich jedoch für die statistische Trennschärfe (Power) ergeben.

Darüber hinaus kam es nach der Zwischenauswertung vermutlich aus organisatorischen Gründen zum Ausschluss von 2 der 14 Studienzentren (siehe Anhang D). Alle Patientinnen dieser beiden Zentren blieben danach unberücksichtigt.

In Tabelle 5 werden die Studiencharakteristika der Chemo-N0-Studie dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkt
Chemo-N0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multizentrischer RCT, durchgeführt im Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Beobachtung nicht randomisierter Patientinnen) ▪ Kategorisierung des Rezidivrisikos auf Basis der uPA- / PAI-1-Konzentrationen in Niedrig- und Hochrisiko ▪ Randomisierung: in der Patientinnen-Gruppe mit hohen uPA / PAI-1-Konzentrationen 	Frauen mit invasivem Mammakarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Befall der Lymphknoten ▪ Tumorgöße 1 bis 5 cm ▪ nach einer lokoregionalen Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie: 6 Zyklen intravenös CMF (500 g/m² Cyclophosphmid, 40 mg/m² Methotrexat und 600 mg/m² Fluorouracil) an Tag 1 und Tag 8; Wiederholung des Protokolls nach 28 Tagen ▪ keine Chemotherapie 	10 Jahre Nachbeobachtung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-ups alle 6 bis 12 Monate ▪ Interimsanalysen: geplant 4,5; 6,5 und 8,5 Jahren nach Aufnahme der 1. Patientin (die 2. und 3. Analyse wurden zu einer Analyse 7,5 Jahre nach Aufnahme der 1. Patientin zusammengelegt) ▪ Endauswertung: 10,5 Jahre nach Aufnahme der letzten Patientin in die Studie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Studienzentren^a ▪ Rekrutierungszeitraum: 6/93 bis 12/98 ▪ 2007: letzte Patientinnenuntersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primärer Endpunkt: krankheitsfreies Überleben ▪ sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben
<p>a: Ausschluss von 2 Studienzentren nach erster Interimsanalyse, siehe Abschnitt 5.2.1 CMF: (Chemotherapie mit) Cyclophosphmid, Methotrexat und Fluorouracil; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); uPA: tumorassoziierter Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA</p>						

5.2.2 Studienpopulation

In der Chemo-N0-Studie wurden 647 Frauen mit invasivem Mammakarzinom ohne Befall der Lymphknoten nach einer lokoregionalen Therapie mit entweder brusterhaltender Therapie und Bestrahlung oder modifiziert radikaler Mastektomie ausgewertet. Relevante Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Chemo-N0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: bis 70 Jahre ▪ Tumorgöße: 1 bis 5 cm ▪ kein Befall der axillären Lymphknoten ▪ vorangegangene lokoregionale Therapie mit brusterhaltender Therapie und Bestrahlung oder modifiziert radikaler Mastektomie <p>Der Einschluss erfolgte unabhängig von Menopausen- und Hormonrezeptorstatus</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorheriges kontralaterales Mammakarzinom oder Karzinom anderer Ursache ▪ simultane zweite Krebserkrankung ▪ Strahlentherapie, Chemotherapie oder Tamoxifen-Therapie vor der Gewebeentnahme ▪ postoperative Tamoxifen- oder Progestin-Therapie ▪ infektiöse Erkrankung ▪ Schwangerschaft ▪ Teilnahme an einer anderen Studie zur Therapie des Mammakarzinoms ▪ Blutbildveränderungen: Leukozytenzahl < 3000/µl und Thrombozytenzahl < 100000/µl
µl: Mikroliter		

Aus den verschiedenen Studienarmen der Chemo-N0-Studie werden im Rahmen dieses Berichts nur die beiden Studienarme mit den insgesamt 242 Patientinnen, die zu einer bzw. keiner Chemotherapie randomisiert wurden, betrachtet. Nur aus diesem Studienarm können Informationen für Teilaspekte der Fragestellung des Berichts herangezogen werden. Basis der Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) für die randomisierten Patientinnen in den Studienarmen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1. Eine Charakterisierung der Patientinnen der beiden Behandlungsgruppen im randomisierten Studienarm ist (auf Basis von Daten aus einer Autorenanfrage) in Tabelle 7 dargestellt. Ergebnisse aus der ebenfalls durchgeführten Per-Protokoll-Analyse sind für diesen Bericht nicht relevant und werden deshalb nicht dargestellt.

Tabelle 7: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation

Studie	N	Alter (< 50 / ≥ 50) (%)	Meno- pausen- status pre- / postmeno- pausal (%)	pT- Stadium pT1 / ≥ pT2 (%)	Grade G1 / G2 / G3 / unklar (%)	lokoregionale Behandlung Brust- erhaltend / Mastektomie (%)	Hormonre- zeptorstatus positiv / negativ (%)
Intervention							
Studie Chemo-N0							
CMF	117	70/30	38/62	50/50	11/49/39 ^a /1	66/34	76/24
keine CMF	125	63/37	42/58	52/48	5/54 ^a /40/1	73/27	65/35
a: eigene Berechnung ITT: intention to treat; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen; pT-Stadium: Tumorstadium; G: Entartungsgrad							

5.2.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Aspekte zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Chemo-N0-Studie sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte lediglich für die beiden randomisierten Studienarme, also für 242 der 364 Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1, da nur die hieraus resultierenden Daten für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird trotz der fehlenden Verblindung auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Ein verzerrender Einfluss durch diesen Aspekt wird auf Endpunktebene bewertet. Auch der Ausschluss von 2 der 14 Studienzentren wird nicht als verzerrender Aspekt bewertet, da vermutlich organisatorische Probleme hierfür verantwortlich sind (siehe Anhang D).

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung von Patientinnen	Verblindung von Behandlern	Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Chemo-N0	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die vorliegende Bewertung des Nutzens der uPA- / PAI-1-basierten Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beruht auf den Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Als patientenrelevant wird in diesem Zusammenhang verstanden, wie eine Patientin fühlt, ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie überlebt [44]. Grundsätzlich müssen patientenrelevante Endpunkte krankheitsspezifisch definiert und entsprechende Methoden zur Erhebung entwickelt werden. Im Berichtsplan war vorab festgelegt worden, dass krankheitsfreies Überleben nicht per se patientenrelevant ist, sondern dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien zu überprüfen ist [45]. Aus der oben genannten Definition ergibt sich, dass ein Rezidiv im Kontext dieses Berichts dann unmittelbar relevant für die Patientin ist, wenn es symptomatisch ist. Darüber hinaus kann unter bestimmten und jeweils zu prüfenden Voraussetzungen auch ein asymptomatisches Rezidiv patientenrelevant sein.

Im Kontext der diesem Bericht zugrunde liegenden Fragestellung und angesichts der zur Verfügung stehenden Evidenz war im Rahmen der Vorberichtserstellung absehbar, dass die Einschätzung, ob das krankheitsfreie Überleben in der spezifischen Operationalisierung der eingeschlossenen Studie als patientenrelevant zu betrachten ist oder nicht, keine Auswirkung auf das Fazit haben würde. Deswegen wurde die geplante Prüfung anhand der Operationalisierung nicht abschließend vorgenommen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb in Abschnitt 5.3.2 lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial für das krankheitsfreie Überleben wird wegen der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber als hoch betrachtet und ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das krankheitsfreie Überleben

Studie	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Chemo-N0	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: intention to treat					

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird ebenso wie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig betrachtet (siehe Tabelle 10). Bei diesem Endpunkt hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Ergebnis. Eine ITT-Auswertung zu diesem Endpunkt wurde im Rahmen der Autorenanfrage vorgelegt.

Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben

Studie	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts	Fehlen sonstiger (Aspekte, die Verzerrungen verursachen können)	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Chemo-N0	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: intention to treat					

5.3.2 Krankheitsfreies Überleben

Die Ergebnisse aus der Chemo-N0-Studie sind Tabelle 11 zu entnehmen. Bei den Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CMF-Chemotherapie. Das hazard ratio (HR) betrug 0,74 (95 %-KI: [0,44; 1,27]; $p = 0,278$). Die krankheitsfreie Überlebensrate nach 10 Jahren betrug 79,0 % in der Gruppe mit Chemotherapie und 71,9 % in der Gruppe ohne Chemotherapie. Für die Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 wurde kein entsprechender Vergleich (mit randomisierter Zuteilung der Chemotherapie oder keiner Chemotherapie) durchgeführt, sodass für diese Gruppe keine Daten zu den Effekten einer Chemotherapie vorliegen.

Tabelle 11: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben in der Chemo-N0-Studie – ITT-Population

Intervention Zeitpunkt	Chemotherapie		Keine Chemotherapie		Chemotherapie vs. keine Chemotherapie
	N	Krankheitsfreie Überlebensrate ^c [95 %-KI] %	N	Krankheitsfreie Überlebensrate ^c [95 %-KI] %	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
3 Jahre ^a	117	89,5 [82,3; 93,9]	125	85,4 [77,8; 90,5]	0,74 [0,44; 1,27]
5 Jahre ^a	117	83,9 [75,7; 89,6]	125	78,5 [70,0; 84,8]	0,278
10 Jahre ^b	117	79,0 [69,6; 85,8]	125	71,9 [62,4; 79,4]	

a: Die ITT-Daten für die Zeitpunkte 3 und 5 Jahre stammen aus Antworten zur Autorenanfrage.
b: eigene Berechnung; aus den Angaben zum Gegenereignis (Rezidivrate)
c: Kaplan-Meier-Schätzer
d: Log-Rank-Test
HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
vs.: versus

5.3.3 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse aus der Chemo-N0-Studie sind Tabelle 12 zu entnehmen. Bei den Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CMF-Chemotherapie (HR: 1,09; 95 %-KI: [0,66; 1,81]; p = 0,730). Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 71,9 % in der Gruppe mit Chemotherapie und 75,0 % in der Gruppe ohne Chemotherapie.

Für die Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 wurde kein entsprechender Vergleich (mit randomisierter Zuteilung der Chemotherapie oder keiner Chemotherapie) durchgeführt, sodass für diese Gruppe keine Daten zum Effekt einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben vorliegen.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Chemo-N0-Studie – ITT-Population

Intervention Zeitpunkt	Chemotherapie		Keine Chemotherapie		Chemotherapie vs. keine Chemotherapie
	N	Überlebensrate ^b [95 %-KI] %	N	Überlebensrate ^b [95 %-KI] %	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
3 Jahre ^a	117	90,5 [83,4; 94,6]	125	90,2 [83,4; 94,3]	1,09 [0,66; 1,81]; 0,730
5 Jahre ^a	117	86,0 [78,1; 91,2]	125	83,3 [75,3; 88,9]	
10 Jahre	117	71,9 [61,7; 79,7]	125	75,0 [65,7; 82,2]	

a: Die ITT-Daten zum Gesamtüberleben stammen aus Antworten zur Autorenanfrage.
b: Kaplan-Meier-Schätzer
c: Log-Rank-Test
HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
vs.: versus

5.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

5.3.5 Unerwünschte Ereignisse

Für die Bewertung lagen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vor.

5.3.6 Zusammenfassung der Beleglage

Es sollte der Nutzen einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1 bewertet werden. Eingeschlossen werden konnte eine Studie, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen uPA- / PAI-1-Konzentrationen untersuchte (RCT im Hybriddesign). In dieser Gruppe konnte weder für das Gesamtüberleben noch für das krankheitsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – festgestellt werden. In der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA- / PAI-1-Konzentrationen wurde kein Vergleich der beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – durchgeführt. Die eingeschlossene Studie kann also zur Beantwortung eines Teilaspekts der Fragestellung des Berichts beitragen, nämlich zu der Frage, ob Patientinnen, die anhand der hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 ausgewählt wurden, einen Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie mit CMF haben. Dies konnte nicht gezeigt werden.

Welchen Nutzen eine Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA- / PAI-1-Konzentrationen hätte, kann mit der Chemo-N0-Studie nicht beantwortet werden und

deshalb auch nicht die Frage, wie gut sich die beiden Biomarker uPA und PAI-1 eignen, die Gruppe der Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko in Teilgruppen, die von einer Chemotherapie profitieren und die von einer solchen Therapie nicht profitieren, zu unterteilen. Wie ein grundsätzlich geeignetes Studiendesign aussehen könnte, wird in der Diskussion dargestellt (siehe Kapitel 6).

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1 bei Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.2. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in Abschnitt 6.1 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Diskussion des Abschlussberichts

6.1.1 Eingeschlossene Studien

Für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung konnte eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert und eingeschlossen werden: Die Chemo-N0-Studie untersuchte den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 (RCT im Hybriddesign).

Eine Studie mit einem solchen Design kann einen Teilaspekt der Berichtsfragestellung dadurch beantworten, dass der Effekt der Chemotherapie innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit der spezifischen Markerausprägung hoher uPA- und PAI-1-Konzentrationen bestimmt wird. Ein grundsätzliches Problem des Hybriddesigns im Kontext der Berichtsfragestellung ist, dass die Interpretation der Ergebnisse eines solchen RCTs von Voraussetzungen bezüglich der involvierten Therapien abhängt. Ein Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Nachbeobachtung der nicht randomisierten Teilpopulation) könnte dann die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfassend beantworten, wenn sichergestellt wäre, dass Frauen mit niedrigen Werten der beiden Biomarker uPA und PAI-1 von einer Chemotherapie nicht profitieren können. Welchen Effekt die Chemotherapie in dem Studienarm der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 zeigt, wurde in der Studie nicht untersucht. Um sicherzustellen, dass in der nicht randomisierten Teilpopulation der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 kein Nutzen einer Chemotherapie vorhanden ist, hätte es auch ausreichend sein können, wenn sich in der Nachbeobachtung dieser Population kein einziger Fall eines Rezidivs gefunden hätte (bzw. nur bei einem vernachlässigbar geringen Anteil von Fällen). Jedoch wurden in der Chemo-N0-Studie auch in dieser Population bei immerhin 12,9 % (95 %-KI = [9,1 %; 18,1 %]) der Patientinnen innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv beobachtet. Da in der einzigen eingeschlossenen Studie – der Chemo-N0-Studie – weder für das krankheitsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben ein Effekt der Chemotherapie in der Teilpopulation der Patientinnen mit hohem uPA / PAI-1-Konzentrationen nachgewiesen werden konnte, sind die

oben beschriebenen kritischen Aspekte des Studiendesigns eher theoretischer Natur und daher auch eher von Bedeutung für zukünftige Biomarker-Studien.

Geeignete Studiendesigns zur umfassenden Beantwortung der Berichtsfragestellung können das Strategiedesign oder das Interaktionsdesign sein [9,18,19,46]. Ein möglicher Zusatznutzen einer Therapieentscheidung basierend auf Biomarkern wie den Markern uPA und PAI-1 kann über das Strategiedesign abgeleitet werden. Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder z. B. einer vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [9]. Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich in seiner klassischen Form um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die uPA- / PAI-1- Konzentrationen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Markerkonzentration und Therapie herangezogen werden. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis. Bei diesem Design kann ein Nutzen der uPA- und PAI-1-basierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und dem Behandlungseffekt besteht. Während bei einer qualitativen Interaktion (positiver Effekt in der einen, negativer oder kein Effekt in der anderen Gruppe) ein klarer Nutzen der Erhebung der Markerinformation, also z. B. der Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA abgeleitet werden kann, besteht bei der quantitativen Interaktion (großer Effekt in der einen, kleiner Effekt in der anderen Gruppe) das Problem, dass bei Anwendung einer solchen Entscheidungsstrategie einigen Patientinnen eine effektive Therapie vorenthalten bliebe. Ein Interaktionsdesign kann grundsätzlich auch retrospektiv eingesetzt werden, sofern eine retrospektive Analyse archivierter Gewebeproben prospektiv geplant wurde; hierbei können jedoch unter Umständen sowohl die Vollständigkeit als auch die (fehlende) Aktualität der Therapieregimes ein Problem sein.

In einigen Situationen kann es – wie im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgetragen wurde – sinnvoll sein, auch nicht randomisierte Studien (Non-RCTs) mit in die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention einzubeziehen, obwohl RCTs hierfür die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Der Nachweis der Kausalität einer Intervention über nicht randomisierte Studien ist an besondere Voraussetzungen gebunden [44]: Nicht randomisierte Interventionsstudien können zum Beispiel dann einbezogen werden, wenn sie hochwertig sind oder so große Effekte zeigen, dass diese nicht mehr als allein durch Confounder verursacht angesehen werden können. Als hochwertig wird ein Non-RCT eingestuft, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Dabei muss die Gruppenzuteilung aktiv nach einer vorab für die Studie festgelegten Regel erfolgen und darf keine offensichtlich prognostisch relevanten Patientinnenmerkmale beinhalten. In die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine nicht randomisierte Studie eingeschlossen, da keine Studie identifiziert wurde, die die oben beschriebenen Voraussetzungen (hochwertige Interventionsstudie oder große Effekte) erfüllen würde. Darüber hinaus könnten Non-RCTs

die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, sondern diese allenfalls bestärken.

Ebenso wenig wie nicht randomisierte Interventionsstudien wurden Prognosestudien in diese Nutzenbewertung einbezogen, also Studien, in denen in einer nicht mit Chemotherapie behandelten Patientinnenkohorte patientenrelevante Endpunkte prospektiv erfasst werden. Auch die Berücksichtigung dieses Studiendesigns war im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht gefordert worden. Unter bestimmten Voraussetzungen könnte zwar auch die Kenntnis der Prognose Grundlage der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie sein; diese Voraussetzungen waren jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht erfüllt, wie im Folgenden weiter ausgeführt wird:

Um als prognostischer Faktor eine Therapieentscheidung steuern zu können, müssten die Biomarker uPA und PAI-1 die Patientinnen in 2 distinkte Gruppen einteilen können, für die jeweils klar eine unterschiedliche Therapieentscheidung getroffen wird (Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie). Das erfordert auf der einen Seite einen Grenzwert für das Rezidivrisiko, unterhalb dessen die Patientinnen keine Chemotherapie erhalten. Auf der anderen Seite erfordert dies, dass das Rezidivrisiko der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen an uPA / PAI-1 unterhalb dieses Grenzwerts liegt.

Für die Überlegungen zu einem potenziellen Grenzwert für das Rezidivrisiko ist zusätzlich auch die Betrachtung der durch Chemotherapie zu erzielenden absoluten Risikoreduktion erforderlich: Je geringer das Rezidivrisiko für die Patientin ist, desto geringer ist auch der absolute Effekt der Chemotherapie. Bei einem hypothetischen Rezidivrisiko von 4 % ohne Chemotherapie und einer relativen Risikoreduktion durch Chemotherapie um 25 % würde sich das Risiko durch die Gabe von Chemotherapie absolut lediglich um 1 % verringern. Bei einem Ausgangsrisiko in Höhe von 40 % würde sich das Risiko für ein Rezidiv durch die Gabe von Chemotherapie bereits um 10 % reduzieren. Ein klarer Grenzwert könnte festlegen, ab welchem Rezidivrisiko der mögliche Nutzen einer Chemotherapie gegenüber den zu erwartenden Nebenwirkungen überwiegen würde. Allerdings gibt es keinen Konsens dazu, unterhalb welchen Rezidivrisikos den Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann. Auch Studien, in denen Mammakarzinom-Patientinnen befragt wurden, ab welchem zusätzlichen Überlebensbenefit sie sich einer Chemotherapie mit ihren toxischen Nebenwirkungen unterziehen würden, erbrachten heterogene Ergebnisse [47-51]. Teilweise war jedoch ein großer Anteil der Frauen bereit, auch für einen sehr kleinen zusätzlichen Überlebensbenefit (zum Beispiel einer um 3 % höheren Überlebensrate) die möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie in Kauf zu nehmen [48]. Ohne einen gemeinsam getragenen Grenzwert für das Rezidivrisiko muss die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie für jede Patientin individuell also auch unter Berücksichtigung ihrer Präferenzen und weiterer, die Entscheidung beeinflussende Faktoren getroffen werden.

Die Vorhersagekraft (also die prognostische Güte) der beiden Biomarker in Hinblick auf das Auftreten eines Rezidivs oder in Hinblick auf die Mortalität bleibt auch angesichts der

diversen, von den Stellungnehmenden genannten Prognosestudien unklar. Auch wenn es also einen gemeinsam getragenen Grenzwert für das Rezidivrisiko gäbe, bliebe damit immer noch unklar, ob das Rezidivrisiko der Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe tatsächlich unterhalb dieses Grenzwerts liegt. Das liegt sowohl an einer fehlenden Vergleichbarkeit der in den Studien eingesetzten Biomarker-Tests beziehungsweise der dort untersuchten Populationen als auch an heterogenen Ergebnissen: In einigen dieser Prognosestudien wurden andere als die heute üblichen Schwellenwerte von 3 ng/mg Gesamtprotein im Tumorgewebeextrakt für uPA und / oder 14 ng/mg Gesamtprotein für PAI-1 verwendet [52-54]. Außerdem wird uPA / PAI-1 dort in Patientinnengruppen untersucht, bei denen nicht klar ist, ob die Patientinnen tatsächlich ein intermediäres Rezidivrisiko entsprechend der für diesen Bericht verwendeten Definition haben (siehe Kapitel 1). In den wenigen Studien, in denen die heute üblichen Schwellenwerte für uPA / PAI-1 verwendet wurden, lag das Rezidivrisiko in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe zwischen 3 % [55] und etwa 8 % [30] nach 5 Jahren sowie zwischen etwa 11 % [56] und 13 % [30] nach 10 Jahren.

Solange weder ein breit getragener Konsens für einen Grenzwert, unterhalb dessen die Patientinnen keine Chemotherapie erhalten, noch Evidenz dafür existiert, dass das Rezidivrisiko in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe unterhalb dieses Grenzwerts liegt, können Prognosestudien keinen Beitrag für eine Nutzenbewertung leisten.

6.1.2 Laufende Studien unklarer Relevanz

Im Rahmen der systematischen Suche in Studienregistern wurden noch drei laufende Studien identifiziert, deren Relevanz aufgrund fehlender Vollpublikationen für die Fragestellung des Berichts noch unklar ist: Es bleibt abzuwarten, inwieweit für diese Studien der Effekt der Chemotherapie in Abhängigkeit zu den uPA / PAI-1-Konzentrationen dargestellt wird. Außerdem werden die Patientinnen in diesen 3 laufenden Studien zu 2 unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen randomisiert. Auf dieser Basis kann nicht bewertet werden, ob es eine Gruppe von Patientinnen gibt, denen eine Chemotherapie möglicherweise erspart werden könnte.

Es handelt sich um diese Studien:

- ICE-II: randomisierte Phase-II-(III) Studie zur Untersuchung der Wirkung von Epirubicin plus Cyclophosphamide (EC) oder CMF im Vergleich zu Nab-Paclitaxel plus Capecitabine als adjuvante Chemotherapie bei fitten, älteren Patientinnen und Patienten mit erhöhten Rezidivrisiko bei einem primären Karzinom der Brust
- NNBC-3: randomisierter Vergleich adjuvanter Chemotherapieschemata 6x FEC vs. 3x FEC gefolgt von 3x Docetaxel bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko

- Plan B: randomisierter Vergleich der adjuvanten Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid mit der sequenziellen Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel bei Patientinnen mit HER2/neu-negativem primären Brustkrebs

6.1.3 Ergebnisse

In der einzigen eingeschlossenen Studie – der Chemo-N0-Studie – konnte (in der Gruppe der Patientinnen mit hohen uPA- / PAI-1-Konzentrationen) weder für das krankheitsfreie Überleben (dessen Patientenrelevanz für diesen Bericht unklar ist) noch für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – festgestellt werden. Hierfür kann es verschiedene Gründe geben: Möglicherweise wurden zu wenige Patientinnen eingeschlossen oder die Wirksamkeit der CMF-Chemotherapie war zu gering. Darüber hinaus kann es auch sein, dass durch uPA und PAI-1 nicht hinreichend gut differenziert werden kann, welche Patientinnen von einer Chemotherapie eher profitieren und welche eher nicht.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde darauf hingewiesen, dass die ITT-Analyse den „wahren“ Effekt einer Behandlung möglicherweise eher unterschätze. Daher wurde gefordert, auch die Ergebnisse der Per-Protokoll-Auswertung zu betrachten. Im Unterschied zur ITT-Analyse zeigte sich in der Per-Protokoll-Analyse der Chemo-N0-Studie bei den Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 nach 10 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CMF-Chemotherapie. Das hazard ratio (HR) betrug 0,48 (95 %-KI: [0,26; 0,88]; $p = 0,019$). Die krankheitsfreie Überlebensrate nach 10 Jahren betrug 78,7 % in der Gruppe mit Chemotherapie und 67,9 % in der Gruppe ohne Chemotherapie.

Es ist durchaus möglich, dass die ITT-Auswertung den Behandlungseffekt aufgrund der Protokollverletzungen unterschätzt. Dies rechtfertigt jedoch nicht die Verwendung von Ergebnissen aus einer Per-Protokoll-Auswertung, da die Nichtberücksichtigung von Protokollverletzungen und Studienaustritten das Studienergebnis möglicherweise zugunsten der zu überprüfenden Intervention verzerrt. Ursache hierfür kann sein, dass Protokollverletzungen oftmals nicht zufällig sind, sondern mit der Prognose oder der Behandlung selbst zusammenhängen. Die Auswertung auf Basis der ITT-Population gilt als die geeignetste Form der Analyse, wenn mit der interessierenden Studie eine Überlegenheit gezeigt werden soll. Aus diesem Grund kann eine Betrachtung der Per-Protokoll-Auswertung allenfalls ergänzend erfolgen, die Nutzenbewertung kann hierauf jedoch nicht basieren.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen Versorgungskontext kann angesichts der nicht mehr aktuellen Therapieoptionen in der Chemo-N0-Studie eingeschränkt sein: Im Unterschied zu den Therapieoptionen der Studie erhalten Patientinnen mit einem hormonsensitiven Tumor derzeit eine endokrine Therapie und Patientinnen, die HER2-positiv sind, erhalten derzeit eine entsprechende zielgerichtete Antikörper-Therapie (mit Trastuzumab). Beides war zur Zeit der Chemo-N0-Studie noch nicht Standard. Die Über-

tragbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen Versorgungskontext kann auch angesichts der in die Chemo-N0-Studie eingeschlossenen Patientinnen eingeschränkt sein: In der Chemo-N0-Studie wurden die Patientinnen entsprechend des damaligen Behandlungsstandards unabhängig von ihrem Hormonrezeptor- und HER2-Status eingeschlossen. Aktuell bestehen Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie allerdings nur für die Patientinnengruppe mit einem Tumor, der hormonrezeptorpositiv und HER2-negativ ist [3]. Darüber hinaus ist ein CMF-Chemotherapieregime heute nur ein Regime unter vielen.

6.1.4 Vergleich mit Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften

Sowohl in der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) aus dem Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. [1] wie auch in den Therapieempfehlungen (2013) der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), einer selbständigen Gemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. [57] wird darauf hingewiesen, dass die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern kann. Die Therapieempfehlungen der AGO zählen die beiden Biomarker uPA und PAI-1 darüber hinaus auch zu den prädiktiven Faktoren für adjuvante Chemotherapie, während die S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms zu der prädiktiven Bedeutung der beiden Marker keine Aussagen macht.

Die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) hat in ihrer Aktualisierung von 2007 ebenfalls die Aussage aufgenommen, dass die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA prognostische Informationen liefern kann [58]. Darüber hinaus werden in dieser Leitlinie Effekte der Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 auf das krankheitsfreie Überleben beschrieben. Basis hierfür ist die erste Zwischenauswertung der Chemo-N0-Studie.

Es gibt also 2 Leitlinien, in denen uPA und PAI-1 auch als mögliche prädiktive Faktoren betrachtet werden – im Unterschied zu den Ergebnissen dieses Berichts. In einer dieser beiden Leitlinien beziehen sich die Autoren ausdrücklich auf die Chemo-N0-Studie als Grundlage ihrer Aussage – was im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung steht: die Ergebnisse aus den ITT-Analysen der Chemo-N0-Studie sind weder für das Gesamtüberleben noch für das krankheitsfreie Überleben statistisch signifikant; Ergebnisse aus den Per-Protokoll-Analysen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Protokollverletzungen oder Studienaustritte bei Nichtberücksichtigung das Studienergebnis systematisch verzerren können. Eine adäquate Auswertung erfolgt nach dem ITT-Prinzip [44].

In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zu Brustkrebs (2013) hingegen werden uPA und PAI-1 nicht erwähnt [59]. Andere Biomarker, wie zum Beispiel Mammaprint oder Oncotype werden in dieser Leitlinie als mögliche prädiktive Marker genannt. Für diese Marker wird keine Empfehlung ausgesprochen, sondern auf die ausstehenden Ergebnisse aus laufenden prospektiven Studien verwiesen.

Auch im Rahmen des Expertenkonsenses von St. Gallen wurden uPA und PAI-1 als prädiktive Marker zur Unterstützung einer Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nicht akzeptiert: 50 % der Konsensusteilnehmenden sprachen sich 2011 dagegen aus, für diese beiden Biomarker eine Empfehlung zu geben [60]. 53 % der Teilnehmenden hielten in 2013 eine Indikationsstellung zur Chemotherapie auf Basis der konventionellen klinisch-pathologischen Definition von Subtypen des Mammakarzinoms für ausreichend [61].

6.1.5 Vergleich mit anderen HTAs

In einem aktuellen systematischen Review (2013) des National Institute for Health Research (NIHR), das sich mit Genexpressionsprofilen und immunhistochemisch bestimmten Proteinexpressionsprofilen zur Unterstützung einer Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie auseinandersetzte, wurden uPA und PAI-1 (die über ELISA bestimmt werden) nicht berücksichtigt [62].

Das health technology assessment (HTA) des European Network for Health Technology Assessment (EUNetHTA), in dem neben uPA und PAI-1 auch andere Biomarker bewertet wurden (2013), kam zu dem Ergebnis, dass für uPA und PAI-1 keine qualitativ hochwertige Evidenz aus Studien zur Beurteilung des Nutzens dieser beiden Marker in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie vorliegt [63].

6.1.6 Vergleich mit anderen Biomarkern

Neben uPA und PAI-1 werden derzeit noch weitere Biomarker dahingehend geprüft, ob sie als Grundlage einer Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie geeignet sind. Evidenz aus prospektiven Studien wird für verschiedene Genexpressionsprofile in den kommenden Jahren zum Beispiel aus den Studien MINDACT, TAILORx und RxPONDER [15-17,64] erwartet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG im April 2014 mit der Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. Ergebnisse dazu werden für Ende 2015 erwartet.

6.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan D13-02) [41]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Abschnitt 6.1 adressiert wurden:

- geeignete Studiendesigns und in die Nutzenbewertung einzuschließende Studientypen (hier: nicht randomisierte Interventionsstudien und Prognosestudien)
- Ergebnisse aus der eingeschlossenen Studie (hier: ergänzende Auswertungen zur ITT-Analyse)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.2.1 bis 6.2.5 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.2.1 Titel des Berichts

In einer Stellungnahme wird kritisch angemerkt, dass sich der Titel des IQWiG-Berichts von der Auftragsformulierung des G-BA durch die vorgenommene Kürzung inhaltlich unterscheidet.

Die Kürzung besteht in dem Weglassen der Formulierung „zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie“. Aus Sicht des IQWiG gibt es hier keinen inhaltlichen Unterschied, denn der gesamte Bericht zielt auf die Bewertung des Nutzens einer auf uPA / PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Das gewählte methodische Vorgehen einer Begrenzung auf die Bewertung der beiden Biomarker als prädiktive Faktoren (und nicht als prognostische Faktoren) ist unabhängig von der Formulierung des Titels des Berichts.

Daraus ergibt sich keine Notwendigkeit für eine Änderung des Titels oder der Methodik.

6.2.2 Ethische Probleme in der Durchführung von RCTs

In einer Stellungnahme wird argumentiert, dass es sich bei uPA und PAI-1 um Faktoren mit hoher prognostischer Güte handele, die ein niedriges Rezidivrisiko mit hoher Spezifität erkennen würden. Wegen der potenziellen Nebenwirkungen der Chemotherapie sollten

deshalb Patientinnen aus der Subgruppe mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen nicht randomisiert bzw. nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden.

Dem Argument, dass aus diesem Grund kein RCT zum Berichtsthema durchgeführt werden könne, wird nicht gefolgt: Zum einen ist die Evidenz zur prognostischen Güte von uPA / PAI-1 eher heterogen; wie niedrig das Rezidivrisiko in der durch niedrige uPA / PAI-1-Konzentrationen definierten Subgruppe tatsächlich ist, kann auf der Basis der durch die Stellungnehmenden genannten Prognosestudien (siehe Abschnitt 6.1.1) nicht bestimmt werden. Ungeachtet des tatsächlichen Rezidivrisikos in dieser Subgruppe tragen die Stellungnehmenden auch vor, dass in der aktuellen Versorgung ein Großteil der Mammakarzinom-Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko sicherheitshalber eine Chemotherapie erhält. Daher wäre nach Ansicht der Stellungnehmenden eine Nichtbehandlung der Kontrollgruppe problematisch. Bezüglich der Durchführbarkeit von RCTs ist gerade vor diesem Hintergrund ein RCT im Strategiedesign [9] durchaus möglich. Bei diesem Design wird in nur einem Arm die Zuteilung zur Therapie anhand von uPA / PAI-1 vorgenommen; im zweiten (oder in weiteren) Arm(en) wird die Zuteilung zur Therapie auf der Basis anderer Faktoren (zum Beispiel wie in der aktuellen Versorgung auf der Basis einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patientin oder auch zufällig) – unabhängig von uPA / PAI-1 – vorgenommen. Patientinnen in der Gruppe der markerbasierten Therapie erhalten bei hohen Konzentrationen an uPA / PAI-1 eine adjuvante Chemotherapie, diejenigen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen nicht (siehe Abschnitt 4.1.4).

Eine weitere Möglichkeit für einen RCT zum Berichtsthema ist – neben dem oben beschriebenen Strategiedesign – das Diskordanzdesign [65]: Hier werden für alle Patientinnen die Biomarker-Konzentrationen erhoben; für jede Patientin wird die auf diesen Werten basierende Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie mit einer auf herkömmlichen Wegen getroffenen Entscheidung verglichen. Die Randomisierung zu „Chemotherapie“ oder „keine Chemotherapie“ erfolgt nur in der Subgruppe, in der sich Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Entscheidungsstrategien ergeben, also bei den Patientinnen, für die der Ausgang der auf unterschiedlichen Wegen getroffenen Entscheidung (für oder gegen eine Chemotherapie) diskordant ist.

Aus dem Argument ethischer Probleme ergibt sich keine Änderung der Einschlusskriterien für Studientypen.

6.2.3 Forderung zum Einschluss prospektiv geplanter retrospektiver Analysen

In einer Stellungnahme wird gefordert, für die Nutzenbewertung auch Daten, die retrospektiv aus RCTs mit nicht biomarkerfokussiertem Studienziel gewonnen wurden, heranzuziehen.

Grundsätzlich würde das IQWiG auch Daten akzeptieren, die über die Auswertung archivierten Tumormaterials aus einem bereits vorher fertiggestellten RCT (im Interaktionsdesign) stammen. Ein solcher RCT konnte für uPA / PAI-1 allerdings nicht identifiziert werden. Damit eine solche prospektiv-retrospektive Analyse in eine

Nutzenbewertung einfließen könnte, sollte ein prospektiv formuliertes Studienprotokoll zur Verwendung archivierten Tumormaterials vorliegen und das zur Verfügung stehende archivierte Tumormaterial sollte repräsentativ für die Studienpopulation und außerdem in ausreichender Menge für genug Patientinnen vorhanden sein [65].

Da ein solcher RCT für uPA / PAI-1 nicht identifiziert werden konnte und auch kein entsprechender RCT von den Stellungnehmenden benannt wurde, erübrigt sich die Diskussion weiterer Details zum Einschluss von prospektiv geplanten retrospektiven Analysen. Die Einschlusskriterien für Studientypen ermöglichen die Identifizierung einer prospektiv geplanten retrospektiven Analyse; eine Änderung der Einschlusskriterien erfolgt nicht.

6.2.4 Forderung zum Einschluss einer weiteren Studie in die Nutzenbewertung

In einer Stellungnahme wird gefordert, dass auch eine Auswertung mit 3424 Patientinnen aus 2 verschiedenen Datensets [66] in die Nutzenbewertung einzuschließen sei. Begründet wird diese Forderung damit, dass es sich hierbei um eine Meta-Analyse zur prädiktiven Bedeutung von uPA / PAI-1 handele und neben RCTs auch Meta-Analysen aus Daten retrospektiver Studien zu einer Nutzenbewertung beitragen können.

Die genannte Publikation eignet sich jedoch nicht für einen Einschluss, und zwar aus folgenden Gründen:

Die in der Publikation berichteten Ergebnisse sind nicht die einer Meta-Analyse sondern vielmehr die einer gemeinsamen Auswertung zweier Kohorten; bei dieser Auswertung ist nicht auszuschließen, dass sich die beiden Behandlungsgruppen erheblich unterscheiden (zum Beispiel hinsichtlich ihrer Prognose) – mit damit einhergehenden Problemen des Confoundings. Beim Vergleich von Gruppen mit bestehender Strukturungleichheit kann der Effekt bekannter Confounder mithilfe multifaktorieller Methoden berücksichtigt werden, es bleibt aber das Problem eines systematischen Unterschieds zwischen den Gruppen aufgrund von nicht bekannten oder nicht ausreichend erhobenen Confoundern [44].

Eine Änderung des Berichts hinsichtlich der eingeschlossenen Studien erfolgt nicht. An dieser Stelle wird nochmals darauf hingewiesen, dass ein Non-RCT die Aussagen aus dem eingeschlossenen RCT ohnehin nicht qualitativ ändern, sondern allenfalls bestärken könnte (siehe Abschnitt 6.1.1).

6.2.5 Übertherapie

Mehrfach wird das Argument der Übertherapie vorgetragen, wobei auch das Ausmaß der Übertherapie bei verschiedenen Rezidivrisiken berechnet wird.

Mit dem Argument der Übertherapie wird zum einen begründet, dass RCTs aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können, da Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen nicht randomisiert bzw. nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten.

Zum anderen wird mit dem Argument der Übertherapie die Relevanz von Prognosestudien für das Berichtsthema untermauert: Wenn sich in Prognosestudien bei Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen tatsächlich ein hinreichend niedriges Rezidivrisiko zeigen würde, dann könnte Übertherapie bei diesen Patientinnen dadurch vermieden werden, dass sie (wegen ihres niedrigen Rezidivrisikos) grundsätzlich keine Chemotherapie erhalten.

Ob tatsächlich das Risiko einer Übertherapie bei Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen besteht, bleibt auf Grundlage der von den Stellungnehmenden vorgelegten Studien weiterhin unklar (näher erläutert in Abschnitt 6.1.1).

Aus dem Argument ergibt sich keine Notwendigkeit für die Änderung des Berichts.

7 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Chemo-N0-Studie

Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 534.

Harbeck N, Meisner C, Prechtel A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(3): 213.

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 511.

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.

Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913-920.

Jänicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R21.

Kleeberg UR. Prognosemarker bei nodal negativem Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 53-54.

Prechtel A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 73-78.

Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Braun M, Selbmann HK et al. Tumor biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria for risk-adapted adjuvant chemotherapy: second interim analysis of a randomized multicenter trial in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 63.

Thomssen C, Prechtel A, Meisner C, Braun M, Harbeck N, Schmitt M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients with elevated UPA and PAI-1 tumor levels: interim analysis of a randomized trial. *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 5): S67.

Thomssen C, Pechtl A, Pölcher M, Meisner C, Selbmann H, Schmitt M et al. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors uPA and PAI-1. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 25.

9 Literatur

1. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. 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.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
5. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
6. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
7. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243.
8. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
9. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
10. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.
11. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). *Breast cancer research protocols*. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).

12. Reuning U, Magdolen V, Wilhelm O, Fischer K, Lutz V, Graeff H et al. Multifunctional potential of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis (review). *Int J Oncol* 1998; 13(5): 893-906.
13. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 538-548.
14. Look MP, Van Putten WLJ, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116-128.
15. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007; 1(3): 246-251.
16. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van't Veer L, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2742-2749.
17. Sparano JA. TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 347-350.
18. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
19. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4027-4034.
20. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
22. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
23. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
25. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
27. GBG Forschungs GmbH. An investigational randomized phase II-(III) study on epirubicin plus cyclophosphamide (or CMF) vs nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003995-23/DE>.
28. Westdeutsche Studiengruppe. Randomized comparison of adjuvant docetaxel / cyclophosphamide with sequential adjuvant EC / docetaxel chemotherapy in patients with HER2/neu negative early breast cancer: 6 x TC vs. 4 x EC -> 4 x Doc [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004263-19/DE>.
29. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xdocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients (NNBC3-Europe) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222052>.
30. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
31. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913-920.
32. Prechtel A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 73-78.
33. Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 534.
34. Harbeck N, Meisner C, Prechtel A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(3): 213.
35. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 511.

36. Jänicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R21.
37. Kleeberg UR. Prognosemarker bei nodal negativem Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 53-54.
38. Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Braun M, Selbmann HK et al. Tumor biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria for risk-adapted adjuvant chemotherapy: second interim analysis of a randomized multicenter trial in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 63.
39. Thomssen C, Prechtel A, Meisner C, Braun M, Harbeck N, Schmitt M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in node-negative breastcancer patients with elevated UPA and PAI-1 tumor levels: interim analysis of a randomized trial. *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 5): S67.
40. Thomssen C, Prechtel A, Pölcher M, Meisner C, Selbmann H, Schmitt M et al. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors uPA and PAI-1. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 25.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag D13-02 [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 16.01.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_DWA-Berichtsplan_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.
42. Zujewski J, Liu ET. The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: an assessment. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21): 1587-1589.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Berichtsplan; Auftrag D13-02 [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 16.01.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Berichtsplan_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.
46. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.

47. Duric V, Stockler M. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile. *Lancet Oncol* 2001; 2(11): 691-697.
48. Duric VM, Stockler MR, Heritier S, Boyle F, Beith J, Sullivan A et al. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Ann Oncol* 2005; 16(11): 1786-1794.
49. Niikura N, Kimura M, Iwamoto T, Hayashi N, Shintoku J, Saito Y et al. Women prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2013; 20(1): 67-74.
50. Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 515-521.
51. Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed? *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 146-152.
52. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60(3): 636-643.
53. Janicke F, Schmitt M, Graeff H. Clinical relevance of the urokinase-type and tissue-type plasminogen activators and of their type 1 inhibitor in breast cancer. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17(3): 303-312.
54. Janicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Hofler H et al. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24(3): 195-208.
55. Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates R et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: 6-year median follow-up. *Br J Cancer* 1999; 80(3-4): 419-426.
56. Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1022-1028.
57. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: prognostische und prädiktive Faktoren [online]. 2013 [Zugriff: 29.10.2013]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf.
58. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-5312.

59. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: version 1.2014 [online]. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 18.12.2013 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://www.nccn.org>.
60. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2011; 6(2): 136-141.
61. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206-2223.
62. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.
63. EUnetHTA. Prognostic tests for breast cancer recurrence (uPA/PAI-1 [FEMTELLE], MammaPrint, Oncotype DX) [online]. In: HTA Core Model Online. 31.01.2013 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: <http://mekat.hl.fi/htacore/113.aspx>.
64. Ramsey SD, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Tunis S, Baker L, Crowley J et al. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating OncotypeDX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. *Contemp Clin Trials* 2013; 34(1): 1-9.
65. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(21): 1446-1452.
66. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JG, Kruger A et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16): 4617-4622.
67. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
68. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

Anhang A– Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2014 March 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [67] – High specificity strategy;

RCT: Wong [67] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp breast cancer/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	random*.tw.
11	clinical trial*.mp.
12	exp health care quality/
13	or/10-12
14	meta analysis.sh.
15	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
16	or/14-15
17	6 and 9 and (13 or 16)

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R)1946 to March Week 2 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed CitationsMarch 20, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily UpdateMarch 20, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Lefebvre [68] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Breast Neoplasms/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	(animals not (humans and animals)).sh.
17	15 not 16
18	meta analysis.mp,pt.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	10 and (17 or 21)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

#	Searches
1	Search urokinase[TIAB] AND plasminogen[TIAB] AND activat*[TIAB]
2	Search plasminogen[TIAB] AND activator[TIAB] AND inhibitor*[TIAB]
3	Search upa[TIAB] OR pai-1[TIAB]
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search breast[TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR tumor*[TIAB])
6	Search #4 AND #5
7	Search #6 NOT medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 3 of 12, March 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 1 of 12, January 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 1 of 4, January 2014
- Health Technology Assessment Database : Issue 1 of 4, January 2014

#	Searches
1	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
2	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
3	urokinase near/3 plasminogen activat*
4	plasminogen activator inhibitor*
5	"upa" or "pai-1"
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
7	[mh "Breast Neoplasms"]
8	breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)
9	#7 or #8
10	#6 and #9

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Ogawa S, Okawa T, Kaneta K, Tsuya A, Utsunomiya J. Experiences in treatment of locally advanced breast cancer with various combined treatment: a trial to improve the effectiveness of arterial infusion cancer chemotherapy [Japanisch]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1976; 36(12): 1069-1081.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Malmström P, Bendahl PO, Boiesen P, Brünner N, Idvall I, Fernö M. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2010-2019.

2. Nitz U, Gluz O, Bühne C, Liedtke C, Kreipe H, Harbeck N. The WSG ADAPT (adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy) trial: a new concept for optimizing risk assessment and therapy response prediction in primary breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(1 Suppl): 80.

3. Yamashita J, Ogawa M, Sakai K. Prognostic significance of three novel biologic factors in a clinical trial of adjuvant therapy for node-negative breast cancer. *Surgery* 1995; 117(6): 601-608.

Nicht E4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

1. Degenhardt T, Gluz O, Kreipe HH, Kates RE, Liedtke C, Shak S et al. Prospective comparison of recurrence score, uPA/PAI-1, central grade and molecular classification in early breast cancer: interim results from the WSG-Plan B trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl): 10594.

2. Degenhardt T, Gluz O, Liedtke C, Kreipe HH, Kates R, Baehner R et al. Prospective comparison of uPA/PAI-1, Ki-67 based molecular classification and recurrence score in hormone-receptor positive primary breast cancer: pilot phase of the randomized WSG PlanB trial. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 2): ii45.

3. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Christgen M, Liedtke C et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S4-3.

4. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Liedtke C, Christgen M et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(1 Suppl): 11-12.

5. Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Degenhardt T, Kates RE, Liedtke C et al. Prospective comparison of recurrence score and independent central pathology assessment of prognostic tools in early breast cancer (BC): focus on HER2, ER, PR, Ki-67 results from the phase III WSG-Plan B trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 552.
6. Gluz O, Kreipe HH, Kates RE, Christgen M, Liedtke C, Shak S et al. Prospective comparison of recurrence score and different definitions of luminal subtypes by central pathology assessment of single markers in early breast cancer: results from the phase III WSG-PlanB Trial. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-10-08.
7. Gluz O, Liedtke C, Markmann S, Henschel S, Clemens MR, Salem M et al. WSG PLAN B trial: evaluating efficacy of anthracycline-free chemotherapy in primary HER2-negative breast cancer after molecular-based risk assessment according to Oncotype DX and uPA/PAI-1. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): TPS106.
8. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. *BMC Cancer* 2011; 11: 140.
9. Liedtke C, Kreipe HH, Gluz O, Salem M, Marme F, Augustin D et al. Translational research program of the PlanB clinical trial: comparison of anthracycline-free adjuvant chemotherapy (43 TC) and standard chemotherapy (43 EC-43 Doc) among patients with HER2 negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(Suppl 1): S101-S102.
10. Markmann S, Warm M, Gluz O, Clemens MR, Barinoff J, Wurstlein R et al. WSG Plan B trial: evaluating of molecular based risk assessment according to Oncotype DX and uPA/PAI-1 in primary HER2 negative breast cancer; interim analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(Suppl 1): S184.
11. Nitz U, Gluz O, Kreipe H, Liedtke B, Aktas B, Henschel S et al. First interim toxicity analysis of the randomized phase III WSG Plan B trial comparing 4xEC-4xDoc versus 6xTC in breast cancer patients with HER2 negative breast cancer (BC). *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract P5-18-03.
12. Salem M, Gluz O, Liedtke C, Markmann S, Henschel S, Clemens M et al. Molecular-based risk assessment according to oncotypedX and UPA/PAI-1: first experiences from the Plan B trial. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 4): iv40-iv41.
13. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Meisner C, Vetter M, Schmidt M, Martin PM et al. First planned efficacy analysis of the NNBC 3-Europe trial: addition of docetaxel to anthracycline containing adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer patients. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P1-13-13.
14. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Plueckhahn K, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Report of toxicities from the multicenter, randomized NNBC 3-Europe trial: 6xFEC versus 3xFEC-3xDoc for high-risk node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 554.

15. Thomssen C, Vetter M, Geurts-Moespot A, Kantelhardt EJ, Veyret C, Schmidt M et al. Determination of ASCO recommended prognostic factors uPA and PAI-1 in daily clinical routine and the node-negative NNBC 3-Europe trial. *Cancer Res* 2009; 69(2 Suppl 1): Abstract 1092.
16. Thomssen C, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Meisner C, Von Minckwitz G et al. ASCO-recommended prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative (N0) breast cancer patients (pts) compared to clinicopathological risk assessment within the NNBC 3-Europe trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 544.
17. Vetter M, Harbeck N, Dittmer J, Abraha-Spath SR, Bauerfeind U, Lantzsch T et al. Prognostic factors UPA and PAI-1: feasibility and validity of determination in clinical routine and the NNBC 3-Europe trial. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 2): ii54-ii55.
18. Von Minckwitz G. ICE II: an investigational randomized phase II study on epirubicin (E) plus cyclophosphamide (C) (or CMF) versus nab-paclitaxel plus capecitabine (PX) as adjuvant chemotherapy for elderly nonfrail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): TPS104.

Nicht E5 – Studientyp

1. Annecke K, Schmitt M, Euler U, Zerm M, Paepke D, Paepke S et al. UPA and PAI-1 in breast cancer: review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial. *Adv Clin Chem* 2008; 45: 31-45.
2. Bevan P, Mala C. The role of uPA and uPA inhibitors in breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 2): 1-2.
3. Billgren AM, Rutqvist LE, Johansson H, Hägerström T, Skoog L. The role of cathepsin D and PAI-1 in primary invasive breast cancer as prognosticators and predictors of treatment benefit with adjuvant tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36(11): 1374-1380.
4. Čufer T. Clinical utility of serine proteases in breast cancer. *Radiol Oncol* 2004; 38(2): 85-92.
5. Descotes F, Riche B, Saez S, De Laroche G, Datchary J, Roy P et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is the most significant of the usual tissue prognostic factors in node-negative breast ductal adenocarcinoma independent of urokinase-type plasminogen activator. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(2): 168-177.
6. Duffy MJ, Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chem* 2008; 54(11): 1770-1779.
7. Fernö M, Bendahl PO, Borg A, Brundell J, Hirschberg L, Olsson H et al. Urokinase plasminogen activator, a strong independent prognostic factor in breast cancer, analysed in steroid receptor cytosols with a luminometric immunoassay. *Eur J Cancer* 1996; 32A(5): 793-801.

8. Harbeck N, Alt U, Berger U, Krüger A, Thomssen C, Jänicke F et al. Prognostic impact of proteolytic factors (urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1, and cathepsins B, D, and L) in primary breast cancer reflects effects of adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7(9): 2757-2764.
9. Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 116-122.
10. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JGM, Krüger A et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16): 4617-4622.
11. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1000-1007.
12. Harbeck N, Schmitt M, Vetter M, Krol J, Paepke D, Uhlig M et al. Prospective biomarker trials chemo N0 and NNBC-3 Europe validate the clinical utility of invasion markers uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 2): 11-15.
13. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Oncol Pract* 2007; 3(6): 336-339.
14. Jacobs VR, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Höss C, Steinkohl O et al. Prospective multi-center study for quantification of chemotherapies and CTX-related direct medication costs avoided by use of biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer. *Breast* 2013; 22(4): 436-443.
15. Janz M, Harbeck N, Dettmar P, Berger U, Schmidt A, Jürchott K et al. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. *Int J Cancer* 2002; 97(3): 278-282.
16. Lamy PJ, Martin PM, Romieu G, Jacot W. Re: clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer; a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(2): 149.
17. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 538-548.
18. Luporsi E, André F, Bellocq JP, Caron Y, Fumoleau RP, Gompel A et al. 2009 report on the state of knowledge concerning tissue biomarkers uPA-PAI-1, Oncotype DX and MammaPrint in breast cancer management [Französisch]. *Oncologie* 2010; 12(2): 158-163.

19. Manders P, Tjan-Heijnen VCG, Span PN, Grebenchtchikov N, Foekens JA, Beex LVAM et al. Predictive impact of urokinase-type plasminogen activator: plasminogen activator inhibitor type-1 complex on the efficacy of adjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(2): 659-664.
20. Meijer-Van Gelder ME, Look MP, Peters HA, Schmitt M, Brünner N, Harbeck N et al. Urokinase-type plasminogen activator system in breast cancer: association with tamoxifen therapy in recurrent disease. *Cancer Res* 2004; 64(13): 4563-4568.
21. Pritchard KI. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3): 625-626.
22. Thomssen C. Perspectives on breast cancer management: tailoring treatment to the individual patient. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 1): 21-23.
23. Vénat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S, Saidi N, Monteil J, Mollard J et al. Adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer: UPA/PAI-1 determinations for 163 cases. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1213-1217.
24. Vetter M, Kantelhardt EJ, Annecke K, Dittmer J, Paepke D, Pechtl A et al. Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 im Tumorgewebe bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: von Forschungsergebnissen zur klinischen Anwendung am Beispiel der NNBC 3-Europe-Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2007; 67(10): 1144-1152.
25. Witzel ID, Milde-Langosch K, Wirtz RM, Roth C, Ihnen M, Mahner S et al. Comparison of microarray-based RNA expression with ELISA-based protein determination of HER2, uPA and PAI-1 in tumour tissue of patients with breast cancer and relation to outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(11): 1709-1718.

Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Martin M, Brase JC, Ruiz-Borrego M, Krappmann K, Fisch K, Ruiz A et al. Prognostic performance of the EndoPredict score in node-positive 18 chemotherapy-treated ER+/HER2-breast cancer patients: results from the GEICAM/9906 trial. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr P2-10-11.

Nicht E4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

1. Randomisierter Vergleich der adjuvanten Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid mit der sequentiellen Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel bei Patientinnen mit HER2/neu negativem primären Brustkrebs. 2013.
2. Degenhardt T, Gluz O, Thomssen C, Vetter M, Kates R, Warm M et al. Risk group selection in primary breast cancer according to ASCO recommended biomarkers: onkotype DX and uPA/PAI-1; first experience from prospective multicenter WSG Plan B trial. *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl 2): Abstract P2-09-05.
3. Schmidt M, Victor A, Bratzel D, Boehm D, Cotarelo C, Lebrecht A et al. Long-term outcome prediction by clinicopathological risk classification algorithms in node-negative breast cancer: comparison between Adjuvant!, St Gallen, and a novel risk algorithm used in the prospective randomized Node-Negative-Breast Cancer-3 (NNBC-3) trial. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 258-264.
4. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Meisner C, Vetter M, Schmidt M, Marton MJ et al. Analysis of the NNBC 3-Europe trial: addition of docetaxel to anthracycline containing adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer patients. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P1-13-02.
5. Vetter M, Kantelhardt E, Thomssen C, Sweep F, Meisner C, Veyret C. Risk assessment in node-negative breast cancer by the invasion factors uPA (urokinase-type plasminogen activator) and its inhibitor PAI-1: correlation to the tumor characteristics in the prospective NNBC 3-Europe trial. *Cancer Res* 2009; 69(24 Suppl 3): Abstract 4040.
6. Wuerstlein R, Gluz O, Degenhardt T, Kreipe H. Welche Prognosefaktoren sind geeignet für den klinischen Einsatz beim Mammakarzinom? Prospektiver Vergleich von Recurrence Score, uPA/PAI-1, Grading und molekularen Subtypen und Korrelationen aus der WSG-Plan B Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 72(7): P60.

Nicht E5 – Studientyp

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: prognostische und prädiktive Faktoren [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 25.09.2013]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf.

2. Eppenberger U, Kueng W, Schlaeppi JM, Roesel JL, Benz C, Mueller H et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 3129-3136.
3. Harbeck N, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates RE, Höfler H et al. Invasion marker PAI-1 remains a strong prognostic factor after long-term follow-up both for primary breast cancer and following first relapse. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54(2): 147-157.
4. Jacobs V, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M. Analysis of test-therapy concordance for biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer in clinical hospital routine: results of a prospective multi-center study at certified breast cancers in Germany. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr P5-14-06.
5. Jacobs V, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Hoess C, Steinkohl O. CTX and CTX-related direct medication costs saved by testing biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer: results of a prospective multi-center study at certified breast centers in Germany. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr P5-15-04.
6. Kantelhardt E, Hanf J, Weiß F, Ehrke C, Lantzsch C, Uleer C et al. PiA-Studie: Prognosefaktoren im Alltag bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem operablem Mammakarzinom; Risikoabschätzung anhand der Prognosemarker uPA/PAI-1. *Senologie* 2010; 7(2): A86.

Anhang C– Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Hale MD, Hayden JD, Grabsch HI. Tumour-microenvironment interactions: role of tumour stroma and proteins produced by cancer-associated fibroblasts in chemotherapy response. *Cell Oncol* 2013; 36(2): 95-112.
2. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-5312.

Anhang D – Autorenanfragen

Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort ja / nein	Inhalt der Antwort
Chemo-N0	Gründe für das fehlende Einverständnis zur randomisierten Zuteilung der Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen des uPA und PAI-1	ja	Randomisierung konnte ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden; Hauptgrund vermutlich Präferenz für oder gegen die Chemotherapie
	Für den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“: HR mit 95 %-KI, p-Wert zum Log-Rank-Test sowie Rezidivraten (KM-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3 und 5 Jahren)	ja	Kaplan-Meier(KM)-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3 und 5 Jahren
	Stammt das HR aus einem univariaten Cox- Modell?	ja	ja, univariates Cox-Modell
	Wie erfolgte die Zensierung? Wurden die Daten der Patientinnen mit Studienabbrüchen (withdrawn due to protocol violations) in der Auswertung berücksichtigt? Wenn ja, zu welchem Zeitpunkt wurden diese zensiert?	ja	alle Patientinnen mit Studienabbrüchen wurden in der ITT-Auswertung berücksichtigt; Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung
	ITT-Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (KM-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3 und 5 Jahren sowie nach 10 Jahren; HR mit 95 %-KI, p-Wert Log-Rank-Test für diese Zeitpunkte sowie die KM-Kurve)	ja	KM-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3, 5 und 10 Jahren; HR mit 95 %-KI und Log-Rank-Test sowie die KM-Kurve
	Patientinnencharakteristika für die ITT-Population pro Behandlungsarm	ja	Anzahl und prozentuale Anteile für Alter; Menopausenstatus, Stadium, lokoregionale Behandlung, Grade, Hormonrezeptorstatus
	Feststellung von Metastasen	ja	in regelmäßigen standardisierten Zeitintervallen; nicht aufgrund von Symptomen initiiert
	Verblindung der Endpunkterheber	ja	nein
Gründe für den Ausschluss von 2 Studienzentren nach der ersten Zwischenauswertung	ja	Diese Zentren hatten sich nicht mehr in der Lage gesehen, Follow-up-Daten der Patientinnen zu dokumentieren. Alle Patientinnen der betreffenden Zentren sind ausgeschlossen	
HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; uPA: tumorassoziierter Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA			

Anhang E– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bossuyt, Patrick	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kreienberg, Rolf	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Rutjes, Anne	nein	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: 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: 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: 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: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, 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: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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: 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

IQWiG-Berichte – Nr. 457

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

Abschlussbericht

Auftrag: D14-01
Version: 1.0
Stand: 27.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.04.2014

Interne Auftragsnummer:

D14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind im Kapitel A12 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Rolf Kreienberg, Universitätsklinikum Ulm, Frauenklinik, Ulm
- Anne W. S. Rutjes, Rutjes Scientific Consultancy, Chieti, Italien

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Alexander Mensch
- Konstanze Angelescu
- Thorsten Busan
- Daniel Fler
- Elke Hausner
- Heike Kölsch
- Martina Markes
- Lina Rodenhäuser
- Stefan Sauerland
- Fülöp Scheibler
- Wiebke Sieben

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- 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

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom liegt derzeit kein Anhaltspunkt vor. Die Daten von 6 der 8 eingeschlossenen Studien konnten aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden. Verwertbar waren somit nur die Daten von 2 RCT.

Die RCT Martin 2014 (10 Jahre Beobachtungszeit) untersuchte die Interaktion zwischen Biomarker und Art des angewandten Chemotherapieregimes und konnte keinen Nutzen des EndoPredict-Tests für die Auswahl zwischen 2 Chemotherapien zeigen.

In der noch laufenden RCT MINDACT werden die Gabe bzw. das Unterlassen einer Chemotherapie bei Patientinnen untersucht, bei denen sich aus klinisch-pathologischer Bewertung und Biomarker unterschiedliche Empfehlungen ergaben (diskordante Ergebnisse). Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse deuten nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hin.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	8
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	8
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von RCTs.....	8
4.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Prognosestudien.....	8
4.1.3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Konkordanzstudien.....	9
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	9
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCTs.....	9
4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien.....	10
4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	12
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	15
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen	15
4.5.1 Ergebnisse zur Studie Martin 2014.....	15
4.5.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Studie MINDACT.....	16
4.6 Laufende Studien	17
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	19
6 Fazit	20
Details des Berichts	21
A1 Projektverlauf	21
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	21
A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	22
A2 Details der Methoden	24
A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan	24
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung.....	24
A2.1.1.1 Population.....	24
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	24

A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	25
A2.1.1.4	Studientypen	25
A2.1.1.5	Studiendauer	26
A2.1.1.6	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs	27
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung	27
A2.1.2.1	Population	28
A2.1.2.2	Index-Biomarker	28
A2.1.2.3	Zielgrößen	29
A2.1.2.4	Studientypen	29
A2.1.2.5	Studiendauer	29
A2.1.2.6	Sonstige Studiencharakteristika	29
A2.1.2.7	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien	30
A2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage	30
A2.1.3.1	Population	31
A2.1.3.2	Index-Biomarker	31
A2.1.3.3	Referenz-Biomarker.....	31
A2.1.3.4	Zielgrößen	31
A2.1.3.5	Studientypen	32
A2.1.3.6	Sonstige Studiencharakteristika	32
A2.1.3.7	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien	33
A2.1.4	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	33
A2.1.5	Informationsbeschaffung	34
A2.1.5.1	Bibliografische Literaturrecherche	34
A2.1.5.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	34
A2.1.5.2.1	Systematische Übersichten.....	34
A2.1.5.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	34
A2.1.5.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	34
A2.1.5.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	35
A2.1.5.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	35
A2.1.5.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	36
A2.1.5.2.7	Informationen aus der Anhörung	36

A2.1.5.3	Selektion relevanter Studien	36
A2.1.5.3.1	Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche	36
A2.1.5.3.2	Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen.....	36
A2.1.6	Informationsbewertung.....	37
A2.1.6.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs	37
A2.1.6.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien	38
A2.1.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien	38
A2.1.7	Informationssynthese und -analyse	38
A2.1.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
A2.1.7.2	Meta-Analysen.....	39
A2.1.7.3	Sensitivitätsanalysen	40
A2.1.7.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	40
A2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	41
A3	Details der Ergebnisse	42
A3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	42
A3.1.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs	42
A3.1.1.1	Bibliografische Literaturrecherche	42
A3.1.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	43
A3.1.1.2.1	Systematische Übersichten.....	43
A3.1.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	43
A3.1.1.2.3	Öffentlich zugängliche Studienregister	43
A3.1.1.2.4	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	44
A3.1.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	44
A3.1.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	45
A3.1.1.2.7	Informationen aus der Anhörung	46
A3.1.1.2.8	Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung	46
A3.1.1.2.9	Resultierender Studienpool	47
A3.1.2	Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Prognosestudien	48
A3.1.2.1	Bibliografische Literaturrecherche	48
A3.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	49
A3.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	49
A3.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	49
A3.1.2.2.3	Öffentlich zugängliche Studienregister	50

A3.1.2.2.4	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	50
A3.1.2.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	50
A3.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	51
A3.1.2.2.7	Informationen aus der Anhörung	51
A3.1.2.2.8	Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung	51
A3.1.2.2.9	Resultierender Studienpool	52
A3.1.3	Laufende Studien.....	53
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	54
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	54
A3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen RCTs.....	54
A3.2.1.2	Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen Prognosestudien	61
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	65
A3.2.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der RCTs auf Studienebene.....	65
A3.2.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Prognosestudien	70
A3.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen	77
A3.3.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	77
A3.3.2	Ergebnisse zu prognostischen Zielgrößen	85
A4	Kommentar.....	86
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	86
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	87
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	87
A4.3.1	Ergebnisse aus RCTs	87
A4.3.2	Berücksichtigung von Prognosestudien.....	91
A4.3.3	Ergebnisse aus laufenden Studien	96
A4.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	96
A4.4.1	Grenzwert für die Vollständigkeit der Daten	97
A4.4.2	Dauer der Nachbeobachtung in Prognosestudien.....	99
A4.4.3	Dauer der Nachbeobachtung in randomisiert-kontrollierten Studien.....	100
A4.4.4	Grenzwert für das Rezidivrisiko in 10 Jahren	100
A4.4.5	Operationalisierung des Endpunkts Rezidiv.....	102
A4.4.6	Fragestellung des Berichts.....	102
A4.4.7	Vergleich unterschiedlicher biomarkerbasierter Strategien	103
A4.4.8	Studien mit Einschlussforderung.....	104
A5	Literatur	108

A6	Studienlisten	119
A6.1	Studienlisten für RCTs	119
A6.1.1	Liste der eingeschlossenen Studien (RCTs)	119
A6.1.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (RCTs).....	119
A6.1.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (RCTs).....	121
A6.1.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen	127
A6.2	Studienlisten für Prognosestudien	128
A6.2.1	Liste der eingeschlossenen Studien (Prognosestudien)	128
A6.2.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Prognosestudien)...	129
A6.2.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Prognosestudien)	130
A6.2.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen (Prognosestudien)	181
A7	Studiendesigns	183
A8	Konkordanzstudie	187
A9	Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	188
A10	Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko	193
A11	Suchstrategien	196
A11.1	Suchstrategien für RCTs	196
A11.1.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	196
A11.1.2	Suche in Studienregistern	203
A11.2	Suchstrategien für Prognosestudien	205
A11.2.1	Bibliografische Literaturrecherche	205
A11.2.2	Suche in Studienregistern	210
A12	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer	211

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung mit Matrix der Endpunkte	14
Tabelle 2: Fragestellungen der Studie MINDACT	16
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs	27
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien	30
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien ..	33
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte laufende Studien.....	44
Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Genomic Health	45
Tabelle 8: Übersicht zu Autorenanfragen	46
Tabelle 9: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung.....	47
Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung von RCTs.....	48
Tabelle 11: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens NanoString Technologies.....	51
Tabelle 12: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung.....	51
Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung – Prognosestudien	52
Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs.....	55
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs.....	56
Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCTs.....	60
Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien	62
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
Tabelle 19: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte	78
Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben	79
Tabelle 21: Ergebnisse Gesamtüberleben	80
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: krankheitsfreies Überleben	81
Tabelle 23: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben	82
Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: fernrezidivfreies Überleben	83
Tabelle 25: Ergebnisse fernrezidivfreies Überleben	84
Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien.....	94
Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen	105
Tabelle 28: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko	194

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – RCT	42
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten RCTs aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	47
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – Prognosestudien.....	49
Abbildung 4: Übersicht über die relevanten Prognosestudien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	52
Abbildung 5: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Paik 2006	66
Abbildung 6: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Martin 2014.....	67
Abbildung 7: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT MINDACT	69
Abbildung 8: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Buus 2016 und Sgroi 2013	72
Abbildung 9: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Filipits 2011 und Fitzal 2015	74
Abbildung 10: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Gnant 2014	76
Abbildung 11: Interaktionsdesign	183
Abbildung 12: Strategiedesign	185
Abbildung 13: Anreicherungsdesign.....	186
Abbildung 14: Diagnostische Konkordanzstudie.....	187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCI	Breast Cancer Index
C-low/C-high	klinische Risikobewertung mittels einer abgewandelten Form von Adjuvant! Online low: keine Indikation für eine Chemotherapie high: Indikation für eine Chemotherapie
G-low/G-high	genomische Risikobewertung mittels des 70-gene-signatur-Tests (MammaPrint) low: keine Indikation für eine Chemotherapie high: Indikation für eine Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DFS	Disease free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ELISA	Enzyme linked immunosorbent Assay
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PP	per protocol
PR	Progesteronrezeptor
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours (TNM-Klassifikation)
UE	unerwünschtes Ereignis
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

Definition des Krankheitsbildes

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 [1]. 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 [1]. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen [1].

Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom wird gemäß Konsensuskonferenz St. Gallen 2011 [2] in 4 intrinsische Subtypen eingeteilt:

- Luminal A: Hormonrezeptor-positiv (für Östrogen- und/oder Progesteron), HER2/neu-negativ, Ki-67 niedrig,
- Luminal B:
 - Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ, Ki-67 hoch oder
 - Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-positiv, jeglicher Ki-67-Wert,
- HER2/neu-positiv, non luminal: Hormonrezeptor-negativ, HER2/neu-positiv,
- Triple negativ: Hormonrezeptor-negativ (für Östrogen und Progesteron), HER2/neu-negativ.

Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ) mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, da nur für diese Subgruppe unklar ist, ob sie einen Nutzen von der adjuvanten Chemotherapie haben werden und ob ihnen eine Chemotherapie, die nach den etablierten klinisch-pathologischen Kriterien angezeigt sein könnte, auf Basis des biomarkerbasierten Testresultats erspart werden kann.

Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachgewiesene 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 [1,3-6].

Die Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie beruht auf verschiedenen Faktoren: Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren erhalten zum Beispiel eine endokrine Therapie und Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs eine gezielte Anti-HER2/neu-Therapie, beispielsweise mit Trastuzumab [1,7]. Etablierte Faktoren, die für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen werden, sind u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading; bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten kann diese Entscheidung jedoch nicht allein auf Basis dieser etablierten Faktoren getroffen werden: Ein großer Anteil dieser Patientinnen wird auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden (ca. 80 % nach 10 Jahren; nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse zu Wolters et al. [8]); daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil dieser Frauen tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde. Für diese Subgruppe gibt es zurzeit weder eine klare Leitlinienempfehlung noch einen einheitlichen Versorgungsstandard hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie; es handelt sich also um eine Gruppe, für die bislang keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

Die Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung

Um die oben beschriebene Situation der unklaren Therapieempfehlung für die hier relevante Subgruppe zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker identifiziert und dahin gehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Markern noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [9]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen, die einen bestimmten Marker exprimieren, haben zum Beispiel einen Nutzen von einer bestimmten Therapie, während Patientinnen, die diesen Marker nicht exprimieren, keinen Nutzen von der Therapie haben [10].

Da ein großer Teil der relevanten Subgruppe von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben bzw. die, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht davon profitieren werden.

Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Biomarkerbasierte Tests beruhen auf unterschiedlichen Methoden, wie zum Beispiel der Immunhistochemie (IHC), der Genexpressionsanalyse oder einem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Nachweis und quantitative Bestimmung eines Biomarkers funktionieren bei einigen Methoden über den Einsatz markierter Reagenzien. Dabei sind verschiedene Markierungen (zum Beispiel Fluoreszenzfarbstoffe oder Enzyme) möglich. Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als formalinfixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

Bei der IHC handelt es sich um eine Methode zur Lokalisation von Proteinen in Gewebeschnitten [11]. Hierzu werden Chromogene eingesetzt, die auch lichtmikroskopisch nachweisbar sind. Die IHC kann zur Identifikation und Klassifizierung von Tumorzellen, die bestimmte Proteine exprimieren, eingesetzt werden.

Der ELISA beruht auf dem Prinzip einer antikörpergekoppelten enzymatischen Farbreaktion. Hierbei macht man sich ebenfalls die Eigenschaft spezifischer Antikörper zunutze, sich an eine nachzuweisende Struktur zu binden, wobei der Antikörper zuvor mit einem Enzym markiert wird. Der Nachweis erfolgt darüber, dass das Enzym eine chemische Reaktion katalysiert, bei der durch ein Substrat eine bestimmte Farbe entsteht. Mithilfe des ELISA werden unter anderem Proteine nachgewiesen, die in Zusammenhang mit einer Metastasierungsfähigkeit stehen [12,13].

Eine weitere Methode der Tumorklassifizierung ist die Genexpressionsanalyse, in der die Expression oder Aktivität verschiedener Gene gemessen wird. Das Prinzip beruht auf dem Nachweis von Messenger-RNA [14]. Ist die Sequenz eines zu analysierenden DNA- oder RNA-Fragments komplementär zu der Sequenz einer Probe, so kann eine Hybridisierung zwischen beiden stattfinden, die anhand von Markierungen mit (Fluoreszenz-)Farbstoffen nachgewiesen werden kann.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- 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

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Die Prüflintervention bildete eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Dies schließt nicht nur Strategien ein zur Entscheidung zwischen einem Chemotherapieregime und keiner Chemotherapie sondern auch Strategien zur Entscheidung zwischen 2 verschiedenen Chemotherapieregimen. Als Vergleichsintervention galt eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der hier relevanten Subgruppe mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt jegliches Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar [15]. Entsprechend wurde krankheitsfreies Überleben als für die Untersuchung relevanter Endpunkt festgelegt. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob zum Beispiel die Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen oder von der regulären Nachsorge abweichen (zum Beispiel wegen einer höheren Frequenz oder unüblicher Diagnostik). Auswertungen, die sich ausschließlich auf Fern- oder Lokalrezidive beschränken, wurden ergänzend betrachtet.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgte anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Für die Endpunkte Gesamtmortalität und krankheitsfreies Überleben wurde eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren definiert, um aus dem Ergebnis einen Nutzen ableiten zu können. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des Vorberichts, dass derzeit weder entsprechend belastbare Evidenz aus abgeschlossenen Studien vorliegt noch aus derzeit laufenden Studien zeitnah zur Verfügung stehen wird, wurden ergänzend 5-Jahres-

Zwischenauswertungen laufender RCTs dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den relevanten 10-Jahres-Zeitraum vorzunehmen.

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie wurde darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren untersucht.

Sollten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, sollte zudem geprüft werden, ob sich die Nutzensaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu sollten Studien systematisch recherchiert und ausgewertet werden, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“).

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die letzte Suche fand am 05.11.2015 für RCTs und am 09.11.2015 für Prognosestudien statt. Darüber hinaus wurden bis Ende August 2016 von Herstellern eingereichte Daten bekannter laufender Studien berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen, vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus den Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Hersteller und die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten bzw. ggf. zur positiven und negativen Übereinstimmung (Konkordanzstudien) werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt oder der Übereinstimmung nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von RCTs

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 4477 zu screenenden Treffern. 4388 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 89 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 74 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 13 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 2 Publikationen zu 2 RCTs erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Unterlagen von Herstellerfirmen, Informationen aus den Anhörungen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht) wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Durch die Suche in Studienregistern wurden 8 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz zum Teil nicht abschließend geklärt werden konnte. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

Die 5-Jahresdaten einer weiteren noch laufenden relevanten RCT, der Studie MINDACT, wurden durch den Hersteller zur Verfügung gestellt und sind mittlerweile publiziert.

Insgesamt wurden somit 3 RCTs als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Prognosestudien

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 6024 zu screenenden Treffern. 5393 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 631 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 611 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 15 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 5 Publikationen zu 4 Prognosestudien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Unterlagen von Herstellerfirmen, Informationen

aus den Anhörungen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht) wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Durch die Suche in Studienregistern wurden, wie bereits in Abschnitt 4.1.1 dargestellt, 8 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz zum Teil nicht abschließend geklärt werden konnte.

Zu einer weiteren relevanten Prognosestudie (Buus 2016, TransATAC) wurde vom Hersteller eine zuvor angekündigte Publikation der 10-Jahresdaten zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wurden somit 5 Prognosestudien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.1.3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Konkordanzstudien

Nach Konkordanzstudien wurde nicht gesucht, da auf der Grundlage von RCTs keine positiven Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden konnten.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCTs

Paik 2006 [16] untersuchte prospektiv geplant die Interaktion zwischen dem Ergebnis des Oncotype DX Recurrence Score und der Variable „Behandlung mit einer zusätzlichen Chemotherapie“. Dazu wurden archivierte Tumorproben der NSABP-B20-Studie retrospektiv ausgewertet. Als primärer Endpunkt wurde fernrezidivfreies Überleben festgelegt.

In der zugrunde liegenden randomisierten, kontrollierten NSABP-B20-Studie [17] wurde eine Hormontherapie (Tamoxifen) mit der gleichen Hormontherapie plus Chemotherapie (Methotrexat, Fluorouracil, Tamoxifen oder Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Tamoxifen) verglichen. Von 1988 bis 1993 wurden 2363 Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Für die Analyse des Biomarkers standen Tumorproben von 670 der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen zur Verfügung, die übrigen Tumorproben wurden nicht archiviert oder in vorherigen Studien verbraucht. Eine erfolgreiche Anwendung des Oncotype-DX-Tests wurde für 651 Tumorproben berichtet.

Auf eine Anfrage an den Hersteller lieferte dieser eine Subgruppenanalyse von 472 Patientinnen mit HER2/neu-negativen Tumoren.

In der prospektiv-retrospektiven Studie **Martin 2014** [18] wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapie-Regimes untersucht.

Die Analyse des Biomarkers wurde an archivierten Tumorproben der GEICAM-9906-Studie [19] durchgeführt, mit fernrezidivfreiem Überleben als primärem und Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt. Unpublizierte Daten zu allen aufgetretenen Rezidiven, also zum für die Untersuchung festgelegten patientenrelevanten Endpunkt krankheitsfreies Überleben, wurden auf Autorenanfrage nicht zur Verfügung gestellt. In der GEICAM-9906-Studie

wurden 2 Chemotherapieregime (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit oder ohne Paclitaxel) randomisiert-kontrolliert miteinander verglichen und von 1999 bis 2002 wurden dazu 1246 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Für die Analyse des Biomarkers standen Tumorproben von 800 der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen zur Verfügung. Die Tumorproben der anderen Patientinnen waren im Zentrallabor nicht verfügbar oder eine Zustimmung zur Probenanalyse wurde nicht erteilt. Der Biomarker konnte an 555 Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumorproben erfolgreich bestimmt werden.

In der prospektiv randomisierten Studie **MINDACT** [20] wurden 6693 Patientinnen aus 9 europäischen Ländern eingeschlossen. Bei allen Patientinnen wurde das klinisch-pathologische Risiko hinsichtlich brustkrebspezifischen Überlebens mittels einer abgewandelten Form von Adjuvant! Online bestimmt, d. h. unter Einbezug von Informationen zu Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und -größe sowie Zahl der befallenen Lymphknoten. Zusätzlich wurde das genomische Risiko durch den 70-gene-signatur-Test (MammaPrint) ermittelt. Patientinnen mit einer niedrigen Risikoeinschätzung für beide Tests (C-low/G-low) erhielten keine Chemotherapie. Patientinnen mit einem hohen Risikoscore in beiden Tests (C-high/G-high) erhielten eine Chemotherapie. Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen C-low/G-high (n = 690) oder C-high/G-low (n = 1497) wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeordnet. Untersucht wird das fernrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Bisher wurden lediglich die Ergebnisse einer Beobachtungszeit von 5 Jahren berichtet. Nur aus einer Beobachtungszeit von 10 Jahren lassen sich Nutzensaussagen zu einer biomarkerbasierten Strategie bezüglich der oben genannten Endpunkte ableiten (siehe Abschnitt A4.4.3). Da es sich jedoch um die einzige bisher publizierte prospektive, randomisierte Studie zur Fragestellung einer biomarkerbasierten Entscheidung zur Vermeidung einer Chemotherapie handelt, werden die Ergebnisse ergänzend betrachtet, um eine Einschätzung der nach 10 Jahren zu erwartenden Ergebnisse zu erhalten.

4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien

Die retrospektive Auswertung von **Buus 2016** [21] untersucht den EndoPredict-Test und den Oncotype DX Recurrence Score für die Bestimmung des Risikos für ein Rezidiv an konservierten Tumorproben der TransATAC-Datenbank. Diese Proben wurden im Rahmen der ATAC-Studie [22] (eine 3-armige RCT in 21 Ländern zum Vergleich verschiedener adjuvanter Hormontherapie-Regime, durchgeführt an 9366 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten) zwischen 1996 und 2000 gesammelt. In die RCT eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit einem histologisch bestätigten, operablen, invasiven Mammakarzinom. Von den 5880 Patientinnen der beiden Monotherapie-Arme (Anastrozol und Tamoxifen) wurden 2006 Ergebnisse zu Tumorproben ab 2002 retrospektiv in einer Datenbank erfasst [23]. Die Auswertung von Buus 2016 schloss Proben von 931 Östrogenrezeptor-positiven und HER2-negativen Patientinnen aus dem Vereinigten

Königreich ein. Die Testergebnisse wurden mit den in der Datenbank gespeicherten Ergebnissen zum Endpunkt fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt.

In der retrospektiven Auswertung von **Filipits 2011** [24] wird der EndoPredict-Test an konservierten Tumorproben der ABCSG-6-Studie und der ABCSG-8-Studie untersucht. In der ABCSG-6-Studie [25] wurden die Therapie mit Tamoxifen und die Therapie mit Tamoxifen in Kombination mit Aminoglutethimid in einer RCT verglichen. Im Zeitraum von 1990 bis 1995 wurden 2021 Patientinnen randomisiert, 1004 davon in den Tamoxifen-Arm, der für die Auswertung des EndoPredict-Tests verwendet wurde, für die 443 (395 davon entsprechen Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumoren) Tumorproben zur Verfügung standen. Der Test konnte bei 378 dieser Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Proben erfolgreich durchgeführt werden.

In der ABCSG-8-Studie, eine RCT zum Vergleich zweier adjuvanter Hormontherapie-Regime, wurden von 1996 bis 2004 3714 postmenopausale Patientinnen bis zu einem Alter von 80 Jahren mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs in einem frühen Stadium in Österreich randomisiert [26,27]. In der Analyse von Filipits 2011 wurden von den 1421 zur Verfügung stehenden Tumorproben 1324 mit Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumoren berücksichtigt.

Die Ergebnisse des biomarkerbasierten Tests wurden dann mit den im Rahmen der beiden RCTs erhobenen Ergebnissen zu dem Endpunkt fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt, um den prognostischen Wert des Tests zu bestimmen.

Die Publikation **Fitzal 2015** [28] beschreibt eine retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben der ABCSG-8-Studie und verwendet dabei die gleichen Tumorproben wie zuvor Filipits 2011. Dabei setzt Fitzal 2015 die Ergebnisse des EndoPredict-Tests zum Endpunkt lokalrezidivfreies Überleben in Verbindung.

Gnant 2014 [29,30] beschreibt eine retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben der multizentrischen ABCSG-8-Studie. In der ABCSG-8-Studie, eine RCT zum Vergleich zweier adjuvanter Hormontherapie-Regime, wurden von 1996 bis 2004 3714 postmenopausale Patientinnen bis zu einem Alter von 80 Jahren mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs in einem frühen Stadium in Österreich randomisiert [26,27].

In der Auswertung von Gnant 2014 wurde retrospektiv an 1478 – verfügbaren und auswertbaren – Tumorproben aus dem Kontrollarm der ABCSG-8-Studie (ohne adjuvante Chemotherapie) der PAM50 Risk of Recurrence score – in anderen Zusammenhängen auch Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay genannt – angewendet und ausgewertet. Die Daten von zum Zeitpunkt der Auswertung bereits verstorbenen Patientinnen (435 von 2255 in der Datenbank) flossen nahezu vollständig in die Auswertung ein; lebende Patientinnen aus der Ursprungs-RCT wurden erneut nach ihrem Einverständnis gefragt. Die Ergebnisse des biomarkerbasierten Tests wurden dann mit den im Rahmen der RCT

erhobenen Ergebnissen zu den Endpunkten krankheitsfreies und fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt, um den prognostischen Wert des Tests bei 1397 HER2/neu-negativen Patientinnen zu bestimmen.

Die retrospektive Auswertung von **SgROI 2013** [23] beschreibt die Durchführung des Breast Cancer Index (BCI) an konservierten Tumorproben der TransATAC-Datenbank. Diese wurden im Rahmen der ATAC-Studie [22] (eine 3-armige RCT in 21 Ländern zum Vergleich verschiedener adjuvanter Hormontherapie-Regime, durchgeführt an 9366 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten) zwischen 1996 und 2000 gesammelt. In die RCT eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit einem histologisch bestätigten, operablen, invasiven Mammakarzinom. Von den 5880 Patientinnen der beiden Monotherapie-Arme (Anastrozol und Tamoxifen) wurden 2006 Ergebnisse zu Tumorproben ab 2002 retrospektiv in einer Datenbank erfasst. Die Auswertung von SgROI 2013 schloss Proben von 915 Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen ein, für die ein aussagekräftiges Ergebnis für die folgenden 3 Tests vorlag: Breast Cancer Index (BCI), 21-gene recurrence score (Oncotype DX) und ein immunohistochemisches prognostisches Modell (IHC4). Die Testergebnisse wurden mit den in der Datenbank gespeicherten Ergebnissen zu den Endpunkten fernrezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und brustkrebs-spezifische Mortalität in Beziehung gesetzt. Es wurden Ergebnisse für die Subgruppe der 597 HER2/neu-negativen Patientinnen dargelegt.

Bei allen identifizierten Untersuchungen handelt es sich um retrospektive Auswertungen prospektiv geplanter Kohorten, die gleichzeitig einzelne Arme durchgeführter RCTs darstellen. Die Publikationen zu diesen Auswertungen werden nachfolgend als Prognosestudien bezeichnet, um die Lesbarkeit zu erleichtern.

4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

In der prospektiv-retrospektiven Studie von Paik 2006 basieren die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen. Die Ergebnisse werden daher im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht verwendet.

In der prospektiv-retrospektiven Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes untersucht, also die Frage der Auswahl eines von 2 Chemotherapieregimen mithilfe des Biomarkers. Die Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben werden nachfolgend dargestellt.

In der Publikation zur prospektiv-randomisierten Studie MINDACT (Cardoso 2016) wurde untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen der klinisch-pathologischen Bewertung orientiert am Adjuvant! Online-Test und dem Biomarker MammaPrint auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. ob Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Die Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben, krankheitsfreiem Überleben (DFS) und Gesamtüberleben werden nachfolgend ergänzend dargestellt, können aber aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer nicht für die Nutzenbewertung verwendet

werden. Laut Studienprotokoll wurden zwar auch unerwünschte Ereignisse erhoben, allerdings wurden diese in der Publikation nicht dargestellt. Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT betrachtet das fernrezidivfreie Überleben der ohne Chemotherapie behandelten Patientinnen der C-high/G-low-Gruppe. Für diese Fragestellung liegen derzeit ebenfalls nur 5-Jahres-Ergebnisse vor. Diese wurden im Unterschied zu den Ergebnissen der randomisierten Untersuchung nicht ergänzend dargestellt, da es sich um eine rein prognostische Fragestellung handelt.

Die Ergebnisse der 5 Prognosestudien Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015, Gnant 2014 und Sgroi 2013 basieren jeweils auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen, sodass diese im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt werden.

Der resultierende Studienpool mit der Übersicht zur Verfügbarkeit relevanter Endpunkte wird in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung mit Matrix der Endpunkte

Studien- typ	Studie	Biomarker	Endpunkte / Zielgrößen					
			Fernrezidivfreies Überleben	Lokalrezidiv- freies Überleben	krankheitsfreies Überleben	Gesamt- überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	unerwünschte Ereignisse
RCT	Paik 2006	Oncotype DX	-	-	-	-	-	-
	Martin 2014	EndoPredict	●	-	-	●	-	-
	MINDACT	MammaPrint	[●]	-	[●]	[●]	-	-
Prognose studie	Buus 2016	EndoPredict	-	-	-	-	-	-
		Onkotyper DX	-	-	-	-	-	-
	Filipits 2011	EndoPredict	-	-	-	-	-	-
	Fitzal 2015	EndoPredict	-	-	-	-	-	-
	Gnant 2014	PAM50 ROR Score	-	-	-	-	-	-
Sgroi 2013	Breast Cancer Index	-	-	-	-	-	-	
	Onkotyper DX	-	-	-	-	-	-	

-: Für den Bericht auswertbare Daten standen nicht zur Verfügung; ●: für den Bericht extrahierte Daten; [●]: aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtung nur ergänzend dargestellt; ROR: risk of recurrence

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die Ergebnisse der Studie Paik 2006 sind für die Nutzenbewertung aufgrund des zu hohen Nichtberücksichtigungsanteils nicht verwertbar, daher wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht bewertet.

In der Studie von Martin 2014 wird unter anderem aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von etwa 30 % das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch betrachtet. Für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine adäquaten Daten vor. Die Autoren berichten lediglich, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht statistisch signifikant war. Da das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene hoch betrachtet wird, wird es für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingeschätzt.

In der Studie MINDACT wird das Verzerrungspotenzial abhängig von der untersuchten Population unterschiedlich eingeschätzt. Für die Population der Patientinnen mit dem diskrepanten Risikogruppenergebnis C-low/G-high liegt auf Studienebene sowie für die berichteten Endpunkte fernrezidivfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Population mit der Risikoklassifikation C-high/G-low liegt auf Studienebene und damit auch für alle berichteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential vor. Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzern führt zu einer potenziellen Verzerrung, deren Richtung abgeschätzt werden kann. Sie ist in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population nicht konservativ, im Gegensatz zur reinen Überlegenheitsfragestellung des Vergleichs in der C-low/G-high-Population.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen

Von den 3 RCTs liefern nur die Studien Martin 2014 und MINDACT für den vorliegenden Bericht auswertbare Ergebnisse. Diese werden im Folgenden nach Studien sortiert dargestellt, da diese unterschiedliche Fragestellungen untersuchen.

4.5.1 Ergebnisse zur Studie Martin 2014

Die Studie Martin untersucht den Nutzen des EndoPredict-Tests für die Wahl zwischen 2 Chemotherapieregimen.

Die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses (EP score < 5 vs. ≥ 5) mit der Variable Art des Chemotherapieregimes (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit und ohne Paclitaxel) war beim Endpunkt fernrezidivfreies Überleben nicht statistisch signifikant ($p = 0,71$).

Die Autoren berichten zum Endpunkt Gesamtüberleben ohne Angaben von Zahlen, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht signifikant war.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer EndoPredict-basierten Entscheidung zur Auswahl einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ableiten.

4.5.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Studie MINDACT

Die Studie MINDACT untersucht den Nutzen einer Biomarker-basierten Strategie gegenüber einer klinisch-pathologischen Diagnostik für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie und somit 2 Fragestellungen, siehe nachfolgende Tabelle 2.

Tabelle 2: Fragestellungen der Studie MINDACT

Nr.	Population	Vergleich	Fragestellung
1	C-high/G-low	CT vs. keine CT	Ergibt sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des (rezidivfreien, krankheitsfreien bzw. Gesamt-) Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie?
2	C-low/G-high	CT vs. keine CT	Profitieren die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung von der Gabe einer Chemotherapie?

C: klinisch-pathologische Risikobewertung; CT: Chemotherapie; G: genomische Risikobewertung; high: Indikation für eine Chemotherapie; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; vs.: versus

Fragestellung 1

Die Fragestellung 1, ob sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des (rezidivfreien, krankheitsfreien bzw. Gesamt-) Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie ergibt, stellt eine Nichtunterlegenheitsfragestellung dar. Hierbei betrachten die Autoren die Subgruppe der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen mit einer hohen klinischen und einer niedrigen genomischen Risikoeinschätzung (C-high/G-low), die randomisiert einer Chemotherapie oder keiner Chemotherapie zugeordnet wurden. Der Behandlungseffekt (geschätzt als Hazard Ratio) ließ in dieser Subgruppe für keinen der betrachteten Endpunkte auf eine Nichtunterlegenheit des Verzichts auf eine Chemotherapie schließen. In der Studie wurde zwar keine Nichtunterlegenheitsgrenze festgelegt, da die unteren Konfidenzgrenzen der Schätzungen jedoch deutlich vom Nulleffekt abweichen, ist je nach Endpunkt bis zu einer Halbierung (und mehr) des Risikos (Hazard) durch die Gabe einer Chemotherapie nicht auszuschließen.

Die Autoren der Studie argumentieren selbst nicht über den relativen sondern über den absoluten Behandlungseffekt. Sie stellen rein deskriptiv fest, dass bezüglich Fernrezidive die

Risikodifferenz 1,5 Prozentpunkte beträgt, und bewerten diese Punktschätzung für das erhöhte Fernrezidiv-Auftreten ohne Chemotherapie als einen unbedeutenden Unterschied.

Bei der Prüfung einer Nichtunterlegenheit muss jedoch nicht die Punktschätzung sondern die untere Grenze des 95 %-KI betrachtet werden. Dies bedeutet, dass im Falle der Fernrezidive die Risikodifferenz auch bis zu 3,89 Prozentpunkte betragen könnte. Betrachtet man die für die Untersuchung festgelegten patientenrelevanten Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Gesamtmortalität, liegen die unteren Konfidenzgrenzen bei 6,09 und 2,62 Prozentpunkten.

Zusammenfassend erreichen die Werte von Hazard Ratio sowie Risikodifferenzen hinsichtlich Fernrezidive, krankheitsfreien Überlebens und Gesamtmortalität in der Studie MINDACT nach 5 Jahren eine Größe, die nicht erwarten lässt, dass nach 10 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zur Fragestellung der Vermeidung einer Chemotherapie gefunden wird.

Diese Bewertung berücksichtigt, dass durch eine Chemotherapie unerwünschte Ereignisse in einem anzunehmenden relevanten Umfang für die Patientinnen zu erwarten sind. Eine vollständige Abwägung von Nutzen und Schaden der Chemotherapie, also eine, die nicht allein auf Annahmen über den Schaden basiert, wäre einer solchen Bewertung prinzipiell vorzuzuziehen und im Fall der Studie MINDACT sogar möglich, indem die tatsächlich aufgetretenen Unterschiede in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse den Rezidivraten in beiden Gruppen gegenübergestellt werden. Zu den gemäß Studienprotokoll in der Studie erhobenen unerwünschten Ereignissen wurden jedoch keine Daten publiziert. Um eine Bewertung im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung vornehmen zu können, ist es daher unverzichtbar, dass mit der 10-Jahres-Auswertung auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen publiziert werden.

Fragestellung 2

Bei den Patientinnen mit der Risikoklassifikation C-low/G-high zeigte sich im Vergleich Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie bei keinem der untersuchten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied (Fragestellung 2 in Tabelle 2). Die Ergebnisse zu dieser Überlegenheitsfragestellung können somit zum Zeitpunkt der 5-Jahresauswertung nicht zeigen, dass diese über den Biomarker zusätzlich identifizierten Patientinnen davon profitieren, dass sie abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung eine Chemotherapie erhalten. Diese Bewertung wird von den Autoren der Studie geteilt. Hier ist anzumerken, dass bei dieser Fragestellung auf Basis der publizierten Ergebnisse der Studie MINDACT schon allein aufgrund des Fehlens von Angaben zu unerwünschten Ereignissen kein Nutzen abzuleiten wäre.

4.6 Laufende Studien

Die laufenden Studien, für die innerhalb des nächsten Jahres relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar sind, werden nachfolgend kurz beschrieben. Diese enthalten sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte Teile.

In der **TAILORx-Studie** [31] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten dieser endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden im Jahr 2014 publiziert, sind aber wegen der kurze Nachbeobachtungszeit für diesen Bericht ohne Relevanz [32].

In der **PlanB-Studie** [33] werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Die Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten eine alleinige Hormontherapie. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden im Jahr 2016 publiziert [34], sind aber wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit für diesen Bericht ohne Relevanz.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

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.

Es wurden insgesamt 5 laufende Studien identifiziert, für die in den nächsten Jahren relevante Ergebnisse in Bezug auf die Frage der vorliegenden Nutzenbewertung erwartet werden können. Für 2 dieser Studien (TAILORx, PlanB) könnten innerhalb des kommenden Jahres die Fragestellung betreffende Ergebnisse publiziert werden. Diese Ergebnisse wären jedoch nur eingeschränkt für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar, da lediglich Ergebnisse zu 5 Jahren Nachbeobachtung zu erwarten sind. Publiziert wurden bereits 5-Jahres-Zwischenergebnisse der laufenden RCT MINDACT, die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist auf Basis der publizierten Ergebnisse zur Studie MINDACT nicht zu erkennen, dass nach 10 Jahren Beobachtungszeit ein Nutzen für Patientinnen abgeleitet werden kann, bei denen aufgrund des MammaPrint-Tests eine Chemotherapie vermieden wird. Daten zu Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs weisen darauf hin, dass Patientinnen schon bei geringen Anteilen vermeidbarer Rezidive bereit sind, die Nebenwirkungen von Chemotherapien in Kauf zu nehmen. Betrachtet man Hazard Ratio und Risikodifferenz des in der Studie festgestellten Gruppenunterschiedes zu Rezidiven, ist es zweifelhaft, ob sich durch den Biomarker identifizierte Patientinnen gegen eine Chemotherapie entscheiden würden. Zudem wurden bisher keine Angaben zu den in der Studie erhobenen unerwünschten Ereignissen publiziert, die für eine Nutzen-Schadenabwägung, die nicht auf Annahmen beruht, unverzichtbar sind.

Davon abgesehen, stützen die Zwischenergebnisse auch in anderer Weise nicht den angenommenen Vorteil, der Einsatz von Biomarkern könne helfen, um Chemotherapien „einzusparen“. Patientinnen, die entgegen der klinischen Einschätzung ein hohes Risiko aufgrund des MammaPrint hatten, wiesen unter der Chemotherapie ebenfalls ein niedrigeres Rezidiv-Risiko auf. Der Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant, aber es kann unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls nicht ausgeschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren würden. Auch hier fehlen Angaben zu den unerwünschten Ereignissen, um eine Nutzen-Schadenabwägung vorzunehmen.

6 Fazit

Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom liegt derzeit kein Anhaltspunkt vor. Die Daten von 6 der 8 eingeschlossenen Studien konnten aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden. Verwertbar waren somit nur die Daten von 2 RCT.

Die RCT Martin 2014 (10 Jahre Beobachtungszeit) untersuchte die Interaktion zwischen Biomarker und Art des angewandten Chemotherapieregimes und konnte keinen Nutzen des EndoPredict-Tests für die Auswahl zwischen 2 Chemotherapien zeigen.

In der noch laufenden RCT MINDACT werden die Gabe bzw. das Unterlassen einer Chemotherapie bei Patientinnen untersucht, bei denen sich aus klinisch-pathologischer Bewertung und Biomarker unterschiedliche Empfehlungen ergaben (diskordante Ergebnisse). Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse deuten nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hin.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 18.06.2014 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.09.2014 wurde am 15.09.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.10.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 15.12.2014 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 22.07.2015) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.11.2015, wurde am 10.11.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08.12.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 18.01.2016 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentar“ (Abschnitte A4.3 und A4.4) des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht. Die Fertigstellung wurde Mitte April 2016 auf Bitte des G-BA hin unterbrochen, um ggf. publizierte Daten laufender Studien berücksichtigen zu können. Es wurden bis Ende August 2016 von Herstellern eingereichte Daten bekannter laufender Studien berücksichtigt.

Der vorliegende AB beinhaltet die entsprechenden Informationen sowie die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Abschlussbericht wird 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation

und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde die Beschreibung der Risikoklassifikation aktualisiert.
- Auf der Basis der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung zeigte sich, dass vor dem Hintergrund der klinischen Fragestellung die Zielpopulation präziser definiert werden sollte. Daher wurde diese im gesamten Berichtsplan mit Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten beschrieben.
- Zur besseren Verständlichkeit wurde eine Ergänzung eingefügt, dass auch RCTs, die verschiedene Chemotherapieregime miteinander vergleichen, eingeschlossen werden.
- Die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben wurde ausführlicher beschrieben.
- Die Möglichkeit des Einschlusses von prospektiv-retrospektiven Studien (vergleiche Simon et al. [35]) wurde ergänzt.
- Ein Abschnitt zum Einbezug von Prognosestudien in die Nutzenbewertung wurde ergänzt.
- Der Abschnitt zum Einbezug von Konkordanzstudien in die Nutzenbewertung wurde konkretisiert.
- Gemäß der Stellungnahme eines Herstellers wurde die Beschreibung eines Tests in Kapitel A9 aktualisiert.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben. Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- Durch ein Nachscreening, bedingt durch eine Änderung am Einschlusskriterium der Nachbeobachtungsdauer, sowie eine aktualisierte Recherche wurden gegenüber dem Vorbericht 2 weitere Prognosestudien (Filipits 2011, Fitzal 2015) eingeschlossen, siehe Abschnitt A3.1.2.2.8, Daraus ergab sich keine Änderung des Fazits.
- Im Kapitel A3 wurden Textpassagen gelöscht, die redundante Informationen gegenüber dem Kapitel 4 enthielten.

- Ergebnisse zum EPclin wurden nicht mehr dargestellt. Der EPclin score unterscheidet sich vom Biomarker EndoPredict allein dadurch, dass er auch Prognosefaktoren einbezieht, die bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Laut festgelegter Methodik sollen solche Tests oder Testkombinationen nicht betrachtet werden.

A2 Details der Methoden

Im folgenden Abschnitt wird die Methodik, wie im Berichtsplan beschrieben, wiedergegeben. Im Abschnitt A2.2 werden über diese Methodik hinausgehende Spezifikationen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf erläutert.

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgt anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs; vergleiche Abschnitt A2.1.1).

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie kann darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien, vergleiche Abschnitt A2.1.2) untersucht werden.

Sollten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, wird zudem geprüft, ob sich die Nutzensaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu werden Studien systematisch recherchiert und ausgewertet, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“; vergleiche Abschnitt A2.1.3).

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung

A2.1.1.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen. Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1].

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Dies schließt nicht nur Strategien ein zur Entscheidung zwischen einem Chemotherapieregime und keiner Chemotherapie sondern auch Strategien zur Entscheidung zwischen 2 verschiedenen Chemotherapieregimen. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptorstatus, Ki-67, TNM-Status etc.) enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Testentwicklung als auch -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein. Die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der

„Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ sollen aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden.

Die Vergleichsintervention ist eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

Die beiden Entscheidungsstrategien können bei Studien mit Strategiedesign i. d. R. nur dann verglichen werden, wenn in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare Therapieoptionen zur Auswahl stehen – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis eines Biomarkers getroffen wurde. Nur so ist gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf unterschiedliche Therapieoptionen) zurückgeführt werden kann.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der hier relevanten Subgruppe mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob zum Beispiel die Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen oder von der regulären Nachsorge abweichen (zum Beispiel wegen einer höheren Frequenz oder unüblicher Diagnostik).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer Intervention, die in diesem

Fall eine Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf der Basis eines prädiktiven Biomarkers darstellt.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Geeignete Studiendesigns werden in Kapitel A7 beschrieben: Grundsätzlich sind Studien denkbar, die einem Interaktionsdesign folgen und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Chemotherapie oder keine (beziehungsweise eine andere Chemotherapie) – randomisiert werden. Bei jeder teilnehmenden Patientin werden in diesem Design die jeweiligen Biomarker erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker-Ausprägung und Therapie bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [10,36,37]. Möglich sind auch Studien im Strategiedesign [10,36,37], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also eine oder mehrere biomarkerbasierte Strategien oder eine von Biomarker-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Chemotherapie in der Regel in erster Linie innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [37]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.

A2.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden RCTs mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von einem Jahr.

A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2a	Prüfintervention: biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: jegliche biomarkerunabhängige oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitte A2.1.1.4, A2.1.1.5 und Kapitel A7)
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [38] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung

Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), zum Beispiel Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [40] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.

Im Rahmen dieser Fragestellung wird untersucht, wie hoch in Prognosestudien das Risiko testnegativer Patientinnen ist, bei Verzicht auf eine Chemotherapie im Verlauf von 10 Jahren ein Rezidiv zu erleiden. Über den Schaden, der durch die Chemotherapie eingetreten wäre, können aus solchen Studien keine Aussagen abgeleitet werden. Daher werden für diesen Bericht Annahmen über den zu erwartenden Nutzen und Schaden einer Chemotherapie getroffen (bzw. aus der Literatur übernommen) und zur Bewertung des Nutzens eines

biomarkerbasierten Tests zugrunde gelegt. Eine weitere Annahme für die Nutzenbewertung auf Basis von Prognosestudien ist, dass es einen Grenzwert für das Rezidivrisiko gibt, unterhalb dessen die Nachteile einer Chemotherapie ihre Vorteile aller Voraussicht nach überwiegen und daher eine Chemotherapie nicht mehr als empfehlenswert angesehen werden kann.

In der Praxis wird als Entscheidungsgrundlage gegen eine Chemotherapie (mit oder ohne biomarkerbasierten Test) in der Regel das Rezidivrisiko innerhalb von 10 Jahren herangezogen [1]. Darüber hinaus liefern die meisten Biomarker ein Ergebnis, das sich auf das (10-Jahres-)Rezidivrisiko bezieht. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Fragestellung der Grenzwert für das 10-Jahres-Rezidivrisiko betrachtet.

Um aus einer Prognosestudie für einen Biomarker einen patientenrelevanten Nutzen bezogen auf die Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie ableiten zu können, müssen die beiden im folgenden genannten Kriterien erfüllt sein:

- 1) Vorhersage des Rezidivrisikos mit großer Wahrscheinlichkeit unter 5 %,
- 2) bei einem relevanten Anteil aller Patientinnen (mindestens 15 %) testnegativ.

Weil die Annahmen und Abwägungen von Nutzen und Schaden der Chemotherapie unsicher sind, kann im Rahmen der Nutzenbewertung aus Prognosestudien in der Regel maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Weitere Angaben zu den beiden oben genannten Kriterien befinden sich in Kapitel A10.

A2.1.2.1 Population

In den Bericht werden Prognosestudien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1). Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1]. Patientinnen dürfen darüber hinaus keine Chemotherapie erhalten.

A2.1.2.2 Index-Biomarker

Index-Biomarker ist jeglicher biomarkerbasierter Test, aus dem sich das 10-Jahres-Rezidivrisiko für die Zielpopulation ableiten und einer Therapieempfehlung gegen eine Chemotherapie zuordnen lässt. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden, wie auch in Abschnitt A2.1.1.2 beschrieben, jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Testentwicklung als auch -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein. Anhand des berichteten Testergebnisses lässt sich die Zielpopulation dichotom einer Therapieempfehlung für oder gegen adjuvante Chemotherapie

zuordnen. Im Unterschied zur Nutzenbewertung von RCTs (siehe Abschnitt A2.1.1.2) muss der Einsatz des Tests jedoch nicht mit dem primären Ziel erfolgt sein, eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu treffen.

A2.1.2.3 Zielgrößen

Als Zielgröße wird krankheitsfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe Erläuterung im Abschnitt A2.1.1.3) betrachtet. Dabei sind diese Zielgrößen sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant und werden daher vergleichend betrachtet.

A2.1.2.4 Studientypen

Es werden prospektiv geplante Kohortenstudien mit nachvollziehbarem Patientenfluss betrachtet, aus denen sich das Risiko für Rezidive ableiten lässt. Da auf eine Vergleichsgruppe verzichtet wird, ist es erforderlich, dass die Zielpopulation (vergleiche Abschnitt A2.1.2.1) bezüglich prognostischer Faktoren angemessen abgebildet ist. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung auch prospektiv geplante Prognosestudien geeignet, in denen Tumormaterial konserviert und später retrospektiv mit einem Biomarker untersucht wurde.

A2.1.2.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren. Um das Rezidivrisiko mit hoher Präzision schätzen zu können, wird die mediane Dauer der Nachbeobachtung auf mindestens 10 Jahre festgelegt.

A2.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass erst seit den 1990er-Jahren der HER2/neu-Rezeptorstatus erhoben wird und dies eine Voraussetzung für die Definition der Zielpopulation dieser Bewertung darstellt (vergleiche Abschnitt A2.1.2.1). Zudem ist für die einzuschließenden Prognosestudien eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren festgelegt (vergleiche Abschnitt A2.1.2.5). Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden, können daher noch nicht die für die Definition der Zielpopulation benötigten Informationen zum HER2/neu-Rezeptorstatus liefern und werden aus diesem Grund nicht berücksichtigt. Die Beschränkung des Publikationszeitraums erfolgt im Rahmen der Literaturrecherche.

A2.1.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, die keine Chemotherapie erhalten haben (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
E2b	Index-Biomarker: biomarkerbasierter Test zur Bestimmung des Rezidiv- und/oder Mortalitätsrisikos (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
E3b	Zielgröße: krankheitsfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe auch Abschnitt A2.1.2.3)
E4b	Studientyp: prospektiv geplante Kohortenstudien (siehe auch Abschnitte A2.1.2.4, A2.1.2.5)
E5b	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [38] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STROBE-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage

Studien, die die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen von 2 oder mehreren Biomarkern untersuchen (Konkordanzstudien), werden im Rahmen des vorliegenden Berichts nur dann systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn zuvor auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden konnten.

Eine kurze Erläuterung und schematische Darstellung von Konkordanzstudien findet sich in Kapitel A8. Bei Konkordanzstudien wird der Referenz-Biomarker und gleichzeitig ein oder mehrere weitere Index-Biomarker (für den / die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt) bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend die Übereinstimmung (Konkordanz) der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen untersucht (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4).

Ableitung des Nutzens von biomarkerbasierten Tests aus Konkordanzstudien

Identifiziert ein Index-Biomarker eine Teilpopulation, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker identifiziert (dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist; siehe auch Abschnitt A2.1.3.3), kann die Nutzaussage bezüglich des Referenz-Biomarkers auf den Index-Biomarker übertragen werden. Dadurch wird der Index-Biomarker jedoch nicht

zum Referenz-Biomarker in weiteren Konkordanzstudien. Zur Festlegung des Kriteriums für eine ausreichende Vergleichbarkeit siehe Abschnitt A2.1.3.4.

Zu berücksichtigen ist, dass bei dieser Methode der Nutzenübertragung die Ergebnisunsicherheiten der Nutzen- und der Konkordanzstudien kumulieren. Aus diesem Grund ist es erforderlich, dass aus den RCTs mindestens ein Hinweis auf einen Nutzen und für die Konkordanzstudien ein niedriges Verzerrungspotenzial gegeben sind, um insgesamt für die Übertragung des Nutzens von einer ausreichend hohen Aussagesicherheit ausgehen zu können. Eine übertragene Nutzensaussage anhand von Konkordanzstudien entspricht in der Regel einem Anhaltspunkt.

Wie in Abschnitt A2.1.2 dargestellt, kann in bestimmten Fällen auch aus Prognosestudien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Biomarkers abgeleitet werden. Eine Nutzenableitung aus der Kombination aus Prognosestudien (Nutzen des Referenz-Biomarkers) und Konkordanzstudien ist in der Regel mit zu großer Unsicherheit behaftet, die vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen einer falschen Entscheidung in dieser Indikation nicht akzeptabel ist.

A2.1.3.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1).

A2.1.3.2 Index-Biomarker

Als Index-Biomarker gelten biomarkerbasierte Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt.

A2.1.3.3 Referenz-Biomarker

Als Referenz-Biomarker wird jegliche biomarkerbasierte Teststrategie berücksichtigt, für die auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen (mindestens Hinweis) getroffen werden konnten. Wurden für mehrere biomarkerbasierte Teststrategien positive Aussagen zum Nutzen getroffen, werden alle Konkordanzstudien berücksichtigt, die diese Tests mit anderen biomarkerbasierten Tests vergleichen.

A2.1.3.4 Zielgrößen

Aufgrund der Relevanz der Konsequenzen sowohl für korrekt als auch für falsch diagnostizierte Patientinnen (Möglichkeit der Reduktion des Rezidivrisikos beziehungsweise Ersparnis einer unnötigen Chemotherapie versus Vorenthaltung einer potenziell wirksamen Chemotherapie beziehungsweise Durchführung einer unnötigen Chemotherapie) sollten sowohl die positive als auch die negative Übereinstimmung überprüft werden.

Es muss sowohl eine positive (Anteil der Index-Biomarker-positiven Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-positiven Ergebnissen) als auch eine negative Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker-negativen Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-negativen Ergebnissen) von 90 % vorliegen, damit im Rahmen dieses Berichts von einer ausreichenden Übereinstimmung ausgegangen werden kann. Die 90 %-Grenze ist angelehnt an die geforderte Konkordanz der HER2/neu-Testung zu einem validierten FISH-Assay in derselben Indikation [42]. Da es sich um eine Schätzung handelt, die mit Unsicherheit behaftet ist, sollte die untere Grenze des 95 %-KI sowohl für die geschätzte positive als auch negative Übereinstimmung höher als 90 % sein. Die positiven und negativen Übereinstimmungen müssen deshalb aus patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten ableitbar sein.

Ergänzend kann die zufallskorrigierte Übereinstimmung auch mittels Cohens Kappa beschrieben werden, diese wird jedoch nicht für die Entscheidung herangezogen, ob eine Nutzensaussage übertragen werden kann.

A2.1.3.5 Studientypen

Eingeschlossen werden Querschnitt- und Kohortenstudien, die sich auf eine Testanwendung beziehen, in der der Status des Referenz-Biomarkers unbekannt ist (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [43]) oder zumindest nicht die Auswahl des Patientinnenkollektivs beeinflusst. Sogenannte diagnostische Fall-Kontroll-Studien (Phase 2) werden daher ausgeschlossen.

A2.1.3.6 Sonstige Studiencharakteristika

Konkordanzstudien müssen bezüglich ihrer Populationen und der eingesetzten Biomarker den RCTs hinreichend ähnlich sein, in denen der patientenrelevante Nutzen der Referenz-Biomarker gezeigt werden konnte. Die Vergleichbarkeit der Populationen wird anhand klinischer Prognosefaktoren (Alter, TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus etc.) beurteilt. Die technische Äquivalenz des Referenz-Biomarkers in RCTs einerseits und in Konkordanzstudien andererseits wird anhand technischer Kriterien der Testdurchführung bewertet (Art der Probengewinnung und -aufbereitung, diagnostisches Verfahren, Auswertungsalgorithmus inklusive Grenzwert[en] etc.). Sind eine hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen oder eine technische Äquivalenz der Referenz-Biomarker nicht gegeben, ist die Nutzensaussage aus den RCTs nicht auf Index-Biomarker übertragbar.

A2.1.3.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien

Einschlusskriterien	
E1c	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
E2c	Index-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
E3c	Referenz-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen getroffen werden konnten (siehe auch Abschnitt A2.1.3.3)
E4c	Zielgrößen: Prozentuale Übereinstimmung der positiven und negativen Testergebnisse (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4)
E5c	Studientyp: Konkordanzstudien (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [43]; siehe auch Abschnitt A2.1.3.5)
E6c	Hinreichende Vergleichbarkeit der Population mit der Population der RCT aus E3c hinsichtlich prognostischer Faktoren wie Alter, Rezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu) und TNM-Klassifikation (siehe auch Abschnitt A2.1.3.6)
E7c	Hinreichende technische Äquivalenz des Testverfahrens in E3b und des Testverfahrens im RCT aus E3c (siehe auch Abschnitt A2.1.3.6)
E8c	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [44] oder des STROBE-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor; RCT randomisierte kontrollierte Studie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNM: TNM Classification of Malignant Tumours</p>	

A2.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1a/b/c (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1a/b bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2a/b erfüllen (Prüfintervention/Index-Biomarker) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der RCT).

A2.1.5 Informationsbeschaffung

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden zunächst RCTs und Prognosestudien systematisch recherchiert und ausgewertet. Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden, werden zudem Konkordanzstudien zu diesem Biomarker systematisch recherchiert und ausgewertet (siehe Abschnitt A2.1.3).

A2.1.5.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

A2.1.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.5.3 „Selektion relevanter Studien“).

A2.1.5.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A2.1.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.1.5.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von folgenden Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>,
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>.

A2.1.5.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A2.1.5.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Biomarker ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [45].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Biomarker zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Folgende Hersteller werden angefragt:

- Agendia, Inc.,
- American Diagnostica GmbH (jetzt Sekisui Diagnostics),
- bioTheranostics, Inc.,
- Clariant Diagnostic Services, Inc.,
- Genomic Health, Inc.,
- Janssen Diagnostics, LLC,
- NanoString Technologies, Inc.,
- QIAGEN Marseille SA,
- Randox Laboratories Limited,
- Sividon Diagnostics GmbH.

Sofern im Verlauf der Projektbearbeitung weitere Biomarker identifiziert werden, werden auch die Hersteller dieser Tests angefragt.

A2.1.5.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an die Autoren der Publikationen gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Biomarker, zu einer Studie identifizierbar sind.

A2.1.5.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.1.5.3 Selektion relevanter Studien

A2.1.5.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A2.1.5.3.2 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- vom G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A2.1.6 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung und gegebenenfalls für die Übertragung der Nutzensaussage relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

A2.1.6.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: intention to treat)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit von Prognosestudien erfolgt anhand eines Instruments von Wolff et al. [46], das in Anlehnung an die Arbeiten von Hayden et al. [47] und Altman et al. [48] entwickelt wurde. Das Verzerrungspotenzial der Prognosestudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien

Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit werden analog zur Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte mithilfe des QUADAS-2-Instruments bewertet [49]. Das Verzerrungspotenzial von Konkordanzstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

A2.1.7 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten bzw. zur Konkordanz werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt bzw. zur Konkordanz nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [50].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [51].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Das Vorgehen zu Nichtberücksichtigungsanteilen bei Prognose- und Konkordanzstudien erfolgt analog zu RCTs. Da in Prognose- und in Konkordanzstudien Referenz-Biomarker positive und negative Patientinnen getrennt voneinander ausgewertet werden, werden die Nichtberücksichtigungsanteile auch innerhalb dieser Gruppen betrachtet.

A2.1.7.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [52]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [53].

Die Effektschätzer und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [54]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive KI dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.7.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.7.4).

Die Meta-Analysen von Prognosestudien zur Schätzung des gepoolten Rezidivrisikos bzw. von Konkordanzstudien zur Schätzung der gepoolten positiven und negativen Übereinstimmung werden entsprechend dem Vorgehen bei Meta-Analysen von RCTs erstellt.

A2.1.7.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Auswertungszeitpunkten oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A2.1.7.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.7.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Patientencharakteristika (zum Beispiel Alter, Ethnizität)
- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (zum Beispiel Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Grading, HER2/neu-Status, Hormonsensitivität)
- Begleiterkrankungen

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Nutzenbeleg auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen und Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen vorgenommen.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Zusätzlich zu der unter A2.1.1.5 genannten Nachbeobachtungsdauer für RCTs wurde für die Endpunkte Gesamtmortalität und krankheitsfreies Überleben eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren definiert, um aus dem Ergebnis einen Nutzen ableiten zu können. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des Vorberichts, dass derzeit weder entsprechend belastbare Evidenz aus abgeschlossenen Studien vorliegt noch aus derzeit laufenden Studien zeitnah zur Verfügung stehen wird, wurden ergänzend 5-Jahres-Zwischenauswertungen laufender RCTs dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den relevanten 10-Jahres-Zeitraum vorzunehmen.

Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Das in Abschnitt A.2.1.2.5 definierte Einschlusskriterium einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren für Prognosestudien wurde dahin gehend geändert, dass alle Prognosestudien in den Bericht eingeschlossen wurden, in denen Auswertungen über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren vorlagen, auch wenn nur ein Teil der Patientinnen (ggf. < 50 %) so lange unter Beobachtung stand.
- Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien wurden nicht nur dem CONSORT-Statement entsprechend beim Hersteller angefordert (siehe Abschnitt A2.1.5.2.5), sondern gegebenenfalls auch dem STARD-Statement oder STROBE-Statement entsprechend, wenn es sich um Prognose- oder Konkordanzstudien handelte.
- Zusätzlich zur geplanten Informationsbeschaffung wurden bis Ende August 2016 von Herstellern eingereichte Daten zu bekannten laufenden Studien berücksichtigt.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A3.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs

A3.1.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung auf Basis von RCTs konnten 2 Studien (2 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A11.1.1. Die letzte Suche fand am 05.11.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.1.3.

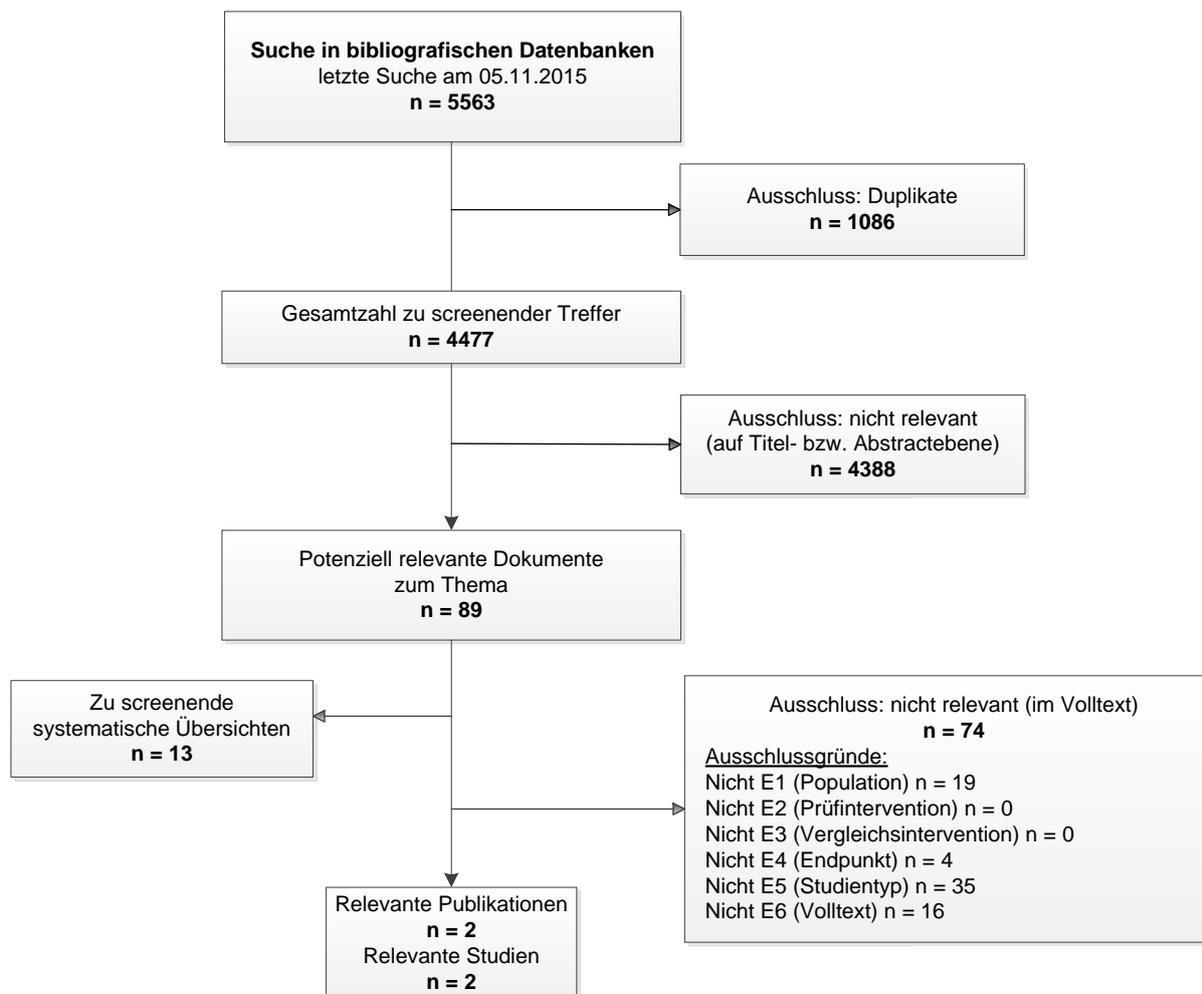


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – RCT

A3.1.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

A3.1.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 13 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in A6.1.2. Deren Sichtung ergab keine relevante Publikation bzw. Studie, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 200 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 2 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Diese 2 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.1.4.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

A3.1.1.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A2.1.5.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Für die in Tabelle 6 dargestellten laufenden Studien konnte – abgesehen von den Studien MINDACT und TAILORx, zu denen bereits Publikationen vorliegen – auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte laufende Studien

Studienregister ID	Studie	Untersucher Test	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00433589, EUCTR2005-002625-31	MINDACT	70-gene-signature	ClinicalTrials.gov [55], EU Clinical Trials Register [56]	laufend	nein
NCT00310180, NCT02050750, 2007-003810-32	TAILORx	Oncotype DX	ClinicalTrials.gov [31,57], EU Clinical Trials Register [58]	laufend	nein
NCT01272037, 2012-000174-37	RxPONDER	Oncotype DX	ClinicalTrials.gov [59], EU Clinical Trials Register [60]	laufend	nein
2011-001462-17	ADAPT	Oncotype DX	EU Clinical Trials Register [61]	laufend	nein
2012-000576-42	ICORG12-01 SWOG S1007	Oncotype DX	EU Clinical Trials Register [62]	laufend	nein
UMIN000002834	Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer ^a	MammaPrint	Japan Primary Registries Network [63]	laufend	nein
NCT01222052	NNBC3-Europe	uPA/PAI-1	ClinicalTrials.gov [64]	laufend	nein
NCT00887536	B-46-I/07132	Kein spezifischer biomarkerbasierter Test	ClinicalTrials.gov [65]	laufend	nein
a: Prognosestudie EU CTR: European Union Clinical Trials Register					

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A11.1.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 06.11.2015 statt.

A3.1.1.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA sowie der Website der FDA wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

A3.1.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.5.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Agendia, American Diagnostica GmbH, Genomic Health, NanoString Technologies und Sividon Diagnostics die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

bioTheranostics, Clariant Diagnostic Services, Janssen Diagnostics, QIAGEN Marseille und Randox Laboratories unterschrieben diese nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden.

Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Genomic Health

Studie (ausgewertete RCT)	Verfügbare Dokumente
Paik 2006 [16] (NASBP B20)	<ul style="list-style-type: none">▪ Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom [66]▪ Flowcharts zum Patientenfluss [66]
Albain 2010 ^a [67] (SWOG 8814)	<ul style="list-style-type: none">▪ Der Hersteller gibt an, dass eine Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom nicht durchführbar ist, da nur noch 209 der 367 Patientinnen in dieser Subgruppe enthalten wären, auf die nur 62 der 143 Ereignisse des primären Endpunkts krankheitsfreies Überleben und 40 von 102 Ereignissen des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben entfallen. Dadurch wird die statistische Power auf unter 30 % reduziert [66].
a: Die Studie konnte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da die notwendige Analyse – beschränkt auf die relevante Teilpopulation der Studie – nicht vorgelegt wurde. HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2	

A3.1.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 2 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 8. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Martin 2014	<ul style="list-style-type: none"> An welcher Kohorte wurde der EndoPredict-Test entwickelt und validiert? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Verweis auf ergänzendes Material in Referenz 6 der Publikation
	<ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Gesamtrezidivrate 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Verweis auf Abbildung S3 in ergänzendem Material zur Publikation für die Gesamtmortalität, unpublizierte Daten zu Gesamtrezidiven und zur Gesamtmortalität können nicht zur Verfügung gestellt werden
	<ul style="list-style-type: none"> Detaillierte Informationen zu den Gründen, warum nur 800 der 1156 Tumorstadien, für die ein Informed Consent vorlag, in der Analyse des EndoPredict berücksichtigt wurden 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie ist sehr alt, der einzige registrierte Grund ist, dass die Tumorstadien nicht im Zentrallabor verfügbar waren, nicht aber die spezifischen Gründe dafür
ICE II GBG-52 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Ist eine Interaktionsanalyse zu uPA/PAI-1 möglich? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> In der ICE-2 Studie liegen leider nicht von allen Patientinnen Daten zu uPA/PAI-1 vor. Basierend auf den Proteasen wurden nur 9 % (n = 35) der Patientinnen in die Studie aufgenommen. Die geringe Fallzahl lässt daher leider keine weiteren Analysen zu uPA/PAI 1 zu, da wir kein Frischgewebe, sondern nur formalinfixiertes Paraffineingebettetes Gewebe im Rahmen der Studie untersucht haben.
a: Die Studie konnte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden.			

A3.1.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden 2 bzw. 22 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Hierdurch wurden keine zusätzlichen relevanten Daten oder Studien identifiziert.

A3.1.1.2.8 Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Nach Abschluss der Informationsbeschaffung (letzte Suche 09.11.2015) wurden von Herstellern nachgereichte Dokumente zu Studien in die Bewertung eingeschlossen, falls diese zuvor als laufende Studien bekannt waren. Diese sind in nachfolgender Tabelle 9 dokumentiert.

Tabelle 9: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Studie	Verfügbare Dokumente
MINDACT	Publikation inklusive Studienprotokoll [20] ^a
a: identifiziert durch Hinweis der Firma Agendia, Studie zuvor identifiziert in öffentlich zugänglichem Studienregister	

A3.1.1.2.9 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

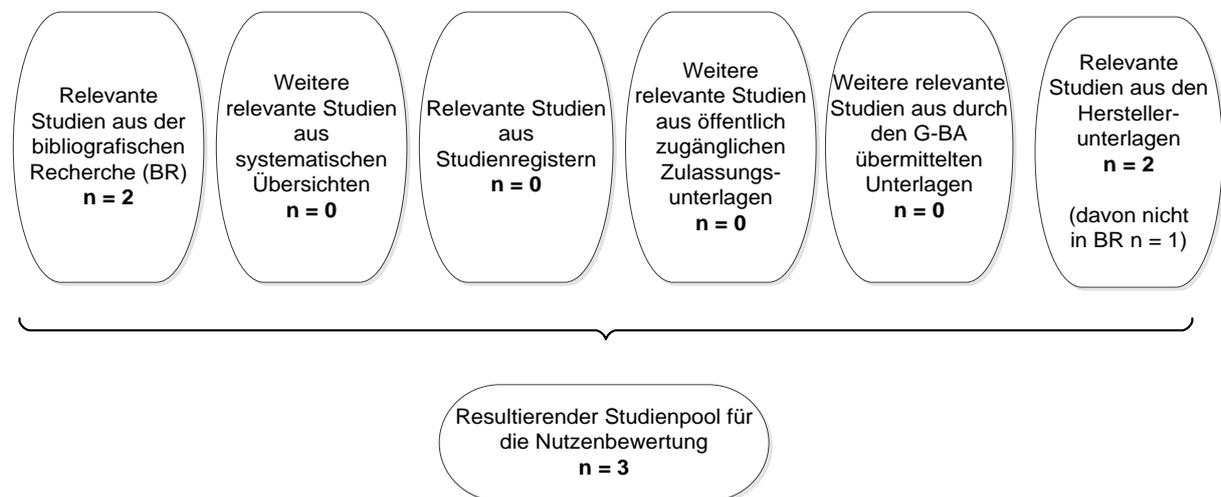


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten RCTs aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien (3 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung von RCTs

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Paik 2006	ja [16]	ja [66]	nein
Martin 2014	ja [18]	nein	nein
MINDACT	ja [20] ^a	nein ^a	nein

a: Die Publikation Cardoso 2016 [20] wurde durch den Hersteller zur Verfügung gestellt.

A3.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Prognosestudien

A3.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss von Prognosestudien. Für die Nutzenbewertung konnten 4 Studien (5 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A11.2.1. Die Suche fand am 09.11.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.3.

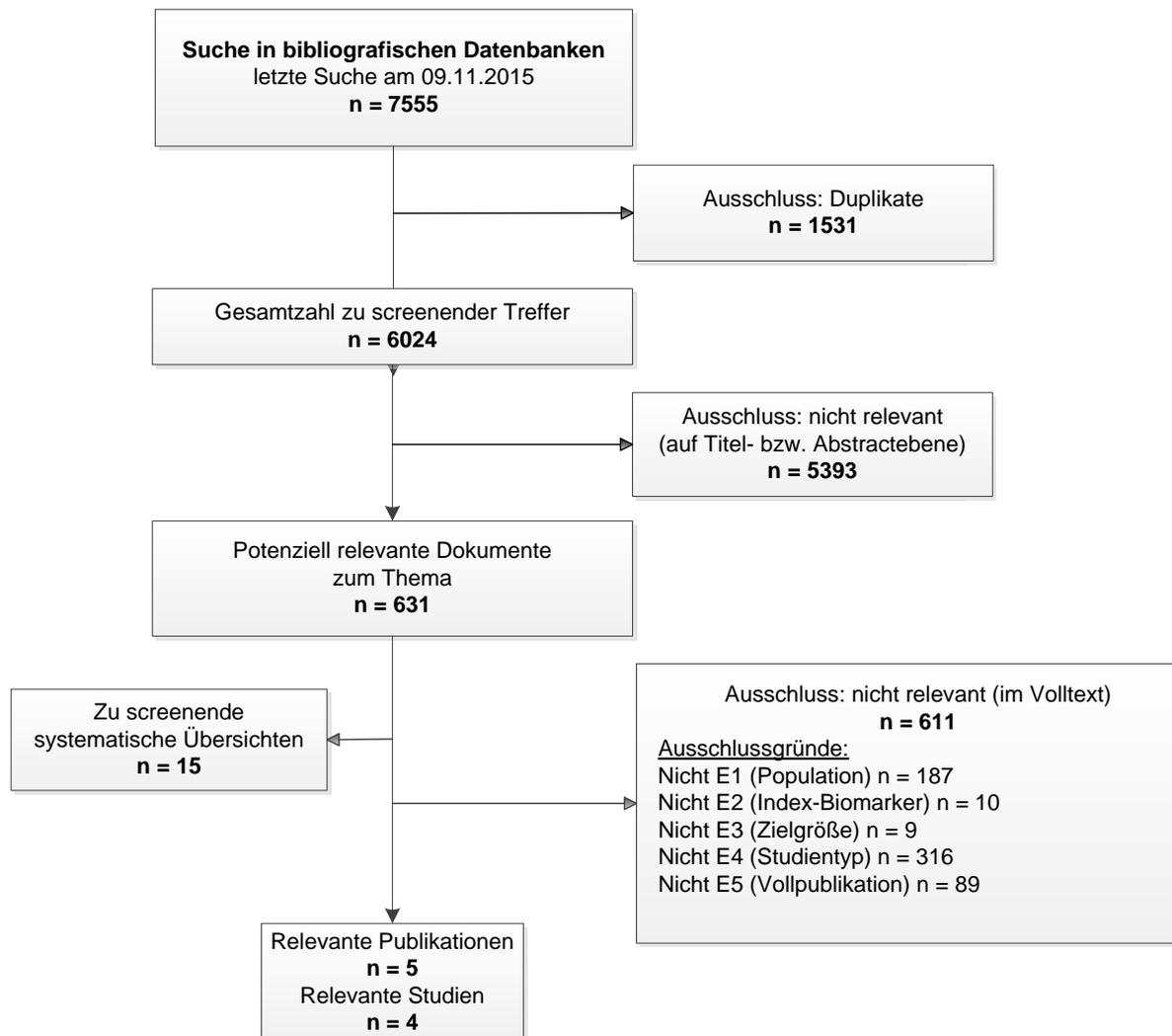


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – Prognosestudien

A3.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

A3.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 15 relevante systematische Übersichten sowie eine weitere durch Sichtung der Unterlagen des G-BA identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2.2. Deren Sichtung ergab keine relevante Publikation bzw. keine Studie, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde.

A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 200 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 15 im Volltext zu sichtende Dokumente.

13 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.4.

Bei einem weiteren Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden war (siehe Abschnitt A3.1.2.2.1) sowie ein Dokument, das bereits über die Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden identifiziert wurde (siehe Abschnitt A3.1.2.2.4).

A3.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Das Ergebnis der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern findet sich in Abschnitt A3.1.1.2.3.

A3.1.2.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay – in anderen Zusammenhängen auch PAM50 Test genannt – für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zur Premarket Notification No.: k130010 [68]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten. Jedoch fanden sich in diesem Dokument Daten zu einer bereits identifizierten Prognosestudie.

A3.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.5.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Agendia, American Diagnostica GmbH, Genomic Health, NanoString Technologies und Sividon Diagnostics die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. bioTheranostics, Clariant Diagnostic Services, Janssen Diagnostics, QIAGEN Marseille und Randox Laboratories unterschrieben diese nicht.

Die nachfolgende Tabelle 11 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurde eine Studie für die Nutzenbewertung auf Basis von Prognosestudien als relevant eingestuft.

Tabelle 11: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens NanoString Technologies

Studie	Verfügbare Dokumente
Gnant 2014	Studienbericht [69] Studienbericht [70]

Darüber hinaus enthielten die Angaben von Herstellerfirmen Hinweise auf potenziell relevante laufende Prognosestudien (vergleiche Abschnitt A3.1.3).

A3.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da sicher nicht zu erwarten war, dass solche Informationen einen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.2.2.7 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden 2 bzw. 22 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Hierdurch wurden keine zusätzlichen relevanten Daten oder Studien identifiziert.

A3.1.2.2.8 Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Nach Abschluss der Informationsbeschaffung (letzte Suche 09.11.2015) wurden noch von Herstellern nachgereichte Dokumente zu Studien in die Bewertung eingeschlossen, falls diese zuvor als laufende Studien bekannt waren. Diese sind in nachfolgender Tabelle 12 dokumentiert.

Tabelle 12: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Studie	Verfügbare Dokumente
Buus 2016	Publikation [21] ^a

a: identifiziert durch Hinweis der Firma Sividon Diagnostics, Studie im Juni 2015 vom Hersteller angekündigt

Des Weiteren wurden Unterlagen des Herstellers Genomic Health zur Studie PlanB übermittelt [34,71], die aber für die vorliegende Bewertung nicht relevant waren und daher nicht berücksichtigt wurden.

A3.1.2.2.9 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 4 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

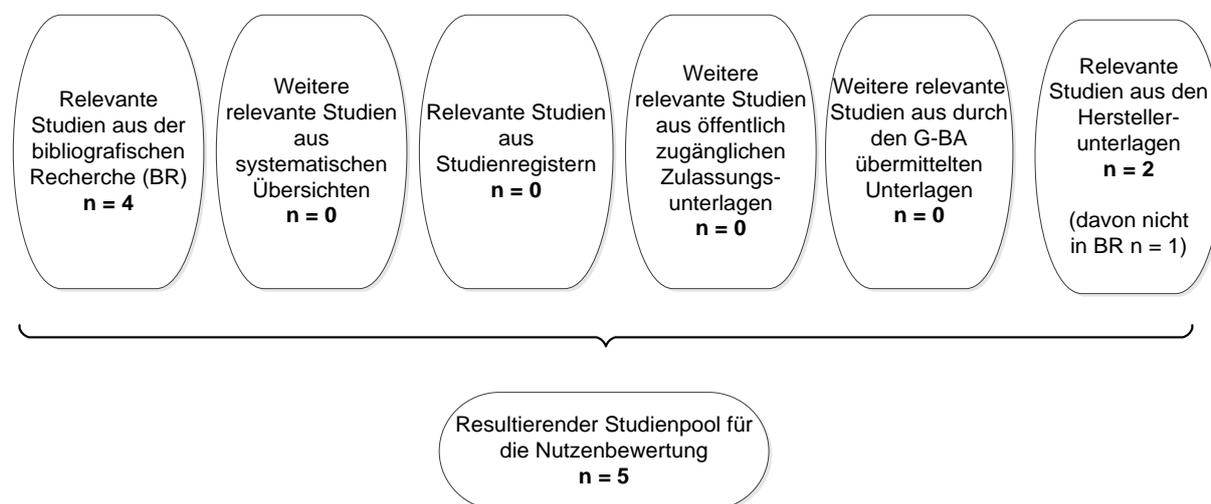


Abbildung 4: Übersicht über die relevanten Prognosestudien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 5 relevante Studien (6 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 13).

Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung – Prognosestudien

Studie	Retrospektiv ausgewertete RCT	Verfügbare Dokumente			
		Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Unterlagen aus Zulassungsbehörden
Buus 2016	ATAC-Studie [22]	Ja [21] ^a	nein ^a	nein	nein
Fitzal 2015	ABCSG-8 [26,27]	ja [28]	nein	nein	nein
Filipits 2011	ABCSG-8 [26,27] und ABCSG-6 [25]	ja [24]	nein	nein	nein
Gnant 2014	ABCSG-8 [26,27]	ja [29,30]	ja [69] ^b , [70]	nein	ja [68]
Sgroi 2013	ATAC-Studie [22]	ja [23]	nein	nein	nein

a: Die Publikation zur Studie Buus 2016 wurde durch den Hersteller zur Verfügung gestellt.
 b: Hierbei handelt es sich um einen relevanten, ergänzenden Studienbericht.

A3.1.3 Laufende Studien

Die laufenden Studien, die in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie durch Angaben von Herstellern identifiziert wurden und für die mit hoher Wahrscheinlichkeit relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar sind, werden nachfolgend beschrieben. Diese enthalten sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte Teile.

In der MINDACT-Studie [55] 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. Im August 2016 wurden Zwischenergebnisse (5-Jahres-Daten) zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht, die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse aus RCTs für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

In der TAILORx-Studie [31] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Nach Angaben des Herstellers kann 2017 mit der Publikation der Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der Studie gerechnet werden. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten der endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden im Jahr 2014 publiziert [32].

In der RxPONDER-Studie [59] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen. Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

In der ADAPT-Studie [61,72,73] ist geplant, etwa 5000 Patientinnen einzuschließen. In einer Substudie mit Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom erhalten diejenigen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden zwischen 2 Chemotherapieregimen randomisiert (Anreicherungsdesign). Die

Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten weiterhin eine endokrine Therapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score von 12 bis 25 werden in Abhängigkeit des Ansprechens auf die endokrine Induktionstherapie (gemessen anhand des KI-67) weiterhin endokrin behandelt (gutes Ansprechen) oder zwischen den beiden Chemotherapieregimen randomisiert (schlechtes Ansprechen). Die Studie begann im April 2012. Erste Ergebnisse (5-Jahresdaten) sind daher nicht vor 2018 zu erwarten.

In der PlanB-Studie [33], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten keine Empfehlung für eine Chemotherapie und werden endokrin behandelt und nachbeobachtet. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert [34].

In der OPTIMA-Studie [74], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden. Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen RCTs

In der folgenden Tabelle 14 wird zunächst das Design der eingeschlossenen Studien charakterisiert. Anschließend folgen eine Darstellung der in den Studien untersuchten Populationen (Tabelle 15) sowie der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 16).

Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs

Studie Biomarker Therapieentscheidung	Studien- design	Anzahl eingeschlossener Patientinnen/ in der RCT verfügbarer/ ausgewerteter Tumorproben	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
Paik 2006 Oncotype DX Chemotherapie oder keine Chemotherapie	Prospektiv- retrospektiv, randomisiert	2363/670/472	USA, Kanada 1988–1993	bis zu 12 Jahre ^a	primär: Fernrezidivfreies Überleben ^b sekundär: k. A.
Martin 2014 EndoPredict Chemotherapie 1 oder Chemotherapie 2	Prospektiv- retrospektiv, randomisiert	1246/800/555	Spanien 1999–2002	8,7 Jahre ^c	primär: Fernrezidivfreies Überleben ^d sekundär: Gesamtüberleben
MINDACT MammaPrint Chemotherapie oder keine Chemotherapie	Prospektiv randomisiert	Gesamtpopulation 6693 ^e Patientinnen C-low/G-low: 2634 ^f C-high/G-high: 1873 ^f C-low/G-high: 690 ^f C-high/G-low: 1497 ^f	Belgien, Deutschland, England, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Slowenien 2007–2011	geplant: 10 Jahre Zwischenauswertung nach 5 Jahren	primär: Fernrezidivfreies Überleben ^d (prognostisch) sekundär: Fernrezidivfreies Überleben ^d (randomisiert) Gesamtüberleben DFS
<p>a: Eine explizite Angabe zur Nachbeobachtungszeit findet sich in der Publikation nicht. Es wird aber eine Kaplan-Meier-Auswertung über 12 Jahre dargestellt.</p> <p>b: Kontralaterale Erkrankung, andere zweite primäre Tumore und Todesfälle vor Fernmetastasen wurden zensiert. Ipsilaterale Rezidive, lokale Brustwandrezidive und regionale Rezidive wurden nicht als Ereignisse berücksichtigt und auch nicht zensiert.</p> <p>c: mediane Nachbeobachtungsdauer der GEICAM-9906-Studie</p> <p>d: Fernrezidivfreies Überleben, definiert als Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis. Todesfälle durch andere Ursachen wurden zensiert. Regionale Rezidive und kontralaterale Mammakarzinome wurden nicht als Fernrezidive gewertet.</p> <p>e: Es handelt sich um eine prospektive Studie, bei der nur Patientinnen mit auswertbaren Tumorproben eingeschlossen wurden. Daher entspricht die Zahl der Patientinnen der der Tumorproben.</p> <p>f: Dargestellt ist die Zahl der initial den Risikogruppen zugeordneten Patientinnen, also die Größe der ITT-Population. Laut den Autoren wurden dabei 275 Patientinnen falschen Risikogruppen zugeordnet. Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulationen (Tabelle 15) lagen nur zur Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation vor.</p> <p>DFS: krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%)	Menopau- senstatus Prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymph- knoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad ^c ; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptorstatus; n (%)
Paik 2006^a	472	< 40; 40 (9)	k. A.	0; 472 (100)	≤ 1; 66 (14)	negativ;	G1; 17 (4)	positiv;	positiv ^f ; 405 (86) ^{d, g}
NSABP B20		40–49; 164 (35)			1,1–2,0; 214 (45)	472 (100) ^b	G2; 298 (66)	472 (100) ^{d, e}	negativ ^f ; 67 (14) ^g
Biomarker Zielpopulation (Gesamt)		50–59; 121 (26)			2,1–4,0; 170 (36)		G3; 136 (30)	negativ; 0 (0) ^e	
		≥ 60; 147 (31)			> 4; 19 (4)				
		unbekannt; 3 (1)							
Tamoxifen	167	< 40; 16 (10)	k. A.	0; 167 (100)	≤ 1; 20 (12)	negativ;	G1; 4 (3)	positiv;	positiv ^f ; 150 (90) ^{d, i}
		40–49; 57 (34)			1,1–2,0; 79 (47)	167 (100) ^b	G2; 107 (67)	167 (100) ^{d, h}	negativ ^f ; 17 (10) ⁱ
		50–59; 42 (25)			2,1–4,0; 58 (35)		G3; 49 (31)	negativ; 0 (0) ^h	
		≥ 60; 52 (31)			> 4; 8 (5)				
		unbekannt; 2 (1)							
Chemotherapie + Tamoxifen	305	< 40; 24 (8)	k. A.	0; 305 (100)	≤ 1; 46 (15)	negativ;	G1; 13 (5)	positiv;	positiv ^f ; 255 (84) ^{d, k}
		40–49; 107 (35)			1,1–2,0; 135 (44)	305 (100) ^b	G2; 191 (66)	305 (100) ^{d, j}	negativ ^f ; 50 (16) ^k
		50–59; 79 (26)			2,1–4,0; 112 (37)		G3; 87 (30)	negativ; 0 (0) ^j	
		≥ 60; 95 (31)			> 4; 11 (4)				
		unbekannt; 1 (0)							

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%)	Menopau- senstatus Prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymph- knoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad ^e ; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptorstatus; n (%)
NSABP B20 RCT Population (Gesamt) ^l	1648	< 40; 180 (11) 40–49; 572 (35) 50–59; 478 (29) ≥ 60; 418 (25)	k. A.	0; 1648 (100)	≤ 1; 341 (21) 1,1–2,0; 801 (50) 2,1–4,0; 423 (26) > 4; 55 (3)	k. A.	G1; 249 (18) G2; 768 (56) G3; 357 (26)	positiv; 1648 (100) ^{d, m} negativ; 0 (0) ^m	positiv ^f ; 1343 (81) ^{d, n} negativ ^f ; 305 (19) ⁿ
Tamoxifen	543	< 40; 59 (11) 40–49; 187 (34) 50–59; 160 (30) ≥ 60; 137 (25)	k. A.	0; 543 (100)	≤ 1; 125 (23) 1,1–2,0; 257 (48) 2,1–4,0; 137 (26) > 4; 16 (3)	k. A.	G1; 82 (18) G2; 250 (55) G3; 125 (27)	positiv; 543 (100) ^{d, o} negativ; 0 (0) ^o	positiv ^f ; 532 (80) ^{d, p} negativ ^f ; 111 (20) ^p
Chemotherapie + Tamoxifen	1105	< 40; 121 (11) 40–49; 385 (35) 50–59; 318 (29) ≥ 60; 281 (25)	k. A.	0; 1105 (100)	≤ 1; 216 (20) 1,1–2,0; 544 (50) 2,1–4,0; 286 (26) > 4; 39 (4)	k. A.	G1; 167 (18) G2; 518 (57) G3; 232 (25)	positiv; 1105 (100) ^{d, q} negativ; 0 (0) ^q	positiv ^f ; 911 (82) ^{d, r} negativ ^f ; 194 (18) ^r
Martin 2014 GEICAM 9906 Biomarker Zielpopulation (Gesamt)	555	< 50; 250 (45) ≥ 50; 305 (55)	300 (54) / 255 (46)	0; 357 (64) 1-3; 151 (27) 4-10; 47 (9)	T1; 252 (45) T2; 276 (50) T3; 27 (5)	negativ; 555 (100)	G1; 91 (16) G2; 260 (47) G3; 157 (28) GX; 47 (9)	positiv ^s ; 499 (90) ^{d, t} negativ ^s ; 53 (10) ^t unbekannt; 3 (1)	positiv ^s ; 447 (81) ^{d, u} negativ ^s ; 104 (19) ^u unbekannt; 4 (1)
FEC	280	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FEC-P	275	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%)	Menopau- senstatus Prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymph- knoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad ^e ; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptorstatus; n (%)
GEICAM 9906 RCT Population (Gesamt)	1246	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FEC	632	50 (Median) [24; 76] (Min; Max)	343 (54) / 289 (46)	1–3; 392 (62) ≥ 4; 240 (38)	≤ 2 (T1); 255 (40) 2–5 (T2); 342 (54) > 5 (T3); 35 (6)	positiv; 95 (20) negativ; 380 (80)	G1; 85 (13) G2; 271 (43) G3; 223 (35) GX; 53 (8)	k. A. ^v	k. A. ^v
FEC-P	614	50 (Median) [23; 76] (Min; Max)	335 (55) / 279 (45)	1–3; 386 (63) ≥ 4; 228 (37)	≤ 2 (T1); 277 (45) 2–5 (T2); 302 (49) > 5 (T3); 35 (6)	positiv; 93 (21) negativ; 358 (79)	G1; 93 (15) G2; 257 (42) G3; 208 (34) GX; 56 (9)	k. A. ^w	k. A. ^w
MINDACT Cardoso 2016 C-low/G-high- Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassi- fikation ^x	592	< 35; 13 (2) 35–50; 165(28) 50–70; 403 (68) ≥ 70; 11 (2)	k. A.	0; 577 (98) 1–3; 15 (3) ^d ≥ 4; 0 (0)	≤ 1; 198 (33) 1–2; 383 (65) 2–5; 11 (2) > 5; 0 (0)	positiv; 73 (12) negativ; 518 (88) ^y	G1; 92 (16) G2; 414 (70) G3; 83 (14)	ER+ und / oder PgR+; 535 (90) ^y ER- und PgR-; 57 (10)	
C-high/G-low- Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassi- fikation ^x	1550	< 35; 20 (1) 35–50; 514 (33) 50–70; 1000 (65) ≥ 70; 16 (1)	k. A.	0; 812 (52) 1–3; 731 (47) ^d ≥ 4; 6 (0,4)	≤ 1; 38 (3) 1–2; 610 (39) 2–5; 843 (54) >5; 58 (4)	positiv; 124 (8) negativ; 1423 (92)	G1; 98 (6) G2; 995 (64) G3; 443 (29)	ER+ und / oder PgR+; 1520 (98) ER- und PgR-; 29 (2)	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

a: Die Angaben beziehen sich auf eine Subgruppenanalyse, die vom Hersteller auf Anfrage zur Verfügung gestellt wurde.

b: HER2/neu negativ gemäß NSABP Site Grade.

c: 21 fehlende Tumorproben bei Paik 2006.

d: Eigene Berechnung

e: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 36 %, 50-99: 26 %, 100-199: 19 %, ≥ 200 : 18 %

f: Progesteron-Konzentration in fmol/mg > 9 als positiv gewertet

g: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 14 %, 10-49: 17 %, 50-99: 15 %, 100-199: 18 %, ≥ 200 : 36 %

h: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 37 %, 50-99: 28 %, 100-199: 18 %, ≥ 200 : 17 %

i: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 10 %, 10-49: 14 %, 50-99: 13 %, 100-199: 20 %, ≥ 200 : 43 %

j: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 36 %, 50-99: 25 %, 100-199: 20 %, ≥ 200 : 19 %

k: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 16 %, 10-49: 18 %, 50-99: 16 %, 100-199: 16 %, ≥ 200 : 33 %

l: Patientinnen aus NSABP B20, die nicht in die Studie von Paik 2006 eingeschlossen wurden.

m: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 46 %, 50-99: 21 %, 100-199: 18 %, ≥ 200 : 15 %

n: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 18 %, 10-49: 19 %, 50-99: 15 %, 100-199: 17 %, ≥ 200 : 31 %

o: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 46 %, 50-99: 21 %, 100-199: 18 %, ≥ 200 : 16 %

p: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 20 %, 10-49: 16 %, 50-99: 14 %, 100-199: 17 %, ≥ 200 : 33 %

q: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 47 %, 50-99: 21 %, 100-199: 17 %, ≥ 200 : 15 %

r: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 18 %, 10-49: 21 %, 50-99: 16 %, 100-199: 17 %, ≥ 200 : 29 %

s: Laut Allred Score mit 0 als Östrogenrezeptorstatus/Progesteronrezeptorstatus negativ, > 0 als positiv gewertet wurde.

t: Östrogenrezeptorstatus gemäß Allred Score: 0: 10 %, 3: 1 %, 4: 3 %, 5: 5 %, 6: 12 %, 7: 23 %, 8: 46 %

u: Progesteronrezeptorstatus gemäß Allred Score: 0: 19 %, 3: 2 %, 4: 3 %, 5: 8 %, 6: 9 %, 7: 12 %, 8: 48 %

v: In der Studie wurde nur der Hormonrezeptorstatus angegeben. Laut Prüfarzt-Bericht war dieser bei 4 Patientinnen unbekannt / Positiv: 500 (79 %) / Negativ: 130 (21 %).

w: In der Studie wurde nur der Hormonrezeptorstatus angegeben. Laut Prüfarzt-Bericht war dieser bei 4 Patientinnen unbekannt / Positiv: 516 (84 %) / Negativ: 96 (16 %).

x: keine Angaben zur ITT-Population und keine Angaben zu den beiden Studienarmen mit und ohne Chemotherapie verfügbar

y: Anhand der vorliegenden Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gesamtpopulation der Risikogruppe C-low/G-high einen zu hohen Anteil an Patientinnen enthält, die nicht den Einschlusskriterien des Berichts entspricht (12,3 % Her2/neu-positiv und 8,6 % Triple negativ in der Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation). Daher wurde, wenn möglich, auf die Daten einer Sensitivitätsanalyse mit Patientinnen mit dem klinisch-pathologischen Subtyp ER+ und / oder PgR+ und HER2/neu negativ zurückgegriffen. (In der C-high/G-low-Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation betrug der Anteil der für den Bericht relevanten Population > 90 %.)

ER+: östrogenrezeptorpositiv; ER-: östrogenrezeptornegativ; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; FEC-P: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel; GX: unbekannter Tumorgrad; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen; N: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; PgR-: progesteronrezeptornegativ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCTs

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Paik 2006	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primär operabel ▪ Lymphknotenstatus: negativ ▪ Östrogenrezeptorstatus: positiv ▪ Eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorblock in NSABP Tumor Bank verfügbar 	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verzögerung bei Einleitung der Behandlung ▪ Fortgeschrittene Erkrankung zu Studienbeginn ▪ Fehlender oder nicht akzeptabler Östrogen-Rezeptor-Wert oder Wert außerhalb des gültigen Bereichs <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unzureichendes Tumorgewebe (< 5 % des Gesamtgewebes) anhand der Histopathologie ▪ Unzureichende RNA (< 0,5 µg) ▪ Schwaches RT-PCR Signal (durchschnittlicher Zyklusgrenzwert für Referenzgene > 35)
Martin 2014	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 und 75 Jahren ▪ operables einseitiges Mammakarzinom (Stadium T1–T3) ▪ primär kurative Operation durchgeführt (Mastektomie, Tumorektomie oder Lumpektomie) mit Axilladissektion (≥ 6 Lymphknoten) ▪ positive Lymphknoten ▪ tumorfreie Schnittränder (R0-Resektion) <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einverständniserklärung für die Gewebeforschung in RCT eingeholt ▪ Tumorblock in Tumorbank verfügbar ▪ Östrogenrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ ▪ Mit Chemotherapie behandelt 	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgeschrittene Erkrankung (Stadium T4, N2 oder N3, oder M1) ▪ Vorgeschichte mit anderen Krebsarten ▪ motorische oder sensorische Neuropathie ≥ Grad 2 (nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) ▪ Schwangerschaft, Stillzeit ▪ jede schwere Erkrankung oder jeder medizinischer Zustand außer Brustkrebs <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unzureichende RNA
MINDACT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ primäres Mammakarzinom (T1, T2 oder operables Stadium T3) ▪ Lymphknotenstatus: bis zu 3 positive Lymphknoten ▪ WHO Performance-Status 0 oder 1 ▪ Gefrorene Tumorprobe ohne Formalinfixierung ▪ Vorbehandlung: brusterhaltende Operation oder Mastektomie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere vorangegangene oder bestehende Krebserkrankungen ▪ vorangegangene Chemotherapie, endokrine Therapie oder Radiotherapie ▪ klinisch relevante Herzerkrankung oder sonstige schwerwiegende nicht kontrollierte Erkrankungen

a: Die Kriterien beziehen sich auf die RCT, in der die Tumorproben gewonnen wurden.
 HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 RNA: Ribonukleinsäure; RT-PCR: Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

A3.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen Prognosestudien

In der folgenden Tabelle 17 wird das Design der eingeschlossenen Prognosestudien charakterisiert.

Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien

Studie Biomarker	Studiendesign	Probenherkunft	Anzahl Patientinnen randomisiert / mit verfügbaren Tumorproben	adjuvante Therapie	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Zielgrößen
			Anzahl Patientinnen unter Risiko zu Studienbeginn / zum Zeitpunkt 10 Jahre				
Buus 2016 EndoPredict Oncotype DX	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	verfügbare und auswertbare Proben aus 2 Monotherapie- Armen der ATAC- Studie [22] (3- armig, RCT)	5880 / 2006 928 / 378	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen: k. A. ▪ Anastrozol: k. A. ▪ Radiotherapie: 70 % 	Großbritannien ^a 1996–2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 J (Median) 	primär: fernrezidivfreies Überleben ^b
Fitzal 2015 EndoPredict	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus ABCSG-8 [26,27] (RCT)	3714 / 1421 ^c 1324 / 100	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 J Tamoxifen: 651 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 673 	Österreich 1996–2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 J (Median) 	primär: lokalrezidivfreies Überleben ^d
Filipits 2011 EndoPredict	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus dem Tamoxifen-Arm der ABCSG-6 [25] und ABCSG-8 [26,27] (RCTs)	ABCSG-8: 3714 / 1421 ^c 1324 / 103 ABCSG-6: 1004 / 443 ^c 378 / 148	ABCSG-8: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 J Tamoxifen: 651 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 673 ABCSG-6: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 J Tamoxifen: 378 	Österreich ABCSG-8: 1996–2004 ABCSG-6: 1990–1995	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 J (Mittelwert) ▪ 8 J (Mittelwert) 	primär: fernrezidivfreies Überleben ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien (Fortsetzung)

Studie Biomarker	Studiendesign	Probenherkunft	Anzahl Patientinnen randomisiert / mit verfügbaren Tumorproben	adjuvante Therapie	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Zielgrößen
			Anzahl Patientinnen unter Risiko zu Studienbeginn / zum Zeitpunkt 10 Jahre				
Gnant 2014 PAM50 ROR score	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus ABCSG-8 [26,27] (RCT)	3714 / 1655 <hr/> 1478 ^f / 668	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 J Tamoxifen: 741 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 737 	Österreich 1996–2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 J (Median) 	primär: fernrezidivfreies Überleben ^g sekundär: krankheitsfreies Überleben ^h
Sgroi 2013 Breast Cancer Index cubic model und linear model	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	verfügbare und auswertbare Proben aus 2 Monotherapie- Armen der ATAC- Studie [22] (3-armig, RCT)	5880 / 2006 <hr/> 597 / 270	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifenⁱ: 48 % ▪ Anastrozolⁱ: 52 % ▪ Radiotherapie^j: 68 % 	Großbritannien ^a 1996–2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 J (Median) ▪ [8,5; 10] [Q1; Q3] 	primär: fernrezidivfreies Überleben ^b sekundär: krankheitsfreies Überleben ^m , brustkrebspezifische Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien (Fortsetzung)

<p>a: In TransATAC wurden Patientinnen aus 21 Ländern eingeschlossen, für die nun durchgeführte Analyse wurde ausschließlich die Gewebekbank herangezogen, welche nur Patientinnen aus Großbritannien enthielt.</p> <p>b: definiert als alle Rezidive an anderen Organen; kontralateraler Brustkrebs, lokoregionales und ipsilaterales Rezidiv sowie andere zweite Primärtumore wurden nicht als Fernrezidive gewertet.</p> <p>c: Hier umfasst „Verfügbarkeit“ einer Tumorprobe auch die Forderung nach ausreichend Tumorgewebe in der Probe.</p> <p>d: Definiert als Rezidiv der Brust oder der angrenzenden Haut, Rezidive der regionalen Lymphknoten wurden nicht als Rezidiv gewertet.</p> <p>e: keine Definition des Endpunkts angegeben</p> <p>f: Die genaue Größe der relevanten Teilpopulation lässt sich den publizierten Daten nicht entnehmen Von 1478 sind maximal 81 Patientinnen HER2/neu-positiv und maximal 49 Patientinnen haben mehr als 3 befallene Lymphknoten.</p> <p>g: im Studienbericht definiert als Zeitintervall von Diagnose bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs; in der Publikation wird davon abweichend der Endpunkt mit dem Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs definiert.</p> <p>h: Im Studienbericht definiert als Zeitintervall von Diagnose bis zum ersten Lokal-, Regional- oder Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs. In der Publikation wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.</p> <p>i: Behandlungsdauer nicht genannt</p> <p>j: zeitliche Überschneidung von Radiotherapie und Therapie mit Tamoxifen bzw. Anastrozol möglich</p> <p>k: definiert als Zeitintervall bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p>m: Aus den Angaben der Autoren geht nicht eindeutig hervor, ob für diesen Endpunkt ausschließlich Rezidive jeglicher Art oder auch wie ansonsten beim krankheitsfreien Überleben üblich Todesfälle als Ereignis erhoben wurden. In der Publikation wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.</p> <p>ABCSG: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ATAC: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; J: Jahre; k. A.: keine Angabe zur Behandlungsdauer und Zahl der Patienten; Q₁: 1. Quartil, Q₃: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROR: risk of recurrence</p>
--

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

A3.2.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der RCTs auf Studienebene

Paik 2006

In der Studie von Paik 2006 [16] basieren die Ergebnisse auf deutlich weniger als 70 % der einzuschließenden Patientinnen.

In der Analyse wurden 472 (etwa 20 %) der 2363 ursprünglich randomisierten Patientinnen ausgewertet. Das Fehlen von 1629 Tumorproben wird damit begründet, dass die Tumorgewebeblöcke nicht im Rahmen der Studie archiviert oder in vorherigen Studien verbraucht wurden. Dabei kann nicht von einem zufallsbedingtem, krankheitsunabhängigen Fehlen der Tumorproben ausgegangen werden. Selbst wenn man davon ausgeht, dass die 64 klinisch nicht geeigneten Patientinnen und die 19 Patientinnen, bei denen die RT-PCR nicht erfolgreich war, zufallsbedingt und krankheitsunabhängig fehlten, liegt der Anteil der in der Studie berücksichtigten Tumorproben bei 29 % (670/2299). Der Nichtberücksichtigungsanteil der HER2/neu-negativen Subgruppe ist nicht ermittelbar, da Angaben zum HER2/neu-Status in der Gesamtpopulation fehlen. Die nachfolgende Abbildung 5 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

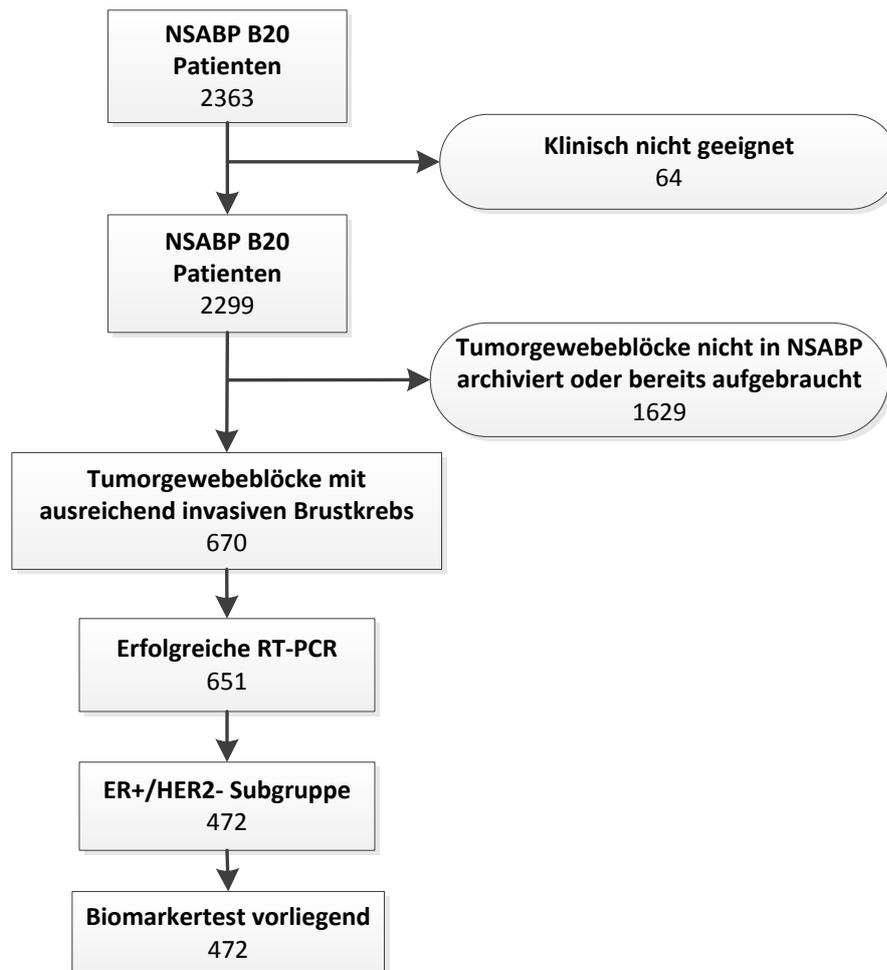


Abbildung 5: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Paik 2006

Insgesamt werden aufgrund des hohen Anteils von in der Studie Paik 2006 nicht berücksichtigten Patientinnen die Ergebnisse gemäß Abschnitt A2.1.7.1 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird daher nicht bewertet.

Martin 2014

In der Studie Martin 2014 [18] basieren die Ergebnisse auf 555 (45 %) der 1246 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen. Ein Informed Consent für die molekulargenetische Untersuchung der Tumorproben lag für 1156 Patientinnen vor, davon waren 800 Tumorblöcke im Zentrallabor vorliegend. Bei den 90 Patientinnen, die keine Einverständniserklärung zur molekulargenetischen Untersuchung ihrer Tumorproben gaben, ist davon auszugehen, dass diese zufallsbedingt fehlen, da dies vor der Randomisierung im Rahmen der Studie GEICAM abgefragt wurde. Das Fehlen der weiteren 356 einzuschließenden Tumorproben wird nicht weiter begründet, und es kann nicht von einem zufallsbedingten, krankheitsunabhängigen Fehlen der Tumorproben ausgegangen werden. Der Anteil der berücksichtigten Tumorproben liegt bei 69 % (800/1156). Der

Nichtberücksichtigungsanteil der HER2/neu-negativen Subgruppe ist nicht ermittelbar, da Angaben zum HER2/neu-Status in der Gesamtpopulation fehlen. Die nachfolgende Abbildung 6 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

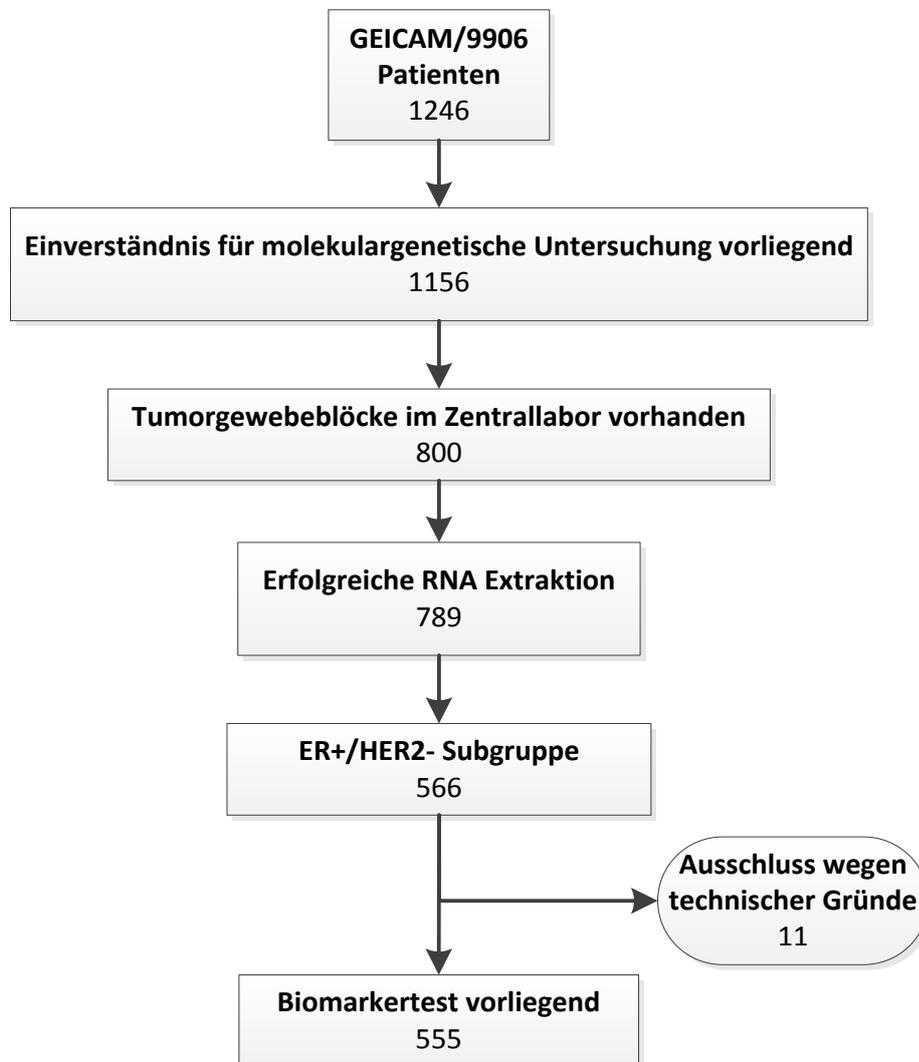


Abbildung 6: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Martin 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an Martin 2014 [18]

Unter der Annahme, dass ein Drittel der Proben zufallsbedingt fehlt ($356 / 3 = 119$), liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten relevanten Proben bei rund 77 % ($800/1037$). Die Ergebnisse werden daher gemäß Abschnitt A2.1.7.1 dargestellt. Unter anderem aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von 23 % wird das Verzerrungspotenzial der Studie Martin 2014 als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 18 auf Seite 70).

MINDACT

In der Studie MINDACT [20] wurden von insgesamt 11288 gescreenten Patientinnen 6693 eingeschlossen. Da dies ein Einschlusskriterium war, liegt für alle eingeschlossenen

Patientinnen eine verwendbare Gewebeprobe vor. Für diesen Bericht relevant sind nur die Patientinnen, für die ein diskordantes Ergebnis zwischen der Bestimmung des klinisch-pathologisch ermittelten Risikos (orientiert an Adjuvant! Online) und des genomisch ermittelten Risikos (MammaPrint) vorlag (C-low/G-high: n = 690; C-high/G-low: n = 1497, ITT-Population). Diese wurden randomisiert einer Behandlung mit Chemotherapie oder ohne Chemotherapie zugeteilt. Aufgrund technischer Probleme bei der Bestimmung mittels des MammaPrint-Tests und einer fehlerhaften Übermittlung von Daten zur Tumorcharakteristik wurden 275 Patientinnen der Gesamtpopulation einer falschen Risikogruppe zugeordnet. Es lagen Auswertungen sowohl für die ITT-Population, als auch für die Patientinnen mit nachträglich korrigierter Risikobewertung (ohne initial der falschen Risikogruppe zugeordneten Patientinnen) und die Per-Protokoll-(PP)-Population (ohne Patientinnen mit fehlerhafter Zuordnung zur Risikogruppe oder fehlerhafter Therapie) vor. Da in der Gruppe der Patientinnen mit korrigierter Risiko-Zuordnung teilweise auch ursprünglich nicht randomisierte Patientinnen enthalten sind und somit möglicherweise die Strukturgleichheit der Gruppen nicht mehr gegeben ist, sind diese Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die PP-Analysen der Gruppe der relevanten Patientinnen schloss 22 % der initial eingeschlossenen Patientinnen aus. Daher werden für den Bericht ausschließlich die Daten der ITT-Analysen herangezogen, bei der alle Patienten entsprechend der Randomisierung berücksichtigt werden. Die nachfolgende Abbildung 7 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

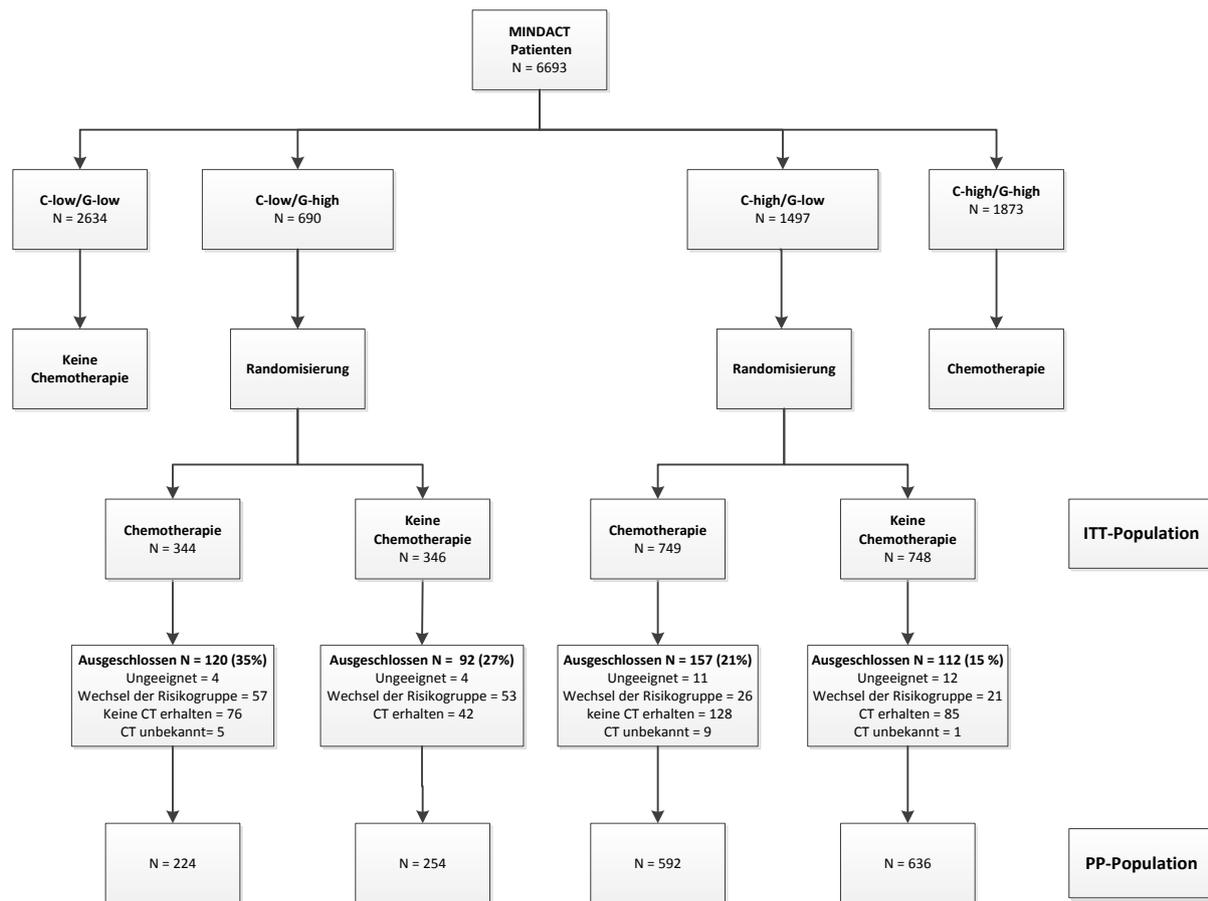


Abbildung 7: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT MINDACT; eigene Darstellung in Anlehnung an Cardoso 2016 [20]

Das Verzerrungspotenzial wird abhängig von der untersuchten Population unterschiedlich eingeschätzt. Für die Population der Patientinnen mit dem diskrepanten Risikogruppen-ergebnis C-low/G-high liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Population mit der Risikoklassifikation C-high/G-low liegt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzern führt zu einer potenziellen Verzerrung, deren Richtung abgeschätzt werden kann. Sie ist in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population nicht konservativ, im Gegensatz zur reinen Überlegenheitsfragestellung des Vergleichs in der C-low/G-high-Population (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Martin et al. 2014	ja ^a	unklar ^a	unklar	unklar	nein ^b	nein ^c	hoch ^c
MINDACT (ergänzende Darstellung)							
C-high/G-low (ITT-Population)	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^d	hoch
C-low/G-high (ITT-Population)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a: Die Bewertung bezieht sich auf die GEICAM 9906-Studie.
 b: Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt geplant, die Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet.
 c: Aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von schätzungsweise 23 % wird das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch eingeschätzt.
 d: Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzern führt zu einer potenziellen Verzerrung, deren Richtung abgeschätzt werden kann. Sie ist in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population nicht konservativ. Hieraus resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial.
 ITT: Intention to treat

A3.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Prognosestudien

Die Ergebnisse der 5 Prognosestudien Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015, Gnant 2014 und Sgroi 2013 basieren jeweils auf deutlich weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen. Aufgrund des hohen Anteils von in den Studien nicht berücksichtigten Patientinnen werden die Ergebnisse gemäß Abschnitt A2.1.7.1 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Analysen wird daher nicht bewertet. Die Ermittlung der Nichtberücksichtigungsanteile wird nachfolgend dargestellt.

Buus 2016

In der Studie Buus 2016 wurden von 5880 Patientinnen der ATAC-Monotherapie-Arme Proben von 2006 ER-positiven oder PgR-positiven Patientinnen eingeschlossen (Abbildung 8). Für diese Patientinnen werden keine detaillierten Daten zum Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status oder Lymphknotenbefall berichtet. Daher ist für die analysierten 928 ER-positiven, HER2/neu-negativen Patientinnen aus dem Vereinigten Königreich, die keine Chemotherapie erhielten, die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Der Nichtberücksichtigungsanteil wird folgendermaßen näherungsweise bestimmt. Von ursprünglich insgesamt 1918 Patientinnen der Monotherapie-Arme der ATAC-Studie aus dem Vereinigten Königreich gingen 928 Proben (48 %) in die Analyse von Buus 2016 ein. Als Gründe für das Fehlen von Proben bzw. für ihre Nichtberücksichtigung werden zu wenig Tumormaterial im Gewebblock, ER-negative oder PgR-negative Proben, vorangegangene Chemotherapie, Therapie nicht begonnen oder kein valides EndoPredict-Ergebnis angegeben. Der Ausschluss von Proben aufgrund der genannten klinischen Kriterien und erfolgloser Analyse erscheint adäquat (zufällig verteilt), sodass ein entsprechender Anteil bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils vom Nenner abgezogen werden könnte. Bei den Proben, die aufgrund nicht ausreichenden Tumormaterials im Gewebblock unberücksichtigt blieben, ist nicht davon auszugehen, dass ihr Fehlen krankheitsunabhängig bzw. zufällig war (zum Beispiel besonders kleine Tumore); diese wären in die Analyse einzubeziehen. Wie viele Proben aus welchem Grund fehlen, ist jedoch nicht genannt. Für die Abschätzung des Nichtberücksichtigungsanteils wird daher davon ausgegangen, dass ein Drittel der fehlenden Proben ($1918 - 928 = 990$) zufällig fehlen (330 Proben). Diese fließen nicht in die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt damit immer noch deutlich über 30 % bzw. der der in der Analyse berücksichtigten Proben deutlich unter 70 % ($928 / (1918 - 330) = 58 \%$).

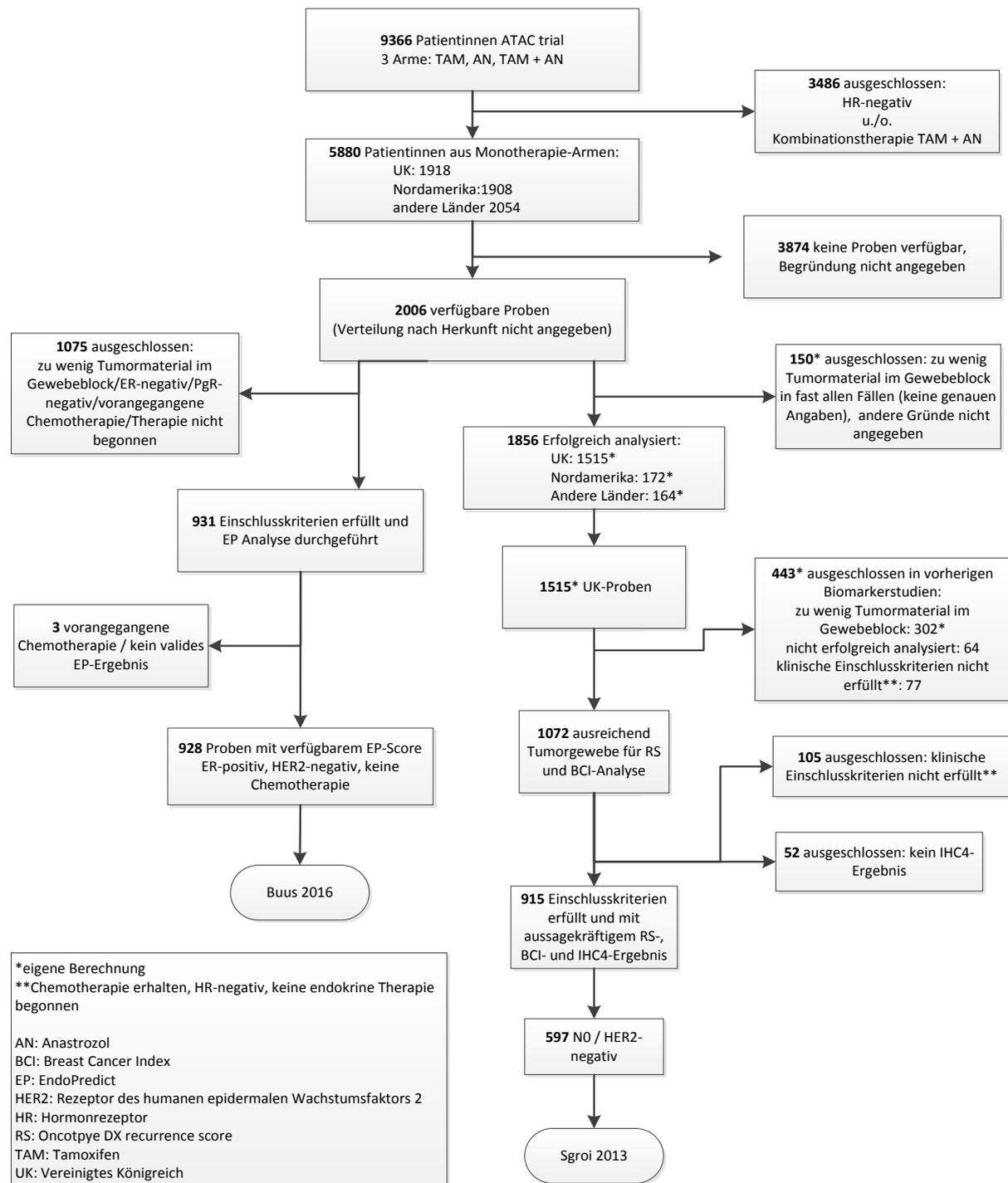


Abbildung 8: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Buus 2016 und SgROI 2013; eigene Darstellung in Anlehnung an [21,23,75-77]

Filipits 2011

Für die Gesamtpopulation der Studie Filipits 2011 lässt sich aus den Angaben in den publizierten Unterlagen der Anteil der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht entnehmen. Daher ist für die erfolgreich analysierten 1702 Teilnehmerinnen (Subgruppe

der ER-positiven und HER2/neu-negativen) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom ER- und HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden (siehe nachfolgende Abbildung 9). In der Studie Filipits 2011 wurden Proben aus 2 RCTs verwendet, der ABCSG-6- und der ABCSG-8-Studie. Aus der ABCSG-6-Studie standen 443 Tumorproben von ursprünglich 1004 (etwa 44 %) auf den Monotherapie-Arm randomisierten Patientinnen in der Analyse zur Verfügung. Als Grund für fehlende Proben ist das Fehlen von Follow-up-Daten (8 von 1004 Patientinnen) genannt. Weitere 553 Proben waren nicht verfügbar. Gründe dafür wurden nicht angegeben. Aus der ABCSG-8-Studie standen 1421 Tumorproben von ursprünglich 3714 randomisierten Patientinnen (etwa 38 %) in der Studie zur Verfügung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich in 4 Publikationen zur Studie ABCSG-8 inkonsistente Angaben zur Zahl der randomisierten Patientinnen finden. Als Grund für fehlende Proben aus der ABCSG-8-Studie wird die Nichtverfügbarkeit von Gewebeproben (2293 Proben) ohne Angabe von Gründen genannt. Bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils je Studie gingen diejenigen Proben nicht in den Nenner ein, bei denen von einem zufallsbedingten Fehlen ausgegangen wurde. Dies betrifft diejenigen Proben, für die keine Follow-up-Daten vorhanden waren. Bei den weiteren Proben, für deren Fehlen keine Gründe angegeben waren, ist zu vermuten, dass ein Teil zufallsbedingt und ein Teil nicht zufallsbedingt war. Unter der Annahme, dass ein Drittel (184 Proben der ABCSG-6-Studie und 764 der ABCSG-8-Studie) zufallsbedingt fehlt und diese Proben aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ausgenommen werden, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben der ABCSG-6-Studie bei 55 % (443/812) und der ABCSG-8-Studie bei 48 % (1421/2950).

Fitzal 2015

Die Studie Fitzal 2015 verwendete als Basis offenbar dieselben 1324 Proben der ABCSG-8-Studie wie die Studie Filipits 2011. Der Anteil der berücksichtigten Proben an der gesamten Studienkohorte beträgt daher ebenfalls 48 % (siehe nachfolgende Abbildung 9).

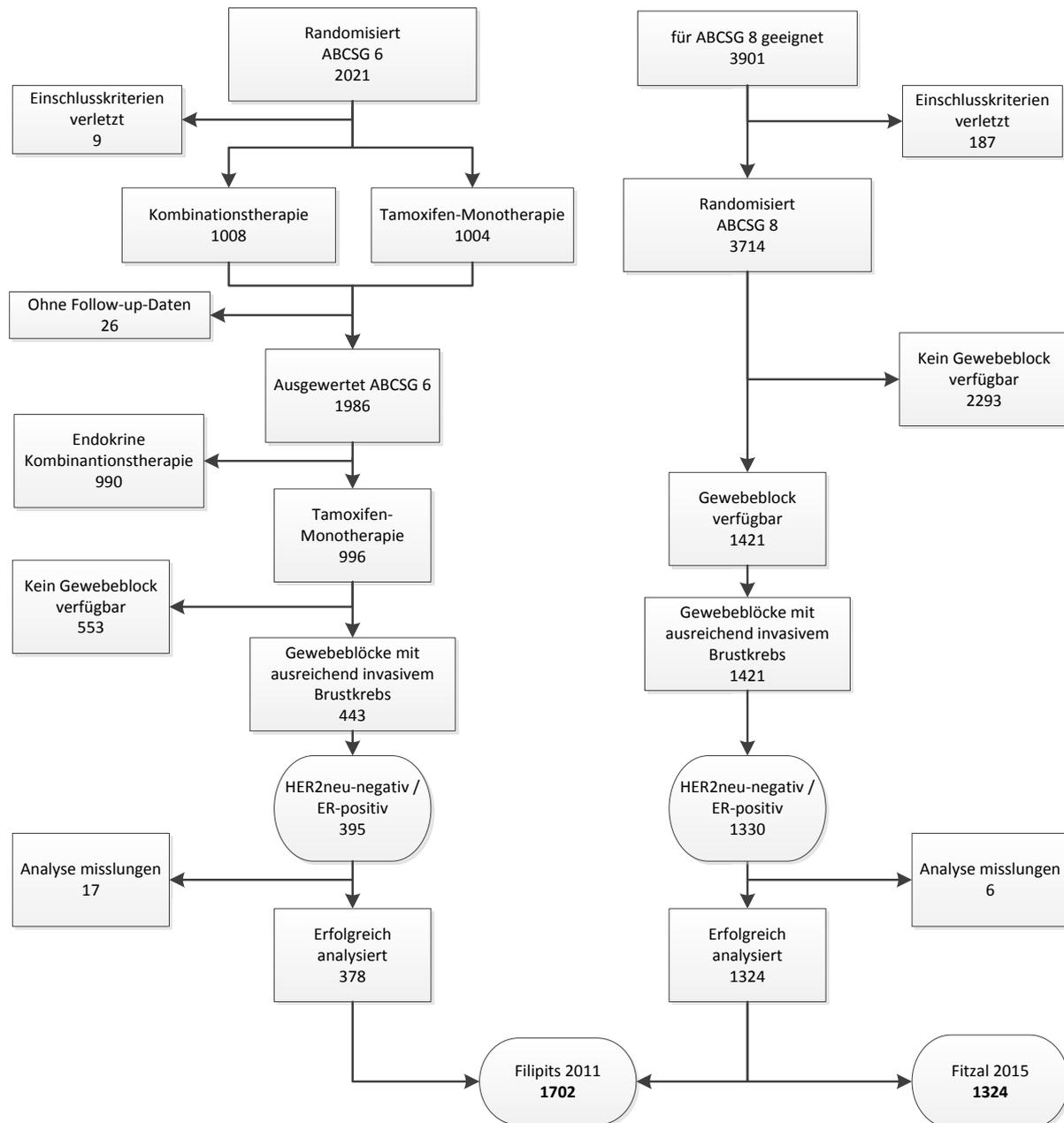
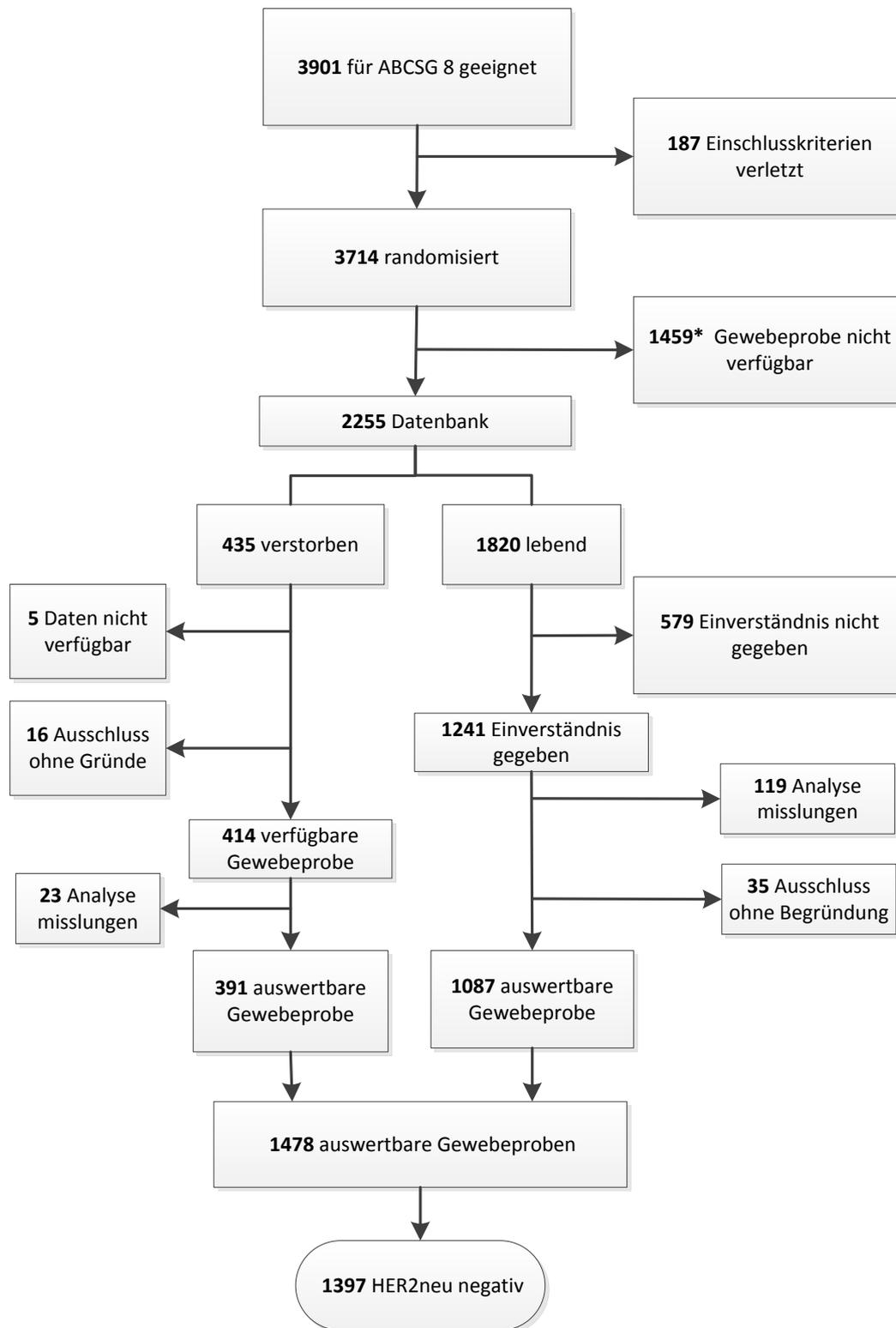


Abbildung 9: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Filipits 2011 und Fitzal 2015; eigene Darstellung in Anlehnung an Filipits 2011 [24].

Gnant 2014

Für die Gesamtpopulation der Studie Gnant 2014 lässt sich aus den Angaben in den publizierten Unterlagen der Anteil der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht entnehmen. Daher ist für die analysierten 1397 Teilnehmerinnen (Subgruppe der HER2/neu-negativen) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden (siehe nachfolgende Abbildung 10). In der Studie Gnant 2014 standen 1478 auswertbare Tumorproben (etwa 40 %) von ursprünglich 3714 in der ABCSG-8-Studie randomisierten Patientinnen zur Verfügung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich in 4 Publikationen zur Studie ABCSG-8 [26,28-30] inkonsistente Angaben zur Zahl der randomisierten Patientinnen finden. Die angegebenen Gründe für in der Analyse fehlende Proben sind Fehlen einer Einwilligungserklärung (579 von 1820 noch lebenden Patientinnen), keine Daten vorhanden (5 Proben) und erfolglose Probenanalyse (142 Proben). Weitere 1459 Proben waren nicht verfügbar; Gründe dafür wurden nicht angegeben. Daten von weiteren 16 Verstorbenen fehlen in der Analyse ohne Angabe von Gründen, obwohl ihre Proben in der Datenbank verfügbar waren. Bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils gingen diejenigen Proben nicht in den Nenner ein, bei denen von einem zufallsbedingten Fehlen ausgegangen wurde. Dies betrifft diejenigen Proben, für die keine Daten vorhanden waren und bei denen die Probenanalyse erfolglos blieb (insgesamt 147 Proben). In den Fällen, in denen keine Einwilligungserklärung vorlag, ist nicht von einem zufallsbedingten Fehlen auszugehen, da die erneute Einwilligung erst bei Durchführung der Biomarkerstudie und damit nach der Randomisierung erfolgte. Bei den Proben, für deren Ausschluss keine Gründe angegeben waren, sowie bei den fehlenden Gewebsproben (insgesamt 1510), ist zu vermuten, dass ein Teil zufallsbedingt und ein Teil nicht zufallsbedingt war. Unter der Annahme, dass ein Drittel (das heißt 503 Proben) zufallsbedingt fehlt und diese Proben aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ausgenommen werden, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben bei nur 48 % (1478/3064).



*eigene Berechnung, Ausschluss wegen nichtverfügbarer Probe

Abbildung 10: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Gnant 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an [26,30]

Sgroi 2013

Für die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils in der Studie Sgroi 2013 sind von den 5880 Patientinnen der ATAC-Monotherapie-Arme, die auch in der Studie Buus 2016 eingeschlossen wurden (Abbildung 8), die 1918 Patientinnen aus dem Vereinigten Königreich maßgeblich. Für diese Patientinnen werden weder Daten zur Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven ohne Lymphknotenbefall berichtet noch zu deren Subgruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen. Daher ist für die analysierten 665 (Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven ohne Lymphknotenbefall) bzw. 597 Patientinnen (HER2/neu-negative Subgruppe) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom Lymphknoten-, Östrogenrezeptor- und HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden. Von ursprünglich insgesamt 1918 Patientinnen der Monotherapie-Arme der ATAC-Studie gingen 915 Proben (48 %) aus dem Vereinigten Königreich ein. Die angegebenen Gründe für das Fehlen von Proben bzw. für ihre Nichtberücksichtigung sind zu wenig Tumormaterial im Gewebblock (302 Proben, zum Teil in vorausgegangenen Studien), nicht erfolgreich analysiert (64 Proben, in einer vorausgegangenen Studie), klinische Einschlusskriterien nicht erfüllt (insgesamt 182 Proben in aufeinanderfolgenden Biomarkerstudien) und kein IHC4-Ergebnis (52 Proben) (siehe auch Abbildung 8). Außerdem fehlen etwa 400 UK-Proben, weil sie entweder nicht erhältlich waren oder nicht genügend Tumorgewebe im Gewebblock enthalten war (in einer vorausgegangenen Studie). Der Ausschluss von Proben aufgrund der folgenden Gründe erscheint adäquat: klinische Kriterien, erfolglose Analyse sowie Fehlen eines IHC4-Ergebnisses. Diese Proben werden aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils vom Nenner abgezogen (insgesamt 298 Proben). Bei den Proben, die aufgrund von zu wenig Tumormaterial im Gewebblock unberücksichtigt blieben, ist nicht davon auszugehen, dass ihr Fehlen krankheitsunabhängig bzw. durch Zufall bedingt war (zum Beispiel besonders kleine Tumore); diese sind in die Analyse einzubeziehen. Für die überwiegende Anzahl fehlender Proben sind die Gründe jedoch nicht oder nicht ausreichend dokumentiert. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass ihr Fehlen zum Teil auf zufälligen Mechanismen beruht (Annahme: ein Drittel; dies entspricht näherungsweise 99 Proben) und sie daher in die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils nicht einfließen, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben deutlich unter 70 % ($915 / 1521 = 60 \%$).

A3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen

A3.3.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Ergebnisse der Studie Paik 2006 werden aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Proben (deutlich mehr als 30 %) nicht dargestellt (siehe Abschnitte A2.1.7.1 und A3.2.2.1).

Die Definitionen der ausgewerteten Endpunkte der eingeschlossenen Studien Martin 2014 und MINDACT werden in der nachfolgenden Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte

Studie Endpunkt	Definition des Endpunktes
Martin 2014 Gesamtüberleben	k. A.
krankheitsfreies Überleben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
fernrezidivfreies Überleben ^a (ergänzende Darstellung)	Zeitintervall von Randomisierung bis Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis; Todesfälle durch andere Ursachen zensiert; ipsilaterale Rezidive, regionale invasive Rezidive, kontralaterales Mammakarzinom und alle In-situ-Karzinome nicht berücksichtigt
MINDACT Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
krankheitsfreies Überleben ^b	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines sekundären Tumors oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.
fernrezidivfreies Überleben ^b (ergänzende Darstellung)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes (jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt; regionale (nodale) Rezidive und kontralaterale Mammakarzinome nicht berücksichtigt
<p>a: In der Publikation wurde nicht berichtet, in welcher Art und Frequenz die Diagnostik der Fernrezidive durchgeführt wurde. Da keine gegenteiligen Informationen vorliegen, wird angenommen, dass die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen.</p> <p>b: Mammographien erfolgten jährlich, weitere bildgebende Verfahren wurden nur eingesetzt, sofern dies klinisch indiziert war. Die körperlichen Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate durchgeführt, hiernach jährlich somit in größeren Intervallen als in den üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms angegeben [1,78]. Dies führt möglicherweise eher zu einer verspäteten Diagnose eines Rezidivs und stellt daher die Patientenrelevanz dieses Endpunktes nicht infrage.</p> <p>k. A.: keine Angabe</p>	

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben

Studie Subgruppe	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene
Martin 2014	hoch	keine adäquaten Daten berichtet ^a				hoch
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low (ITT-Population)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
C-low/G-high (ITT-Population)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene war nicht möglich. Es wurde nur berichtet, dass das Ergebnis der Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht signifikant war. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); high: Indikation für eine Chemotherapie; ITT: Intention to treat; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; vs.: versus						

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben der Studie Martin 2014 wurde als sekundärer Endpunkt genannt. Die Ergebnisse bezüglich des Behandlungseffekts und der Patientinnen mit Ereignis in den Behandlungsgruppen liegen nicht vor. Es wurde lediglich berichtet, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht signifikant war (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse Gesamtüberleben

Studie Subgruppe	N	Patientinnen mit Ereignis n bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis ^a in % [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis ^a in % [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] RD ^c in Prozentpunkten [95 %-KI]	p-Wert
		FEC		FEC & P		
Martin 2014						
Gesamt	280	k. A. (k. A.)	275	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A.
niedrig (EP score < 5)	k. A. .	k. A. (k. A.)	k. A. .	k. A. (k. A.)	Interaktion: k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	n. s. k. A.
hoch (EP score ≥ 5)	k. A. .	k. A. (k. A.)	k. A. .	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A.
		Chemotherapie	Keine Chemotherapie		CT vs. keine CT	
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-low/G-high	344	11 97,1 [94,5; 98,5] ^a	346	10 97,8 [95,5; 99,0] ^a	1,28 [0,54; 3,02] ^b 0,31 [-2,26; 2,87] ^c	0,578 ^d
C-high/G-low	749	14 98,4 [97,0; 99,1] ^a	748	22 97,0 [95,4; 98,1] ^a	0,69 [0,35; 1,35] ^b -1,07 [-2,62; 0,48] ^c	- ^e
a: Kaplan-Meier-Schätzung b: Cox proportional hazard Modellierung adjustiert für die auch bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Institution, Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, Alter, HER2/neu-Status, Behandlung der axillären Lymphknoten, Art der Operation c: RD geschätzt aus den relativen Häufigkeiten in beiden Gruppen, nicht über Kaplan-Meier-Schätzung d: p-Werte vom Wald-Test im adjustierten Cox-Modell e: kein p-Wert berechnet, da Nichtunterlegenheitsgrenze unklar CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; EP: EndoPredict; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; high: Indikation für eine Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. s.: nicht signifikant; P: Paclitaxel						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: krankheitsfreies Überleben

Studie Subgruppe	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low (ITT-Population)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^a
C-low/G-high (ITT-Population)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); high: Indikation für eine Chemotherapie; ITT: Intention to treat; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; vs.: versus						

Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 23: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben

Studie Subgruppe	N	Patientinnen mit Ereignis n	N	Patientinnen mit Ereignis n	HR ^b [95 %-KI] RD ^c in Prozentpunkten [95 %-KI]	p-Wert
		bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis ^a in % [95 %-KI]		bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis ^a in % [95 %-KI]		
		Chemotherapie	Keine Chemotherapie		CT vs. keine CT	
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low	749	54 92,9 [90,5; 94,7] ^a	748	78 90,1 [87,5; 92,1] ^a	0,71 [0,50; 1,01] ^b -3,22 [-6,09; -0,35] ^c	- ^d
C-low/G-high	344	28 92,1 [88,3; 94,6] ^a	346	34 90,1 [86,1; 93,0] ^a	0,87 [0,53; 1,45] ^b -1,69 [-5,95; 2,58] ^c	0,603 ^e
a: Kaplan-Meier-Schätzung b: Cox proportional hazard Modellierung adjustiert für die auch bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Institution, Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, Alter, HER2/neu-Status, Behandlung der axillären Lymphknoten, Art der Operation c: RD geschätzt aus den relativen Häufigkeiten in beiden Gruppen, nicht über Kaplan-Meier-Schätzung d: kein p-Wert berechnet, da Nichtunterlegenheitsgrenze unklar e: p-Werte vom Wald-Test im adjustierten Cox-Modell CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; high: Indikation für eine Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben (ergänzende Darstellung)

Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: fernrezidivfreies Überleben

Studie Subgruppe	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene
Martin 2014	hoch	unklar	unklar ^a	ja	ja	hoch ^b
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low (ITT-Population)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch ^b
C-low/G-high (ITT-Population)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Unklar, wie mit Lost-to-follow-up umgegangen wurde b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); high: Indikation für eine Chemotherapie; ITT: Intention to treat; low: keine Indikation für eine Chemotherapie						

Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben (ergänzende Darstellung)

Tabelle 25: Ergebnisse fernrezidivfreies Überleben

Studie Subgruppe	N	Patientinnen mit Ereignis n	N	Patientinnen mit Ereignis n	HR [95 %-KI] RD in Prozentpunkten [95 %-KI]	p-Wert
		bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis in % [95 %-KI]		bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis in % [95 %-KI]		
		FEC	FEC & P		FEC vs. FEC & P	
Martin 2014						
Gesamt	28 0	k. A. (k. A.)	275	k. A. (k. A.)	1,1 [0,8; 1,6] n. b.	0,607 ^a
Niedrig (EP score < 5)	69	k. A. (k. A.)	72	k. A. (k. A.)	1,31 [0,35; 4,87] n. b.	0,688 ^a
Hoch (EP score ≥ 5)	21 1	k. A. (k. A.)	203	k. A. (k. A.)	1,07 [0,73; 1,55] n. b.	0,739 ^a
		Chemotherapie	Keine Chemotherapie		CT vs. keine CT	
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G- low	749	34 95,9 [94,0; 97,2] ^d	748	46 94,4 [92,3; 95,9] ^d	0,78 [0,50; 1,21] ^e -1,61 [-3,89; 0,67] ^f	- ^g
C-low/G- high	344	18 95,8 [92,9; 97,6] ^d	346	17 95,0 [91,8; 97,0] ^d	1,17 [0,59; 2,28] ^e 0,32 [-2,96; 3,59] ^f	0,657 ^h
		Subgruppe der ER+ und / oder PgR+ und HER2/neu negativen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ⁱ				
	272	16 95,1 [91,5; 97,2] ^d	262	12 95,5 [91,6; 97,6] ^d	1,45 [0,68; 3,08] ^e 1,30 [-2,47; 5,07] ^f	0,333 ^h
a: p-Werte vom log-Rank-Test b: Interaktionstest mit 2 Freiheitsgraden c: Getestet auf Basis multivariater Cox proportional hazard Modellierung d: Kaplan-Meier-Schätzung e: Cox proportional hazard Modellierung adjustiert für die auch bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Institution, Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, Alter, HER2/neu-Status, Behandlung der axillären Lymphknoten, Art der Operation f: RD geschätzt aus den relativen Häufigkeiten in beiden Gruppen, nicht über Kaplan-Meier-Schätzung, die Differenz zur in der Publikation angegebenen Punktschätzung von 1,5 % ergibt sich dadurch, dass das 95 %-KI und damit auch der Punktschätzer selbst berechnet wurde. g: kein p-Wert berechnet, da Nichtunterlegenheitsgrenze unklar h: p-Werte vom Wald-Test im adjustierten Cox-Modell i: nur für diesen Vergleich vorhandene Subgruppenanalyse, die der einzuschließenden Population am nächsten kommt. CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; EP: EndoPredict; ER+: östrogenrezeptorpositiv; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; high: Indikation für eine Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; P: Paclitaxel; PgR+: progesteronrezeptorpositiv						

A3.3.2 Ergebnisse zu prognostischen Zielgrößen

Die Ergebnisse der Studien Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015, Gnant 2014 und Sgroi 2013, werden aufgrund der hohen Anteile von in der Analyse nicht berücksichtigten Proben (jeweils mehr als 30 %, siehe Abschnitte A2.1.7.1 und A3.2.2.2). nur im Kommentarteil dargestellt (siehe Abschnitt A4.3.2).

A4 Kommentar

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Alle wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden, finden sich in Abschnitt A4.4.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Das 2013 durchgeführte Health Technology Assessment (HTA) des National Institute for Health and Care Excellence, das Genexpressionsprofile und immunhistochemische Tests zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie untersucht [79], empfiehlt den Oncotype-DX-Test als Option, beschreibt die Evidenz zum Nutzen der biomarkerbasierten Tests aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der Heterogenität der untersuchten Populationen jedoch als eingeschränkt, da geeignete prospektive Studien nicht vorhanden sind. In diesem HTA werden alle Studientypen (nicht nur RCTs und Prognosestudien wie in der vorliegenden Nutzenbewertung) eingeschlossen und zudem die Population mit frühem Brustkrebs nicht auf die hier relevante Subgruppe der hormonrezeptorpositiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinome mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschränkt.

Das 2015 durchgeführte HTA des Belgian Health Care Knowledge Centre, das Genexpressionsprofile und immunhistochemische Tests zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie [80] untersucht, stellt eine aktuelle systematische Übersicht dar. Die Evidenz wird als unzureichend und auf die prognostische Aussagekraft der biomarkerbasierten Tests beschränkt eingeschätzt, da RCTs zu der Fragestellung nicht verfügbar sind. Im Unterschied zu der vorliegenden Nutzenbewertung werden auch in diesem HTA die eingeschlossenen systematischen Übersichten nicht auf RCTs und Prognosestudien und die Population nicht auf die hier relevante Subgruppe eingeschränkt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die beiden vorgenannten systematischen Übersichten die Einschätzung dieser Nutzenbewertung bestätigen, dass die vorliegende Evidenz zum Thema als unzureichend zu betrachten ist.

In der 2014 durchgeführten Bewertung des IQWiG, die den Nutzen der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation [81] bewertet, wird der Nutzen der untersuchten Biomarker als unklar eingeschätzt, da geeignete Studien nicht verfügbar sind. Die Population in der Bewertung beschränkt sich nicht auf die hier relevante Subgruppe der Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinome mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Aus diesem Grund stellt die endokrine Therapie (Standardtherapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms), anders als in der vorliegenden Nutzenbewertung, kein Einschlusskriterium dar. Da die Patientinnen in der einzigen in dieser

Bewertung eingeschlossenen Studie [82] keine endokrine Therapie erhalten haben, wurde die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die aktuelle Leitlinie der American Society of Clinical Oncology untersucht den Einsatz von Biomarkern bei invasivem Brustkrebs im Frühstadium [83]. Für die in dieser Bewertung relevante Population – allerdings beschränkt auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall – werden die Biomarker Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index und uPA/PAI-1 empfohlen. Sie sollen die Entscheidung unterstützen, bei welchen Patientinnen eine Chemotherapie verzichtbar ist, und teilweise, bei welchen eine Chemotherapie indiziert ist. Die gesamte bei den 5 Empfehlungen jeweils genannte Literatur wurde auch im Rahmen der vorliegenden Bewertung gesichtet. Der Großteil dieser Publikationen wurde in erster Linie aufgrund eines ungeeigneten Studiendesigns oder fehlender Auswertung der relevanten Population ausgeschlossen oder zum Teil auch eingeschlossen, allerdings, wie in den Abschnitten A3.2.2.1 und A3.2.2.2 begründet, als nicht verwertbar erachtet. So wird beispielsweise in der Leitlinie als eine der Quellen zur Empfehlung des EndoPredict-Tests die Studie Martin 2014 [18] genannt, die – wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben – eine prädiktive Fragestellung untersucht, nämlich die Auswahl zwischen 2 unterschiedlichen Chemotherapie-regimen. Die Studie ist daher ungeeignet, Informationen zur prognostisch begründeten Entscheidung gegen eine Chemotherapie zu liefern. Als weiteres Beispiel sei die Studie Dowsett 2013 [84] genannt, die in der Leitlinie als eine Grundlage zur Empfehlung des PAM50 zitiert wird. Die Studie wurde aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen, da sie keinen präspezifizierten Grenzwert verwendet, um die Patientinnen in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko einzuteilen. Zusammenfassend lässt die Leitlinie unklar, inwieweit die darin prominent dargestellten Anforderungen von Simon 2009 [35] zur Bewertung prospektiv-retrospektiver Studien zum Einsatz kamen.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.

A4.3.1 Ergebnisse aus RCTs

Durch die systematischen Recherchen konnten 3 RCTs identifiziert werden.

Studie Martin 2014

In der prospektiv-retrospektiven Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapie-regimes anhand von archivierten Tumorproben einer RCT untersucht. In dieser Studie wurde also der Nutzen des Biomarkers für die Entscheidung zwischen 2 Chemotherapie-regimen untersucht. Die Interaktion war für die beiden Endpunkte fernrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht signifikant,

sodass der Nutzen des EndoPredict-Tests auf Basis dieser Ergebnisse nicht belegt werden konnte.

Studie Paik 2006

Die Ergebnisse der Studie von Paik 2006 wurden aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Tumorproben (71 %) nicht ausgewertet. Selbst wenn man – wie in einigen Stellungnahmen gefordert – die methodische Anforderung einer Höchstgrenze der Nichtberücksichtigungsanteile außer Acht ließe, würde sich auf Basis der Studie von Paik 2006 die Bewertung des Nutzens einer biomarkerbasierten Strategie im Vergleich zu einer Strategie ohne Biomarker nicht ändern. Der Marker wurde, wie im Diskussionsteil der Arbeit erläutert, nicht unabhängig von den Daten der Studie entwickelt, und zudem wäre nach Simon [35] eine Replikation der Ergebnisse notwendig, um den Biomarker in die Praxis überführen zu können. Im Modell für HER2/neu-negative Patientinnen ist die Interaktion des Oncotype DX Recurrence Score -Ergebnisses mit der Variablen Behandlung statistisch signifikant. Die Schätzung des Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio in der Gruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score liegt nach Auskunft der Autoren [66] bei [0,42; 6,07]. Hieraus ließe sich aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls, das weder eine Halbierung noch eine Verdoppelung des Effekts ausschließt, trotz eines statistisch signifikanten Interaktionsterms keine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie für Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score ableiten. Ließe man also alle methodischen Schwächen der Studie Paik 2006 außer Acht, so ließe sich letzten Endes auf Basis der präsentierten Daten kein Anhaltspunkt für einen Nutzen ableiten.

Studie MINDACT

In der prospektiv randomisierten Studie MINDACT wurden Patientinnen sowohl mittels Biomarker als auch mittels klinisch-pathologischer Beurteilung hinsichtlich der Notwendigkeit einer Chemotherapie bewertet. Patientinnen mit diskordanter Einschätzung wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeteilt (Diskordanzdesign). Nachfolgend werden mehrere kritische Punkte der Studie diskutiert.

Primärer Endpunkt aus einarmiger Beobachtung

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. Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Zwischenergebnisse wurden gemäß Methodik nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie sollen hier dennoch kurz dargestellt und diskutiert werden. Die Autoren formulieren für diese Analyse eine „Nichtunterlegenheitsgrenze“ von 92 % für das 95 %-KI hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben genannten Studienarm von 94,4 % (95 %-KI: [92,3; 95,9]) kann die Studie diese „Nichtunterlegenheit“ zeigen. Jedoch ist der in der Publikation verwendete Begriff

„noninferiority boundary“ nicht im üblichen Sinn verwendet, denn es findet in dieser Analyse gar kein Vergleich des Fernrezidivrisikos von Patientinnen unter Chemotherapie mit dem Fernrezidivrisiko von Patientinnen ohne Chemotherapie hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit statt. Diese sogenannte „noninferiority boundary“ dient als Grenzwert für ein Fernrezidivrisiko, das von den Autoren als akzeptables Risiko die Bewertung des Risikos der Frauen ohne Chemotherapie angelegt wird. Die Herleitung dieser 92 %-Grenze wird nicht erklärt. Offensichtlich unterschreitet sie deutlich den für die vorliegende Nutzenbewertung für Prognosestudien begründet geforderten Grenzwert von 95 % für eine Beobachtungszeit von 10 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (das u.a. auch Fernrezidive enthält, siehe auch Kapitel A10).

Da für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben schon nach einer medianen Beobachtungsdauer von 5 Jahren das Risiko für ein Rezidiv ohne Behandlung mit Chemotherapie auf über 10 % geschätzt wird, ist zu diesem Zeitpunkt bereits ersichtlich, dass auch nach 10 Jahren bei rein prognostischer Betrachtung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen gefunden werden wird, da die hierfür festgelegte Grenze von 95 % für das krankheitsfreie Überleben weder mit dem Konfidenzintervall noch mit der Punktschätzung überschritten werden kann.

Die Ergebnisse der Studie überschreiten damit auch die in der Erörterung von Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.

RCT ohne Nichtunterlegenheitsgrenze

Der Vergleich innerhalb der Subgruppe der Patientinnen der Risikoklassifikation C-high/G-low der Studie MINDACT erlaubt die Untersuchung der für die vorliegende Nutzenbewertung zentralen Fragestellung: Ergibt sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des (rezidivfreien, krankheitsfreien bzw. Gesamt-) Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie? Die Autoren beschreiben, dass der Anteil der Patientinnen mit Fernrezidiven in dieser Risikogruppe, die keine Chemotherapie erhielt, 1,5 Prozentpunkte höher ist, als die der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten. Da dies ein unbedeutender Unterschied sei, folgern sie, dass bei diesen Patientinnen eine Chemotherapie möglicherweise nicht notwendig ist. Da unter einer Chemotherapie mit therapiebedingten Nebenwirkungen zu rechnen ist, leiten die Autoren aus diesem Ergebnis einen Vorteil des MammaPrint-Tests gegenüber der alleinigen klinisch-pathologischen Bestimmung orientiert an Adjuvant! Online ab.

Diese Schlussfolgerung ist nicht ausreichend nachvollziehbar. In der Studie wurde für diesen Vergleich keine entsprechend begründete Nichtunterlegenheitsgrenze festgelegt, obwohl es sich um eine Nichtunterlegenheitsfragestellung handelt. Die ohne Begründung als

unbedeutend bezeichnete Differenz von 1,5 Prozentpunkten leiten die Autoren aus den Punktschätzungen der Risiken der Patientinnen der C-high/G-low-Risikogruppe zum Endpunkt fernrezidivfreies Überleben in Interventions- und Kontrollgruppe (mit und ohne Chemotherapie) ab. Ein Test auf Nichtunterlegenheit muss wie üblich die Streuung der Ergebnisse berücksichtigen bzw. muss das Konfidenzintervall hierfür herangezogen werden. Was das bedeutet, wird deutlicher bei Betrachtung des 95 %-KI der Risikodifferenz. Da dieses nicht vorlag, wurde es berechnet, woraus auch die geringe Abweichung zu der in Tabelle 25 angegebenen Risikodifferenzschätzung zum Wert 1,5 resultiert. Für das fernrezidivfreie Überleben beträgt das 95 %-KI [-3,89; 0,67]. Somit könnte das absolute Fernrezidiv-Risiko für Patientinnen ohne Chemotherapie auch um fast 4 Prozentpunkte höher liegen als für Patientinnen mit Chemotherapie. Die entsprechenden Werte der für die Untersuchung festgelegten patientenrelevanten Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Gesamtmortalität liegen bei 6,09 und 2,62 Prozentpunkten.

Um eine Bewertung dieser Risikodifferenzen zu ermöglichen, wurde auf die in Kapitel A10 erläuterten Annahmen zur Festlegung eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko bei Prognosestudien zurückgegriffen.

Auf Basis einer Schätzung auftretender unerwünschter Ereignisse wurden dabei Grenzen vermiedener Ereignisse festgelegt, bei deren Unterschreiten der Schaden einer Chemotherapie deren Nutzen überwiegen dürfte. Bezogen auf 1000 Patientinnen sind dies 10 Rezidive oder 7 Todesfälle. Dies entspricht einer Risikodifferenz von 1 und 0,7 Prozentpunkten. In der Studie MINDACT traten in der Gruppe ohne Chemotherapie aber nach 5 Jahren 24 Rezidive und 8 Todesfälle mehr auf als in der Gruppe mit Chemotherapie (auf ca. 750 Patientinnen mit Chemotherapie). Die auf 1000 Chemotherapien hochgerechneten Werte von vermeidbaren 16 Fernrezidiven, 32 Rezidiven (inkl. Todesfällen) und 11 Todesfällen überschreiten ebenfalls die in Kapitel A10 als akzeptabel hergeleiteten Werte. In der Erörterung des Vorberichts wurde ein Wert von rund 3 % zusätzlichen Rezidiven als Grenze genannt. Auch das Nicht-Überschreiten dieser (deutlich liberaleren) Grenze für einen Nutzen des Unterlassens einer Chemotherapie konnte in der Studie MINDACT bisher nicht gezeigt werden. Die untere Grenze des 95 %-KI liegt nach 5 Jahren für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Fernrezidive bei 6,09 und 3,89 %. Publierte Daten zu Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs weisen zudem darauf hin, dass Patientinnen schon bei viel niedrigeren Anteilen vermeidbarer Rezidive bereit sind, die Nebenwirkungen von Chemotherapien in Kauf zu nehmen [85].

Bei Betrachtung des Hazard Ratio als Effektmaß anstelle der Risikodifferenz ist festzustellen, dass die Konfidenzgrenzen (sowie auch die Punktschätzungen) für jeden der 3 Endpunkte so deutlich vom Nulleffekt abweichen, dass das Unterschreiten einer (bislang nicht festgelegten) plausiblen Nichtunterlegenheitsgrenze kaum möglich erscheint.

Zusammenfassend kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass für Patientinnen, bei denen aufgrund des Ergebnisses des MammaPrint-Tests eine Chemotherapie

vermieden wird, ein Nutzen vorliegt. Um eine sichere Aussage treffen zu können sind die 10-Jahres-Daten erforderlich.

Keine Nutzen-Schadenabwägung möglich

Da eine Chemotherapie mit zum Teil gravierenden Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist eine Bewertung, ob vermiedene Todesfälle und Rezidive einen Nutzen darstellen nur unter Berücksichtigung des potentiellen Schadens einer Chemotherapie möglich. In diesem Sinn wurde für den Bericht die im vorangegangenen Abschnitt erläuterte Grenze für Todesfälle bzw. Rezidive festgelegt, ab der deren Vermeidung durch Chemotherapie den Schaden durch unerwünschte Ereignisse unter Chemotherapie nicht mehr aufwiegen würde. Die entsprechende Abwägung gilt für beide Fragestellungen, die sich durch die Studie MINDACT untersuchen lassen, also ob es ein Vorteil für die Patientinnen ist, entgegen der klinisch-pathologischen Einschätzung eine Chemotherapie zu erhalten oder eine Chemotherapie zu unterlassen. Es wurden in der Studie vorab keine Überlegenheitsgrenzen oder Nichtunterlegenheitsgrenzen festgelegt, was sinnvollerweise nur auf Basis von Annahmen zum Schadens einer Chemotherapie möglich ist. Die Festlegungen für den Bericht erfolgten in Ermangelung von Angaben in den Studien auf Grundlage eigener Schätzungen (siehe Abschnitt A10).

Werden in einer Studie neben Rezidiven auch unerwünschte Ereignisse dokumentiert, kann auf eine Nichtunterlegenheitsgrenze verzichtet werden, da dann idealerweise eine direkte Abwägung des Nutzen und Schadens einer Chemotherapie möglich wird. In der Studie MINDACT wurden zwar laut Studienprotokoll auch unerwünschte Ereignisse erhoben, allerdings wurden diese in der erst kürzlich publizierten Auswertung zur Studie nicht dargestellt [20]. So konnte eine Einschätzung zu der Frage des Unterlassens einer Chemotherapie im vorliegenden Bericht nur auf Basis eines Grenzwertes zu Rezidiven durchgeführt werden, der auf in Kapitel A10 dargestellten Annahmen zu unerwünschten Ereignissen (Hospitalisierungen) beruht. Es ist unverständlich und entspricht weder der Idee der in der Studie untersuchten Fragestellung noch den wissenschaftlichen Standards zum Bericht klinischer Studien [39], dass in der Publikation die bisher einmalige Möglichkeit der Studie MINDACT nicht genutzt wurde, die Zahl vermiedener Rezidive der Häufigkeit und dem Schweregrad unerwünschter Ereignisse unter einer Chemotherapie innerhalb der durch einen Biomarker identifizierten Subgruppen gegenüberzustellen. Eine derartige Gegenüberstellung wäre für die Auswertung der 10-Jahres-Ergebnisse sehr wertvoll.

A4.3.2 Berücksichtigung von Prognosestudien

Eingeschränkte Ergebnissicherheit

In Ermangelung aussagekräftiger Ergebnisse aus RCTs sollten für den vorliegenden Bericht zusätzlich Ergebnisse aus Prognosestudien berücksichtigt werden. Um aus einer Prognosestudie einen patientenrelevanten Nutzen ableiten zu können, bedarf es aber mehrerer Annahmen, die die Ergebnissicherheit einer Nutzensaussage stark einschränken (vergleiche Kapitel A10).

Verzicht auf mediane Nachbeobachtung von 10 Jahren

Zu den im Vorbericht eingeschlossenen 2 Prognosestudien von Gnant 2014 und SgROI 2013 kamen durch die Anpassung des Einschlusskriteriums der Nachbeobachtungsdauer (Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren, auch wenn nur ein Teil der Patientinnen (ggf. < 50 %) so lange unter Beobachtung stand, anstelle einer initial geforderten medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren; vergleiche Abschnitt A2.2), die in den Stellungnahmen zum Vorbericht gefordert wurde, im Abschlussbericht weitere 2 Studien hinzu (Fitzal 2015, Filipits 2011). Wesentliche Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien sind in Tabelle 17 und Tabelle 26 zusammengefasst.

Hohe Nichtberücksichtigungsanteile

Ein weiteres Thema, das im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht mehrfach angesprochen wurde, war die Tatsache, dass die Ergebnisse aller 4 Prognosestudien aufgrund der hohen Anteile von in der Analyse nicht berücksichtigten Tumorproben nicht dargestellt werden konnten (vergleiche Abschnitt A3.2.2.2). Bei Buus 2016 und SgROI 2013 wurden bei optimistischer Schätzung lediglich rund 60 % der Proben ausgewertet, bei Gnant waren es 48 %. In der Studie von Filipits 2011 wurden Daten aus den Studien ABCSG-6 und ABCSG-8 aggregiert. Getrennt für die Studien liegt der Anteil ausgewerteter Tumorproben für ABCSG-6 bei 55 % und für ABCSG-8 bei 48 %. Die Studie Fitzal 2015 verwendete als Basis offenbar dieselben Proben der ABCSG-8-Studie wie die Studie Filipits 2011. Der Anteil der berücksichtigten Proben an der gesamten Studienkohorte entspricht daher ebenfalls 48 %.

Die hier dargestellten Nichtberücksichtigungsanteile wurden unter der Annahme ermittelt, dass ein bestimmter Teil der Proben zufallsbedingt fehlte, was entsprechend die Zahl der zu berücksichtigenden Proben verringerte. Vergleicht man hingegen die ausgewerteten Proben mit den ursprünglich einzuschließenden Patientinnen der zugrunde liegenden RCTs und betrachtet den Nachbeobachtungszeitpunkt von 10 Jahren, werden die Anteile von Patientinnen mit unbekanntem Ergebnis noch wesentlich höher. Beispielsweise bleiben in den Auswertungen von Filipits 2011 und Fitzal 2015 von ursprünglich über 1000 Patientinnen bei der Auswertung nur noch etwa 100 unter Risiko übrig. Unklar ist auch, warum in der Auswertung derselben Studie von Gnant 2014 immerhin noch 668 Patientinnen unter Risiko berücksichtigt wurden.

Operationalisierung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben

Abgesehen von den hohen Nichtberücksichtigungsanteilen wurde in keiner der eingeschlossenen Prognosestudien die eigentlich relevante Operationalisierung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben, sondern lediglich das lokal- oder fernrezidivfreie Überleben berichtet. Auch dieser Punkt wurde im Rahmen der Anhörung adressiert (vergleiche dazu Abschnitt A4.4.5).

Festgelegter Grenzwert nicht erreicht

Ließe man bei der Bewertung der eingeschlossenen Prognosestudien alle in den vorangegangenen Abschnitten genannten methodischen Probleme außer Acht, ergäbe sich bei Betrachtung der Ergebnisse folgendes Bild (vergleiche Tabelle 26):

Fitzal 2015 hat offensichtlich keine Kaplan-Meier-Schätzer, sondern relative Häufigkeiten ohne Berücksichtigung der Zensierungen berichtet. Außerdem fehlen die Konfidenzintervalle, sodass die Bedingung, dass die Obergrenze des 95 %-KI die 5 % nicht überschreiten darf, nicht überprüfbar ist. Das Konfidenzintervall in Gnant 2014 könnte bei einseitiger Berechnung, wie sie im Berichtsplan festgelegt ist, unterhalb der Grenze von 5 % liegen. Da sich in Gnant 2014 keine Angaben finden, wie das Konfidenzintervall berechnet wurde, kann ein einseitiges Konfidenzintervall nur näherungsweise bestimmt werden. Unter der Annahme, dass es sich um eine Kaplan-Meier-Schätzung handelt, lässt sich aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der in Gnant 2014 zugrunde liegenden Standardabweichung nur eine Spanne angeben, in der sich die obere Konfidenzgrenze eines einseitigen Konfidenzintervalls bewegt. Diese Obergrenze eines einseitigen KIs (unter Verwendung der Formel von Kalbfleisch & Prentice) für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben bewegt sich vermutlich zwischen 4,9 % und 5,2 %.

Ohnehin hat keine der Prognosestudien den eigentlich interessierenden Endpunkt inkl. aller Rezidive, d. h. krankheitsfreies Überleben, ausgewertet. Rechnet man die fehlenden Lokalrezidive bzw. Fernrezidive (Fitzal 2015) hinzu, dürften die entsprechenden Anteile der Patientinnen mit Ereignis noch höher liegen. Insgesamt liegt aus keiner der eingeschlossenen Prognosestudien ein Ergebnis vor, das die 5 %-Grenze mit ausreichender Sicherheit unterschreiten würde.

Selbst bei Zugrundelegung unsicherer Annahmen, Ausweitung mehrerer Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und Unterschreitung mehrerer methodischer Mindestanforderungen ließe sich daher für keinen Biomarker ein Nutzen anhand der Daten aus den eingeschlossenen Prognosestudien ableiten.

Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien

Studie	Biomarker: Grenzwert Studie	Testnegative		Endpunkt	Testnegative		Testpositive	
		n _{neg} / N	Relative Häufigkeit testnegatives Ergebnis (%)		n _{E,neg} / n _{neg}	Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]	n _{E,pos} / (N-n _{neg})	Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]
Buus 2016	EP low/high: 5 Trans ATAC	386 / 928	41,6^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 386	KMS:7,3 [5,1; 10,6]	k. A. / 542	20,8 [17,4; 24,7]
	Oncotype DX low/non-low: ≥ 18 Trans ATAC	573 / 928	61,7^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 573	KMS:10,1 [7,7; 13,1]	k. A. / 355	23,5 [19,2; 28,5]
Fitzal 2015	EP low/high: 5 ABCSG-8	641 / 1324	48,4^a	Lokalrezidive nach 10 Jahren	9 / 641	1,4 ^b [k. A.]	26 / 683	3,8 ^b [k. A.]
Filipits 2011	EP low/high: 5 ABCSG-6	191 / 378	50,5^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 191	KMS: 8 [3; 13]	k. A. / 187	KMS: 22 [15; 29]
	EP low/high: 5 ABCSG-8	641 / 1324	48,4^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 641	KMS: 6 [2; 9]	k. A. / 683	KMS: 15 [11; 20]
Gnant 2014	PAM50 ^c N0: ≤ 40 N1: ≤ 15 ABCSG-8	489 / 1397	35,0^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	15 / 489	3,4 [2,1; 5,6] ^d	113 / 908	mittel: 8,9 [6,4; 12,2] ^b hoch: 20,1 [16,4; 24,4] ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien(Fortsetzung)

Studie	Biomarker: Grenzwert Studie	Testnegative		Endpunkt	Testnegative		Testpositive	
		n _{neg} / N	Relative Häufigkeit testnegatives Ergebnis (%)		n _{E,neg} / n _{neg}	Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]	n _{E,pos} / (N-n _{neg})	Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]
Sgroi 2013	BCI-C ^c : < 5 TransATAC	361 / 597	60,5^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 361	5,5 ^b [k. A.] 6,8 [4,4; 10,0] ^{b, e}	k. A. / 236	mittel: 17,3 [12,0; 24,7] ^{b, e} hoch: 22,2 [15,3; 31,5] ^{b, e}
	BCI-L ^c : < 5,0825 TransATAC	367 / 597	61,5^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 367	3,9 ^b [k. A.] 4,8 [3,0; 7,6] ^{b, e}	k. A. / 230	mittel: 18,3 [12,7; 25,8] ^{b, e} hoch: 29,0 [21,1; 39,1] ^{b, e}
	Oncotype DX low/ intermediate/ high: ≥ 18, ≥ 31 Trans ATAC	378 / 597	63,3^a	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 378	6,5 [4,3; 9,7]	k. A. / 219	mittel: 15,8 [k. A.; k. A.] hoch: 27,1 [18,9; 37,8]

a: eigene Berechnung
b: keine Angabe zum verwendeten Schätzverfahren
c: Einteilung anhand des Risikoscores in „niedrig“, „mittel“ oder „hoch“. Der hier genannte Grenzwert bezieht sich jeweils auf die Gruppe mit niedrigem Risiko.
d: Keine Angaben zum verwendeten Verfahren für die Berechnung des zweiseitigen KI. Eine Berechnung des einseitigen 95 %-KI ist daher nur näherungsweise möglich. Unter der Annahme, dass es sich um eine Kaplan-Meier-Schätzung handelt, ergibt sich als Obergrenze eines einseitigen KIs (unter Verwendung der Formel von Kalbfleisch & Prentice) ein Wert zwischen 4,9 % und 5,2 %.
e: Auswertung inklusive 10 % HER2/neu-positiver Patientinnen
BCI-CEP: Breast-Cancer-Index-cubic-model; BCI-L: Breast-Cancer-Index-linear model; EP: EndoPredict; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KMS: Kaplan-Meier-Schätzung, N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; N0: ohne befallene Lymphknoten; N1: 1 bis 3 befallene Lymphknoten; n_{E,neg}: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; n_{E,pos}: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg}: Anzahl testnegativer Patientinnen; PAM50: Prosigna; RCT: randomisierte kontrollierte Studie
Fett: 15 %- Kriterium erfüllt

A4.3.3 Ergebnisse aus laufenden Studien

Während der Erstellung des vorliegenden Berichts wurden dem IQWiG von mehreren Herstellern und Studienautoren Ergebnisse laufender RCTs angekündigt. Die laufenden Studien waren auch Thema in einigen Stellungnahmen. Es erschien sehr wahrscheinlich, dass noch im Jahr 2016 Ergebnisse dieser Studien vorliegen würden, welche das Ergebnis des vorliegenden Berichts relevant verändern könnten. Daher wurde auf Wunsch des G-BA die Fertigstellung des Abschlussberichts verschoben, um auch angekündigte Daten dieser laufenden Studien in der Bewertung zu berücksichtigen. Nach den vorliegenden Informationen können aber die Studien MINDACT und TAILORx zunächst nur 5-Jahres-Auswertungen präsentieren. Gleiches gilt für die Studie PlanB, bei der ohnehin lediglich eine Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren vorgesehen ist. Aus allen 3 Studien wurden bereits Ergebnisse publiziert.

Bei der Studie MINDACT wurden 5-Jahres-Daten zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht, die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

Aus der TAILORx-Studie wurden bisher ausschließlich Ergebnisse zur nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert [32], also rein prognostische Daten. Die 5-Jahres-Rezidivrate der nur endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.

Auch bei den aus der Studie PlanB berichteten Daten zur Fragestellung handelt es sich um ausschließlich prognostische Auswertungen der nur endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12. Bisher liegt eine Publikation aber nur zu den 3-Jahresdaten vor, die keine Abschätzung über den interessierenden 10-Jahreszeitraum erlauben [34].

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 10 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut,

angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert worden waren (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan D14-01 [86]). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurde folgender Aspekt angesprochen, der bereits in Abschnitt A4.3 adressiert wurde:

- Ergebnisse aus laufenden Studien

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.8 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 und A2.2 dargestellt.

A4.4.1 Grenzwert für die Vollständigkeit der Daten

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die vom IQWiG festgelegte Grenze für einen Nichtberücksichtigungsanteil der ursprünglich einzuschließenden Studienteilnehmer von 70 % nicht nachvollziehbar sei. Mehrere Stellungnehmende wiesen darüber hinaus auch darauf hin, dass die Arbeit von Simon et al. [35] in diesem Zusammenhang im Bericht nicht vollständig zitiert worden wäre.

Es wurde gefordert, statt eines festgelegten Grenzwerts jeweils zu überprüfen, ob die in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen repräsentativ für die ursprüngliche Stichprobe seien. In einer Stellungnahme wurde darüber hinaus eine Repräsentativität der ausgewerteten Tumorproben für die Grundgesamtheit gefordert.

Zunächst ist dazu festzuhalten, dass die Nichtberücksichtigung von Ergebnissen, die auf weniger als 70 % der ursprünglich einzuschließenden Patienten beruhen, allgemeiner methodischer Standard im IQWiG ist. Wie bereits im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht erläutert, sollte das Ziel einer jeden klinischen Studie sein, Auswertungen zu möglichst allen eingeschlossenen Patienten zu liefern. Unterhalb der Grenze von 70 % verbleibender Patienten sind 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 bzw. dies nahezu unmöglich zu überprüfen ist. Diese Grenze ist vergleichsweise liberal. In der methodischen Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [50].

Im Falle der Arbeiten von Paik 2006, Gnant 2014 und SgROI 2013 wurden mehrere Autorenanfragen gestellt und detaillierte Analysen zu den jeweiligen Gründen für die Nichtberücksichtigung durchgeführt und in den entsprechenden Abschnitten des vorliegenden Berichts dokumentiert. In 5 der 6 eingeschlossenen Studien liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei mindestens 40 %, bei 3 dieser 5 Studien sogar über 50 %, trotz günstiger Annahmen für die Verwertbarkeit der Daten hinsichtlich der Gründe für fehlende Werte (vgl. dazu Abschnitte A3.2.2.1 und A3.2.2.2).

Die Arbeit von Simon [35] wurde im IQWiG-Bericht in diesem Zusammenhang lediglich zitiert, um zu belegen, dass auch andere Fachleute ähnliche Grenzwerte vorschlagen. Wir stimmen im Übrigen mit den Vorschlägen von Simon et al. überein, dass in bestimmten Fällen auch höhere Nichtberücksichtigungsanteile akzeptiert werden können. Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [51]. Im Falle der prospektiv-retrospektiven Studien werden beispielsweise Ausnahmen gemacht, wenn im Rahmen der ursprünglichen RCT in einigen Zentren keine Tumorproben konserviert wurden. Entsprechende Gründe fanden sich aber, wie bereits oben ausgeführt, in den 4 eingeschlossenen Prognosestudien für die Mehrzahl der Patientinnen nicht.

In einer weiteren Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass in RCTs weniger die Verluste insgesamt als vielmehr die differentiellen Verluste in Interventions- und Kontrollarm der RCT entscheidend für das Verzerrungspotenzial wären. Ein Grenzwert, bis zu dem die Verluste noch zu akzeptieren wären, wurde jedoch weder in den Stellungnahmen noch in der Erörterung genannt.

Wir stimmen der Feststellung zu, dass im Rahmen von vergleichenden Interventionsstudien insbesondere die differentiellen Nichtberücksichtigungsanteile in Interventions- und Kontrollarm Ursache für systematische Verzerrungen sein können. Wir sind jedoch der Auffassung, dass es keine verlässliche Methode gibt, um auszuschließen, dass bei vorhandenen Nichtberücksichtigungen in größerem Ausmaß keine systematische Selektion vorliegt. Ein Vergleich der Baselinecharakteristika kann allenfalls das Vorliegen eines nicht zufälligen Selektionsmechanismus bestätigen; mit Sicherheit ausschließen kann ihn eine derartige Analyse jedoch nicht.

In der prospektiv-retrospektiven Studie von Paik 2006 wurde eine Analyse lediglich für 5 Baseline-Charakteristika berichtet. Auf eine Autorenanfrage zu dieser Frage erhielt das IQWiG die folgende Antwort:

„As might be expected, there are some differences between the patients who were in the Genomic Health study and those who weren't (see attached Table A1 online appendix in Paik et al JCO 2006). However, there is no evidence to indicate that any selection biases differed between the two randomized treatment arms.“

Die zitierte Analyse basiert lediglich auf 5 Baselinecharakteristika. Bezüglich vieler anderer relevanter Charakteristika (z. B. Anzahl der befallenen Lymphknoten, Ki67-Status etc.) liegt eine solche Analyse nicht vor. Relevante Unterschiede sind daher nicht mit ausreichender Sicherheit auszuschließen.

Aus den genannten Gründen erscheint es daher in diesem Fall nicht angebracht, von der üblichen Methodik abzurücken. Die Ergebnisse der Arbeit von Paik 2006 werden daher weiterhin als nicht aussagekräftig bewertet und können nicht berücksichtigt werden.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

A4.4.2 Dauer der Nachbeobachtung in Prognosestudien

Eine mediane Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren, wie sie im Vorbericht für Prognosestudien gefordert wird, halten mehrere Stellungnehmende nicht für notwendig. Die mittlere Nachbeobachtungszeit sei nach Auffassung dieser Stellungnehmenden für eine Kaplan-Meier-Analyse ohne Relevanz. Es sei geradezu ein Charakteristikum dieser Methode, dass sie zuverlässige Aussagen für Zeitintervalle deutlich jenseits der mittleren Nachbeobachtungszeit zulasse, sofern für diese Zeitintervalle noch Datenpunkte in ausreichender Anzahl vorlägen.

Eine mediane Nachbeobachtung von 10 Jahren bedeutet, dass nach 10 Jahren nur noch 50 % aller ursprünglich eingeschlossenen Patienten unter Risiko stehen. Diese Grenze ist im Vorbericht nicht wegen methodischer Unzulänglichkeiten der Kaplan-Meier-Analysen festgelegt worden. Vielmehr war der Hintergrund die Sicherstellung einer ausreichenden Repräsentativität der ausgewerteten Tumorproben für das ursprünglich einzuschließende Kollektiv (Vermeidung eines Selektionsbias). Wie bereits oben erwähnt, wäre im Idealfall eine Auswertung aller eingeschlossenen Patienten wünschenswert. Vor diesem Hintergrund erschienen 50 % vergleichsweise liberal. Da jedoch in Studien mit längeren Rekrutierungszeiten gewisse Teile der Stichprobe zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht die 10 Jahre Nachbeobachtung erreicht haben können und dies mit großer Wahrscheinlichkeit keine systematischen Verzerrungen hervorruft, wurde im Rahmen des Abschlussberichts dieses Einschlusskriterium abgeändert.

Daher werden in den Abschlussbericht alle Studien eingeschlossen, in denen Auswertungen über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren vorliegen, auch wenn nur ein Teil der Patientinnen (ggf. < 50 %) so lange unter Beobachtung stand.

In einer Stellungnahme wurde die Ansicht vertreten, dass eine Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren ausreiche, da die Chemotherapie primär in dieser Zeit wirke und danach keinen Einfluss auf die Rezidivraten mehr hätte. Hierzu wird die Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative (EBCTCG) zitiert [3].

In dieser Meta-Analyse wird dieser Zusammenhang jedoch ausdrücklich nicht gesehen:

„The effects of these adjuvant treatments on breast cancer mortality are generally remarkably persistent, with some gain during years 0–4 and then additional gains during years 5–9 and 10–14. Indeed, for each of the main comparisons studied (polychemotherapy vs no chemotherapy, one type of chemotherapy vs another, 5 years of tamoxifen vs no tamoxifen) there is no significant trend between years 0–4, 5–9, and 10–14 in the ratio (treatment vs control) of the annual death rates from breast cancer (figures 4, 6, and 9).“ [3]

Außerdem legten insbesondere die DGGG und die DGS in ihren Stellungnahmen und in der Erörterung großen Wert auf eine ausreichende Nachbeobachtung gerade bei hormonrezeptorpositiven Tumoren, um der vergleichsweise häufigen Spätmetastasierung Rechnung zu tragen. Von diesen Stellungnehmenden wurde auf explizite Nachfrage in der Erörterung die Richtigkeit und Notwendigkeit der 10 Jahre Nachbeobachtung noch einmal bestätigt.

Bezüglich der grundsätzlichen Nachbeobachtungsdauer von 10 Jahren ergibt sich für den Bericht daher keine Änderung.

A4.4.3 Dauer der Nachbeobachtung in randomisiert-kontrollierten Studien

Von mehreren Stellungnehmenden wurde darauf hingewiesen, dass die Mindestdauer der Nachbeobachtung für RCTs mit einem Jahr viel zu kurz sei. Dies sei im Sinne der Sicherheit der Patientinnen nicht akzeptabel.

Bezüglich der Endpunkte Rezidive oder Todesfälle stimmen wir mit den Stellungnehmenden überein. Um eine verlässliche Aussage zum Nutzen oder Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Therapieentscheidung treffen zu können, bedarf es ähnlich langer Nachbeobachtungsdauern wie in den Prognosestudien. Schließlich ist es das primäre Ziel der biomarkerbasierten Strategien, einem erheblichen Teil der Patientinnen eine Chemotherapie zu ersparen, ohne dabei relevante Erhöhungen der Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiken in Kauf nehmen zu müssen. Um letztere Endpunkte valide erfassen zu können, bedarf es – insbesondere unter Sicherheitsaspekten – einer Nachbeobachtung von mindestens 10 Jahren.

Vor dem Hintergrund, dass aktuell keine Evidenz mit dieser Beobachtungszeit verfügbar ist, werden 5-Jahres-Zwischenauswertungen laufender RCTs ergänzend dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

Diese Vorgehensweise wurde in Abschnitt A2.2 im Methodenteil des Abschlussberichts entsprechend präzisiert.

A4.4.4 Grenzwert für das Rezidivrisiko in 10 Jahren

In mehreren Stellungnahmen wird der Grenzwert für ein Rezidivrisiko, der erforderlich ist, um aus einer prognostischen Aussage einen Nutzen abzuleiten, infrage gestellt. Im Vorbericht wurde er auf 5 % festgelegt. Die Stellungnehmenden führen dagegen einen publizierten internationalen Standard an, der bei 10 % liege. Niedrigere Grenzwerte würden zu einer

Zunahme der Chemotherapien und damit nach Aussage in einer Stellungnahme zu Übertherapie führen. Im Rahmen der Erörterung wurde außerdem die hohe durch die Chemotherapie bedingte Mortalität genannt, die für einen höheren Grenzwert sprechen würde.

Die Lektüre aller im Rahmen der beiden Stellungnahmeverfahren und Erörterungen angegebenen Referenzen zum internationalen Konsens [82,87,88] lieferte ein heterogenes Bild.

Harbeck et al. [82] bezeichnen mit Verweis auf die MINDACT-Studie [88] die 10 %-Grenze (für Rezidive in 10 Jahren) als internationalen Konsens. Die aktuelle Publikation zur ASCO-Leitlinie leitet ebenfalls einen Grenzwert von 10 % her [83]. Bei einem Ausgangsrisiko von 10 Prozent würde nämlich die Chemotherapie das Risiko um 3 Prozentpunkte reduzieren, ein Wert, der etwa von ihren schweren Nebenwirkungen aufgewogen würde. Im Gegensatz dazu finden sich in der angeführten Literatur auch Hinweise darauf, dass für einen relevanten Teil der Patientinnen bereits eine Senkung des Risikos (für ein Rezidiv in 10 Jahren) um einen Prozentpunkt bedeutsam wäre.

„As described herein for the validation study, the TRANSBIG consortium consensus was to consider as the low clinical risk group those patients with a 10-year breast cancer survival probability of at least 88% if their tumors were ER-positive and at least 92% if they were not, to account for the estimated absolute benefit of adjuvant endocrine therapy. This definition is also controversial, particularly considering that for many patients, gains of as little as 1% are meaningful, and hence a risk of relapse of 8% may also be considered too high.“ [88]

Nach der dem vorliegenden Bericht zugrunde liegenden Ableitung (vgl. Abschnitt A10) reduziert sich in der Gruppe der Frauen mit 5 % Rezidivrisiko in 10 Jahren die Anzahl an Todesfällen durch die Chemotherapie um etwa 6,5 von 1000 (= 0,65 %). Dies erscheint ausreichend hoch, um etwa 99 zusätzliche Hospitalisierungen (oder 20-30 schwere Nebenwirkungen [83]) aufzuwiegen.

In einigen Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass in der Ableitung den Nebenwirkungen der Chemotherapie nicht ausreichend Rechnung getragen worden sei. Für die Schaden-Nutzen-Betrachtung einer Chemotherapie seien ihre irreversiblen Nebenwirkungen ganz wesentlich. Dabei seien neben akuten Todesfällen vor allem durch Infektionen und Sepsis Schädigungen der sensorischen Nerven der Patientinnen zu nennen; weiterhin Kardiomyopathien, nicht selten mit Todesfolge, und Sekundärtumore, primär des hämatopoetischen Systems und der Reproduktionsorgane.

Hierzu bleibt festzuhalten, dass die Datenlage zu den Nebenwirkungen der verschiedenen Chemotherapieregime und –generationen unzureichend dokumentiert ist. Außerdem machen die Stellungnehmenden keinen konkreten Vorschlag, wie die zu berücksichtigenden Nebenwirkungen in dem Modell berücksichtigt werden sollten.

Zusammenfassend wird eine Anhebung dieses Grenzwertes auf über 5 % aufgrund der Unsicherheiten der Annahmen dieser Ableitung, der gravierenden möglichen Konsequenzen für die Patientinnen (zum Beispiel Vorenthalten einer potenziell nützlichen Chemotherapie) und der durchaus heterogenen Darstellung in der Literatur als nicht sinnvoll erachtet. Abgesehen von den Limitationen der Ableitung im IQWiG-Vorbericht hat die Festlegung des Grenzwerts weder im Vorbericht noch im Abschlussbericht einen Einfluss auf das Fazit. Da keine eingeschlossene Prognosestudie auswertbare Ergebnisse liefert, ist ein Grenzwert im Rahmen dieses Berichts nicht fazitrelevant.

Insgesamt ergibt sich keine Änderung für die Berichtsmethodik.

A4.4.5 Operationalisierung des Endpunkts Rezidiv

Im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht wurde des Weiteren diskutiert, welche Operationalisierung des Endpunkts Rezidiv für die vorliegende Fragestellung relevant sei. Einige Stellungnehmende waren der Auffassung, dass im Rahmen klinischer Entscheidungen lediglich die Prognose von Fernmetastasen entscheidend sei. In einer Stellungnahme wurde auf die Empfehlungen der STEEP (standardized definitions for efficacy end points) hingewiesen [89]. Die Stellungnehmenden sind der Auffassung, dass das Vorgehen des IQWiG im Gegensatz zu den etablierten, standardisierten Definitionen für Wirksamkeitsendpunkte in adjuvanten Brustkrebsstudien stünde.

Im vorliegenden Bericht sollen die Effekte einer biomarkergesteuerten Therapie auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Gemäß Methodik des Berichts stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Dies gilt nicht nur für Fernrezidive, sondern für jegliches Rezidiv, das als behandlungsbedürftig eingestuft wird. Aus Patientinnensicht ist dazu auch ein Primärkarzinom der kontralateralen Brust zu zählen. Die Methodik der Nutzenbewertung kann in diesem Punkt berechtigterweise von der klinischen Definition von Studienendpunkten gemäß STEEP-Empfehlungen abweichen, denn Patientinnen könnten beispielsweise auch durch die Vermeidung eines kontralateralen Mammakarzinoms von einer Chemotherapie profitieren. Aus diesem Grund wurde als Endpunkt hinsichtlich Morbidität grundsätzlich das krankheitsfreie Überleben definiert, also die Freiheit von jeglichen patientenrelevanten Diagnosen.

Für die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben ergibt sich daher keine Notwendigkeit einer Änderung der Berichtsmethodik. Auswertungen, die sich ausschließlich auf Fern- oder Lokalrezidive beschränken, wurden ergänzend betrachtet.

A4.4.6 Fragestellung des Berichts

In Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die GEICAM9906-EndoPredict-Studie [18] im Rahmen des Vorberichts falsch interpretiert worden wäre. Die prädiktive Aussage bezöge sich auf den Vergleich zweier Chemotherapieregime (FEC versus FEC+P). Die für die Fragestellung des Vorberichts relevante prognostische Aussagekraft der Testergebnisse sei

im Vorbericht nicht berücksichtigt worden. Zudem habe das IQWiG hier eine falsche Indikation für den Biomarkertest untersucht.

Wie in den Stellungnahmen richtig festgestellt, vergleicht die Studie Martin 2014 2 unterschiedliche Chemotherapiearme. Damit liefert diese Studie jedoch keine Ergebnisse zur primären Indikation des Tests, wie sie die Stellungnehmenden interpretieren. Dafür wäre ein Studienarm mit rein endokriner Therapie erforderlich gewesen.

Die Fragestellung des Berichts beinhaltet auch die Untersuchung des Nutzens von Biomarkern zur Entscheidung zwischen verschiedenen Chemotherapien. Zum besseren Verständnis wurde bereits im Vorbericht ein entsprechender Hinweis in Abschnitt A2.1.1.2 des Berichts ergänzt. Insofern ist die Studie Martin 2014 korrekt und in der einzig für die vorliegende Fragestellung sinnvollen Form ausgewertet worden.

Es ergibt sich kein methodischer Änderungsbedarf für den Bericht.

A4.4.7 Vergleich unterschiedlicher biomarkerbasierter Strategien

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der Bewertungsauftrag den Nutzen der biomarkerbasierten Strategien im Vergleich zu „anderen Methoden zur Entscheidungsfindung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie, insbesondere unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes und im Hinblick auf Verfahren ohne Einbeziehung von Biomarkern“ umfasse.

Zu dieser Fragestellung seien die Studien im Interaktionsdesign grundsätzlich nicht geeignet. Hier könne der Nutzen nämlich nur unter der Annahme abgeleitet werden, dass ohne den Einsatz des Biomarkers alle Frauen eine Chemotherapie erhalten würden. Dies entspreche jedoch nicht der aktuellen Versorgungsrealität in der zugrunde liegenden Patientengruppe. Um den Vergleich mit der aktuellen Versorgung besser zu erfassen, werden 2 unterschiedliche Studiendesigns vorgeschlagen: erstens RCTs im sogenannten Strategiedesign und zweitens Erfassung der Managementänderungen nach Verwendung des Tests im Vergleich zu bisherigen Entscheidungsstrategien ohne Biomarker.

Es ist richtig, dass mit den gefundenen Studien (Interaktionsdesign) in der Regel eine Aussage zum Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidungsstrategien im Vergleich zu der bisherigen Entscheidungsfindung nur unter Zuhilfenahme bestimmter Annahmen beziehungsweise indirekter Vergleiche getroffen werden kann. Wir stimmen der Einschätzung in den Stellungnahmen zu, dass für diese Frage RCTs im sogenannten Strategiedesign regelhaft erforderlich sind bzw. eine hohe Aussagekraft für den Vergleich entsprechender Strategien besitzen. Wenn jedoch – wie im vorliegenden Fall – für die Versorgung keine eindeutigen Empfehlungen existieren, können auch Ergebnisse aus Interaktionsstudien eine Aussage „im Vergleich zur bisherigen Entscheidungsstrategie“ ableiten lassen – selbst ohne davon ausgehen zu müssen, dass derzeit alle Frauen eine Chemotherapie erhalten.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die laufende OPTIMA-Studie hingewiesen, die nicht nur den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegenüber der Entscheidung ohne Biomarker untersucht, sondern zusätzlich auch verschiedene Biomarker miteinander vergleichen soll [90].

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für die Methodik des Abschlussberichts.

A4.4.8 Studien mit Einschlussforderung

In mehreren Stellungnahmen wurden Studien benannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht hätten eingeschlossen werden sollen.

Alle genannten Studien wurden detailliert untersucht und hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung findet sich in Tabelle 27. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass zusätzlich zu den 4 bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Studien nach Änderung der Nachbeobachtungsdauer als Einschlusskriterium eine weitere in den Stellungnahmen genannte Studie die Einschlusskriterien des Berichts erfüllt (Filipits 2011) [24]. (Eine weitere relevante Studie – Fitzal 2015 – wurde zusätzlich in der Nachrecherche identifiziert.)

Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Genomic Health Deutschland GmbH	TAILORx (Sparano 2015) [32]	Oncotype	E4b	nur 5 Jahre Nachbeobachtung
	transATAC (Dowsett 2010) [75]	Oncotype	E4b	nur 9 Jahre Nachbeobachtung
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) & Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	GEICAM-9906 (Martin 2014) [18]	EndoPredict	Einschluss (Interventionsstudie)	Als Prognosestudie ungeeignet, da in beiden Armen eine Chemotherapie verabreicht wurde
NanoString Technologies GmbH	ABCSG-8, TransATAC (Gnant 2015) [91]	PAM50	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	TransATAC (Dowset 2013) [84];	PAM50	E4b	kein präspezifizierter Grenzwert des Scores
	TransATAC / ABCSG-8 (Sestak 2015) [92]	PAM50	E4b	Beobachtung beginnt erst nach 5 Jahren, Patientinnen mit Rezidiv nach 0 bis 5 Jahren wurden ausgeschlossen.
	DBCg-Kohorte (Ejlertsen 2015) [93]	Prosigna	E6a	nur Abstract, keine Vollpublikation
	DBCg-Kohorte (Länkholtm 2015) [94]	Prosigna	E6a	nur Abstract, keine Vollpublikation.
	DBCg-Kohorte (Länkholtm 2015) [95]	Prosigna	E6a	nur Abstract, keine Vollpublikation
	CALGB 9741 (Ligibel 2015) [96]	PAM50	E2a	PAM50 wurde lediglich zur Ermittlung der bekannten intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms eingesetzt (siehe Kapitel 1).
	NCIC.CTG MA.5 (Cheang 2012) [97]	PAM50	E2a	PAM50 wurde lediglich zur Ermittlung der bekannten intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms eingesetzt (siehe Kapitel 1).
	NCIC CTG MA.21 (Liu 2015) [98]	PAM50	E1a	Anteil nicht relevanter Patientinnen mit > 3 befallenen Lymphknoten in der Auswertung > 20 %

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen (Fortsetzung)

Stellungnehmende Organisation	Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Sividon Diagnostics GmbH	GEICAM-9906 (Martin 2014) [18]	EndoPredict	Einschluss (Interventionsstudie)	als Prognosestudie ungeeignet, da in beiden Armen eine Chemotherapie verabreicht wurde
	ABCSG6+8 (Filipits 2011) [24]	EndoPredict	Einschluss (Prognosestudie)	Studie ist im Abschlussbericht eingeschlossen. Sie wurde im Vorbericht aufgrund einer medianen Beobachtungszeit von unter 10 Jahren ausgeschlossen.
	ABCSG6+8 (Dubsky 2013a) [99]	EndoPredict	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG6+8 (Dubsky 2013b) [100]	EndoPredict	E3b	Endpunkte betrachten jeweils nicht den gesamten 10-Jahreszeitraum. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	Subgruppenanalysen des Herstellers	EndoPredict	nicht geprüft	Der Hersteller hat schriftlich darum gebeten, die Daten nicht zu verwenden, da diese noch nicht publiziert seien.
	TransATAC (Dowset 2015) [101]	EndoPredict	E5b	Konferenz-Vortrag, keine Vollpublikation
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. & Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.	NSABP-B14 (Paik 2004) [102]	Oncotype	E1b	Die Hälfte der Patientinnen in NSABP-B14 erhielt keine Hormonbehandlung; Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt.
	SWOG 8814 (Albain 2010) [67]	Oncotype	E1a und E1b	Studie konnten nicht eingeschlossen werden, weil vom Hersteller auf Anfrage die notwendige Analyse – beschränkt auf die relevante Teilpopulation der Studie – nicht vorgelegt wurde
	TransATAC (Dowsett 2010)[75]	Oncotype	E4b	nur 9 Jahre Nachbeobachtung
	TransATAC (Cuzick 2011) [76]	Oncotype	E4b	kein präspezifizierter Grenzwert des Scores
	TransATAC (Dowsett 2013) [84]	PAM50	E4b	kein präspezifizierter Grenzwert des Scores
	TransATAC (Dowsett 2015) [101]	EndoPredict	E5b	Konferenz-Vortrag, keine Vollpublikation
	ABCSG-6+8 (Filipits 2011) [24]	EndoPredict	Einschluss (Prognosestudie)	Studie ist im Abschlussbericht eingeschlossen. Sie wurde im Vorbericht aufgrund einer medianen Beobachtungszeit von unter 10 Jahren ausgeschlossen.

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen (Fortsetzung)

Stellungnehmende Organisation	Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. & Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. (Fortsetzung)	ABCSG-6 (Dubsky 2013a) [99]	EndoPredict	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG-6 (Dubsky 2013b) [100]	EndoPredict	E3b	Endpunkte betrachten jeweils nicht den gesamten 10-Jahreszeitraum. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG-6+8 (Filipits 2011) [24]	EndoPredict	Einschluss (Prognosestudie)	Studie ist im Abschlussbericht eingeschlossen. Sie wurde im Vorbericht aufgrund einer medianen Beobachtungszeit von unter 10 Jahren ausgeschlossen.
	ABCSG-8 (Dubsky 2013a) [99]	EndoPredict	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG-8 (Dubsky 2013b) [100]	EndoPredict	E3b	Endpunkte betrachten jeweils nicht den gesamten 10-Jahreszeitraum. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	Geicam 9906 (Martin 2014) [18]	PAM50	Einschluss (Interventionsstudie)	als Prognosestudie ungeeignet, da in beiden Armen eine Chemotherapie verabreicht wurde
	Geicam9906 (Martin 2013)[103]	PAM50	E6a	Poster, keine Vollpublikation
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)	NSABP B14 NSABP B20 Tang 2011 [104]	Oncotype	E1a	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	SWOG 8814 Albain 2010 [67]	Oncotype	E1a und E1b	Studie konnten nicht eingeschlossen werden, weil vom Hersteller die notwendige Analyse – beschränkt auf die relevante Teilpopulation der Studie – nicht vorgelegt wurde.
	NSABP B14 Paik 2004 [102]	Oncotype	E1b	Die Hälfte der Patientinnen in NSABP-B14 erhielt keine Hormonbehandlung; Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt.
	NSABP B20 Paik 2006 [16]	Oncotype	Einschluss (Interventionsstudie)	Ergebnisse konnten nicht dargestellt werden, weil der Nichtberücksichtigungsanteil zu hoch war.

A5 Literatur

1. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. 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.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
4. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
6. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
8. Wolters R, Wöckel A, Wischnewsky M, Kreienberg R. Auswirkungen leitlinienkonformer Therapie auf das Überleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2011; 105(6): 468-475.
9. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
10. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
11. Arndt T, Rothhämel S. Detektion von mRNA und Protein in situ. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 327-350.

12. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.
13. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). *Breast cancer research protocols*. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).
14. Kneitz S. Genexpressionsanalyse mit Microarrays. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 531-555.
15. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours: perspectives from clinical trials and clinical practice. *Eur J Cancer* 2014; 50(13): 2298-2302.
16. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.
17. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(22): 1673-1682.
18. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38.
19. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(11): 805-814.
20. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717-729.
21. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(11): djw149.
22. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-2139.

23. SgROI DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067-1076.
24. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 6012-6020.
25. Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, Kubista E, Gnant M, Menzel C et al. Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 984-990.
26. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(7): 722-728.
27. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484): 455-462.
28. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1405-1410.
29. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1298-1305.
30. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339-345.
31. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
32. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.

33. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425>.
34. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2341-2349.
35. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(21): 1446-1452.
36. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
37. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4027-4034.
38. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
40. Azim HA Jr, De Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 1939-1947.
41. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
42. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 118-145.
43. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
44. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
46. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
47. Hayden JA, Van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158(4): 280-286.
48. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
49. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
50. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
51. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
52. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
53. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
54. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
55. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Genetic testing or clinical assessment in determining the need for chemotherapy in women with breast cancer that involves no more than 3 lymph nodes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433589>.
56. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. MINDACT (microarray in node-negative and 1 to 3 positive lymph node disease may avoid chemotherapy): a prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31.

57. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. TAILORx tissue bank: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050750>.
58. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. Program for the Assessment of Clinical Cancer Tests (PACCT-1): trial assigning individualized options for treatment; the TAILORx trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003810-32.
59. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
60. Geicam. A phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-Negative breast cancer with Recurrence Score (RS) of 25 or less [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000174-37>.
61. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
62. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
63. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E>.
64. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052>.

65. NSABP Foundation. A clinical trial comparing the combination of TC Plus bevacizumab to TC alone and to TAC for women with node-positive or high-risk node-negative, HER2-negative breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2014 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00887536>.
66. Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.
67. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65.
68. Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination decision summary [online]. [Zugriff: 28.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.
69. Nanostring Technologies. Prediction of late distant recurrence for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone using ABCSG-8 data: clinical study report [unveröffentlicht].
70. Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST); clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
71. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Kraemer S et al. Prospective WSG phase III PlanB trial: clinical outcome at 5 year follow up and impact of 21 gene recurrence score result, central/local-pathological review of grade, ER, PR and Ki67 in HR+/HER2- high risk node-negative and -positive breast cancer [online]. In: 10th European Breast Cancer Conference; 09.-11.03.2016; Amsterdam, Niederlande. [Zugriff: 02.09.2016]. URL: <https://www.ecco-org.eu/Events/EBCC10/Abstract-search?abstractid=25372>.
72. Women's Health Study Group. Studien: ADAPT [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1557&CID=4>.
73. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. *Trials* 2013; 14: 261.
74. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013; 25(2): 109-116.

75. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829-1834.
76. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4273-4278.
77. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1059-1065.
78. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt; 2008.
79. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.
80. Belgian Health Care Knowledge Centre. Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a rapid assessment [online]. 13.01.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. (KCE Reports; Band 237). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_237_Gene%20expression%20profiling_Report.pdf.
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D13-02 [online]. 21.03.2014 [Zugriff: 07.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.
82. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
83. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 08.02.2016 [Epub ahead of print].

84. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2783-2790.
85. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, Jannink I, Van de Velde CJ, Liefers GJ et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(8): 1005-1018.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag D14-01 [online]. 15.07.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_DWA-Berichtsplan_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.
87. Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J et al. The EndoPredict gene-expression assay in clinical practice: performance and impact on clinical decisions. *PLoS One* 2013; 8(6): e68252.
88. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 729-735.
89. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 2127-2132.
90. Bartlett JMS, Stein RC, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell AF et al. Comparison of multiparameter tests in the UK OPTIMA-Prelim trial. *Cancer Res* 2014; 75(9 Suppl): P4-11-07.
91. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1685-1691.
92. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 916-922.
93. Ejlersen B, Jensen MB, Eriksen JO, Kiboll T, Bruun Rasmussen B, Knoop AS et al. Validation of prediction of distant recurrence (DR) by Prosigna (PAM50) in subgroups of a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of node-positive (N1), hormone receptor positive (HR+), postmenopausal early breast cancer (EBC) patients allocated 5yr of endocrine therapy (ET) [Poster]. 2015 ASCO Annual Meeting; 29.05.-02.06.2015; Chicago, USA.

94. Lænkholm A, Jensen M, Eriksen J. Prediction of 10yr distant recurrence (DR) using the Prosigna (PAM50) assay in a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of postmenopausal Danish women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (EBC) allocated to 5yr of endocrine therapy (ET) alone. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl): Abstract No 546.
95. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Kiboll T, Bruun Rasmussen B, Knoop AS et al. Prediction of late distant recurrence (DR) using the Prosigna (PAM50) test in a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of postmenopausal women diagnosed with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (EBC) allocated to 5yr of endocrine therapy (ET) [Poster]. 2015 ASCO Annual Meeting; 29.05.-02.06.2015; Chicago, USA.
96. Ligibel JA, Cirincione CT, Liu M, Citron M, Ingle JN, Gradishar W et al. Body mass index, PAM50 subtype, and outcomes in node-positive breast cancer: CALGB 9741 (Alliance). *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(9): djv179.
97. Cheang MC, Voduc KD, Tu D, Jiang S, Leung S, Chia SK et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC.CTG MA.5 randomized trial. *Clin Cancer Res* 2012; 18(8): 2402-2412.
98. Liu S, Chapman JAW, Burnell MJ, Levine MN, Pritchard KI, Whelan TJ et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149(2): 439-448.
99. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 640-647.
100. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109(12): 2959-2964.
101. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Kronenwett R, Denkert C, Krappmann K et al. EndoPredict (EPclin) score for estimating residual distant recurrence (DR) risk in ER+/HER2- breast cancer (br ca) patients treated with 5 years adjuvant endocrine therapy alone: validation and comparison with the oncotype DX recurrence score (RS). *Cancer Res* 2015; 76(4 Suppl): S3-01.
102. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-2826.
103. Martín M, Brase JC, Perou CM, Ruiz A, Prat A, Weber KE et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with EndoPredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: a GEICAM/ 9906 sub-study [Poster]. 36th San Antonio Breast Cancer Symposium; 10.-14.12.2013; San Antonio, USA.

104. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 133-142.
105. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
106. Bossuyt PMM, McCaffery K. Additional patient outcomes and pathways in evaluations of testing [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20\(2\).pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20(2).pdf).
107. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(16): 1108-1117.
108. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(1): 41-47.
109. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
110. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12(4): 481-485.
111. Parker R, Tougas M, Hayden JA. Validating prognosis search filters using relative recall based on prognosis systematic reviews [Poster]. 21st Cochrane Colloquium; 19.-23.09.2013; Québec, Kanada.

A6 Studienlisten

A6.1 Studienlisten für RCTs

A6.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien (RCTs)

Martin 2014

Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38.

MINDACT

Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717-729.

Paik 2006

Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.

Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.

A6.1.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (RCTs)

Aguado Romeo MJ, Llanos Mendez A. Gene expression test for breast cancer: Oncotype. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaetsa/up/AETSA_2007-02-20_Oncotype.pdf.

Blue Cross and Blue Shield Association. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: BCBS; 2010. (TEC Assessments; Band 25(1)).

BlueCross BlueShield Association. Gene expression profiling in women with lymph node-negative breast cancer to select adjuvant chemotherapy [online]. 10.2014 [Zugriff: 11.09.2015]. (TEC Assessments; Band 25(1)). URL: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/29/29_3.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 24.01.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RC0517_OncotypeDX_NodePos%20Final.pdf.

Cuadros Celorrio M, Llanos Mendez A, Villegas Portero R. Mammaprint [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-17_Mammaprint.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D13-02 [online]. 21.03.2014 [Zugriff: 07.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.

Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of the clinical studies using the 21-gene assay. *Oncologist* 2010; 15(5): 447-456.

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes [online]. 01.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 160). URL: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/11102/cdc_11102_DS1.pdf.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 358-369.

Martínez Férez IM, Márquez Peláez S, Isabel Gómez R, Beltrán Calvo C. Prognostic genomic tests in early breast cancer: MammaPrint and Oncotype DX [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2013_3_Mammaprint.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10(23): 1-57.

Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. *HSAC Report* 2010; 16(3): i-xvi; 1-102.

Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.

A6.1.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (RCTs)

E1 (Population)

1. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65.
2. Ali AM, Provenzano E, Bartlett JMS, Abraham J, Driver K, Munro AF et al. Prognosis of early breast cancer by immunohistochemistry defined intrinsic sub-types in patients treated with adjuvant chemotherapy in the NEAT/BR9601 trial. *Int J Cancer* 2013; 133(6): 1470-1478.
3. Bartlett JM, Nielsen TO, Gao D, Gelmon KA, Quintayo MA, Starczynski J et al. TLE3 is not a predictive biomarker for taxane sensitivity in the NCIC CTG MA.21 clinical trial. *Br J Cancer* 2015; 113(5): 722-728.
4. Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D, Jarvinen T, Beauduin M, Vindevoghel A et al. HER-2 and topo-isomerase IIalpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2001; 12(8): 1081-1089.
5. Erber R, Gluz O, Brunner N, Kreipe HH, Pelz E, Kates R et al. Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(2): 279-288.
6. Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O et al. HER2 and TOP2A in high-risk early breast cancer patients treated with adjuvant epirubicin-based dose-dense sequential chemotherapy. *J Transl Med* 2012; 10: 10.
7. Huang L, Chen T, Chen C, Chen S, Liu Y, Wu J et al. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 307.
8. Irshad S, Gillett C, Pinder SE, A'Hern RP, Dowsett M, Ellis IO et al. Assessment of microtubule-associated protein (MAP)-Tau expression as a predictive and prognostic marker in TACT: a trial assessing substitution of sequential docetaxel for FEC as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(2): 331-341.
9. Liu S, Chapman JAW, Burnell MJ, Levine MN, Pritchard KI, Whelan TJ et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149(2): 439-448.

10. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1677-1683.
11. Martin M, Prat A, Rodriguez-Lescure A, Caballero R, Ebbert MTW, Munarriz B et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(2): 457-466.
12. Pentheroudakis G, Batistatou A, Kalogeras KT, Kronenwett R, Wirtz RM, Bournakis E et al. Prognostic utility of beta-tubulin isotype III and correlations with other molecular and clinicopathological variables in patients with early breast cancer: a translational Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 179-193.
13. Pentheroudakis G, Kotoula V, Eleftheraki AG, Tsolaki E, Wirtz RM, Kalogeras KT et al. Prognostic significance of ESR1 gene amplification, mRNA/protein expression and functional profiles in high-risk early breast cancer: a translational study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *PLoS One* 2013; 8(7): e70634.
14. Ross DT, Kim CY, Tang G, Bohn OL, Beck RA, Ring BZ et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody immunohistochemistry test in the NSABP B14 and B20 trials. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6602-6609.
15. Spears M, Yousif F, Lyttle N, Boutros PC, Munro AF, Twelves C et al. A four gene signature predicts benefit from anthracyclines: evidence from the BR9601 and MA.5 clinical trials. *Oncotarget* 2015; 6(31): 31693-31701.
16. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4365-4372.
17. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 133-142.
18. Von Minckwitz G, Conrad B, Reimer T, Decker T, Eidtmann H, Eiermann W et al. A randomized phase 2 study comparing EC or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for nonfrail elderly patients with moderate to high-risk early breast cancer (ICE II-GBG 52). *Cancer* 20.06.2015 [Epub ahead of print].
19. Yamashita JI, Ogawa M, Sakai K. Prognostic significance of three novel biologic factors in a clinical trial of adjuvant therapy for node-negative breast cancer. *Surgery* 1995; 117(6): 601-608.

E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141(1): 13-22.
2. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(14): 1068-1079.
3. Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(9): 885-890.
4. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van't Veer L, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2742-2749.

E5 (Studientyp)

1. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S141-S145.
2. Belloq JP, Luporsi E, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. UPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. *Ann Pathol* 2014; 34(5): 349-351.
3. Bertucci F, Borie N, Roche H, Bachelot T, Le Doussal JM, Macgrogan G et al. Gene expression profile predicts outcome after anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 363-373.
4. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, Braga S, Loi S, Harrison JA et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(10): 540-551.
5. Broder MS, Sing AP. A systematic review of the impact of molecular diagnostics on treatment decisions for patients with breast cancer. *Journal of OncoPathology* 2013; 1(2): 131-143.
6. Burke E, Trodden D, Plun-Favreau J, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay: a roadmap of clinical evidence. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S206.
7. Cardoso F. Microarray technology and its effect on breast cancer (re)classification and prediction of outcome. *Breast Cancer Res* 2003; 5(6): 303-304.
8. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007; 1(3): 246-251.
9. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20(1): 11-28.

10. Desmedt C, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ. Development and validation of gene expression profile signatures in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(1): 1-10.
11. Goldstein L, Ravdin P, Gray R, Yoshizawa C, Childs B, Rowley S. Prognostic utility of the 21-gene assay compared with Adjuvant! in hormone receptor (HR) positive operable breast cancer with 0-3 positive axillary nodes treated with adjuvant chemohormonal therapy (CHT): an analysis of intergroup trial E2197. 2007.
12. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4063-4071.
13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(7): e48-e72.
14. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-5312.
15. Ingoldsby H, Webber M, Wall D, Scarrott C, Newell J, Callagy G. Prediction of Oncotype DX and TAILORx risk categories using histopathological and immunohistochemical markers by classification and regression tree (CART) analysis. *Breast* 2013; 22(5): 879-886.
16. Klem J, O'Shaughnessy JA. Gene expression profiling to predict outcome of chemotherapy for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(3): 176-178.
17. Knauer M, Mook S, Rutgers EJT, Bender RA, Hauptmann M, Van de Vijver MJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(3): 655-661.
18. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med* 2015; 17(7): 519-532.
19. Medical Services Advisory Committee. Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit [online]. 2014 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/023E081D1CAD7921CA257C8C00131BE5/\\$File/1342.1-PSD%20-%20MSACPSD-OncotypeDX%20\(D14-1184441\).PDF](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/023E081D1CAD7921CA257C8C00131BE5/$File/1342.1-PSD%20-%20MSACPSD-OncotypeDX%20(D14-1184441).PDF).
20. Mu K, Li L, Yang Q, Yun H, Kharaziha P, Ye DW et al. A standardized method for quantifying proliferation by Ki-67 and cyclin A immunohistochemistry in breast cancer. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19(4): 243-248.

21. Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 299-306.
22. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast* 2011; 20(Suppl 3): S87-S91.
23. Paik S. Molecular profiling of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(1): 59-63.
24. Pultz BA, Da Luz FAC, De Faria PR, Oliveira APL, De Araujo RA, Silva MJB. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review. *J Cancer* 2014; 5(7): 559-571.
25. Reddy GK. Gene expression profiling predicts therapeutic response and prognosis in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3): 199-201.
26. Retel VP, Groothuis-Oudshoorn CGM, Aaronson NK, Brewer NT, Rutgers EJT, Van Harten WH. Association between genomic recurrence risk and well-being among breast cancer patients. *BMC Cancer* 2013; 13: 295.
27. Rugo HS. New assay predicts response to chemotherapy and risk of recurrence in breast cancer patients. *Oncology Report* 2005; (Spring): 19-20.
28. Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, Recht A, Baehner FL, Shak S et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2): 683-692.
29. Sparano JA, Goldstein LJ, Childs BH, Shak S, Brassard D, Badve S et al. Relationship between topoisomerase 2A RNA expression and recurrence after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(24): 7693-7700.
30. Teig B. Genomic signature in breast cancer: Oncotype DX [Französisch]. *Ann Pathol* 2013; 33(3): 225-228.
31. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(13): 917-931.
32. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 105.
33. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4196-4205.

34. Ziogas DE. Genome-based approaches for the diagnosis of breast cancer: a review with perspective. *Breast Cancer Manag* 2014; 3(2): 173-193.

35. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008; 4(5): 603-610.

E6 (Vollpublikation)

1. Blue Cross Blue Shield Association. Gene expression profiling for managing breast cancer treatment. Chicago: BCBS; 2005.

2. Blue Cross Blue Shield Association. Gene expression profiling of breast cancer to select women for adjuvant chemotherapy. Chicago: BCBS; 2007.

3. Hayes. Breast Cancer Index (BCI). Landsdale: Hayes; 2014.

4. Hayes. Gene expression profiling for prognosis of recurrence of primary breast cancer. Landsdale: Hayes; 2008. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010000100/frame.html>.

5. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2013.

6. Hayes. Mammostrat for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2012.

7. Hayes. Oncotype DX for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2010.

8. Hayes. Oncotype DX for the prediction of recurrence of invasive breast cancer. Landsdale: Hayes; 2012.

9. Hayes. Prosigna breast cancer prognostic gene signature assay. Landsdale: Hayes; 2014.

10. Makinen E. Gene expression profiling tests for breast cancer (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 20.04.2015]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010001443>.

11. Martinez-Ferez I, Marquez-Peláez S, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Prognostic genomic tests in breast cancer: clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S200.

12. Medical Services Advisory Committee. Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer: application 1342; public summary document [online]. 28.11.2013 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/0565498474138021CA257ABD00763D83/\\$File/1342-PSD-GeneExpressionProfiling-accessible%20\(D14-2089675\).pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/0565498474138021CA257ABD00763D83/$File/1342-PSD-GeneExpressionProfiling-accessible%20(D14-2089675).pdf).

13. Nitz U, Gluz O, Kates RE, Hofmann D, Kreipe HH, Christgen M et al. Prognostic impact of discordance between different risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, central grade, Ki67): early outcome analysis from the prospective phase III WSG-PlanB trial. *Cancer Res* 2015; 75(9 Suppl 1): Abstract P4-11-01.

14. Nitz U, Gluz O, Kreipe H, Christgen M, Kates RE, Clemens M et al. Risk assessment by St.Gallen 2013 recommendation and Oncotype DX: results from the WSG PlanB trial. Breast 2015; 24(Suppl 1): S110.

15. Spears M, Lyttle NS, Yousif F, Munro AF, Twelves C, Pritchard KI et al. A four gene signature predicts anthracycline benefit: evidence from the BR9601 and MA5 breast cancer trials. Cancer Res 2015; 75(9 Suppl 1): Abstract P2-05-05.

16. Wuerstlein R, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Harbeck N. ADAPT: a WSG trial optimizing risk assessment and therapy response in early breast cancer. Breast 2013; 22(Suppl 1): S68.

A6.1.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Gluz O, Kreipe HH, Degenhardt T, Salem M, Kates RE, Shak S et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer: correlation analysis from the phase III WSG-plan B trial. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii18.

E5 (Studientyp)

1. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. London: NICE; 2013. (NICE Diagnostics Guidances; Band 10). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-oncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-1053623071429>.

A6.2 Studienlisten für Prognosestudien

A6.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien (Prognosestudien)

Buus 2016

Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(11): djw149.

Filipits 2011

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 6012-6020.

Fitzal 2015

Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1405-1410.

Gnant 2014

Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1298-1305.

Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination decision summary [online]. [Zugriff: 28.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339-345.

Nanostring Technologies. Prediction of late distant recurrence for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone using ABCSG-8 data: clinical study report [unveröffentlicht].

Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST); clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Sgroi 2013

Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067-1076.

A6.2.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Prognosestudien)

Blue Cross and Blue Shield Association. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: BCBS; 2010. (TEC Assessments; Band 25(1)).

Brufsky AM. Predictive and prognostic value of the 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(4): 404-410.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 24.01.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RC0517_OncotypeDX_NodePos%20Final.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive, HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node negative: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 20.04.2015]. URL: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2014/RC0524%20Oncotype%20DX%20for%20node%20negative%20patients%20Final.pdf>.

Cuadros Celorrio M, Llanos Mendez A, Villegas Portero R. MammaPrint [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-17_MammaPrint.pdf.

Cuadros M, Llanos A. Validation and clinical application of MammaPrint in patients with breast cancer [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(14): 627-632.

Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(14): 1068-1079.

Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(9): 885-890.

Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism in breast cancer: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44(1): 39-45.

Lyman GH, Kuderer NM. Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(5): 372-379.

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes [online]. 01.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 160). URL: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/11102/cdc_11102_DS1.pdf.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 358-369.

Martínez Férez IM, Márquez Peláez S, Isabel Gómez R, Beltrán Calvo C. Prognostic genomic tests in early breast cancer: MammaPrint and Oncotype DX [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2013_3_Mammaprint.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10(23): 1-57.

Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. *HSAC Report* 2010; 16(3): i-xvi; 1-102.

Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.

A6.2.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Prognosestudien)

E1 (Population)

1. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005; 116(3): 340-350.
2. Abdel-Fatah TM, Arora A, Alsubhi N, Agarwal D, Moseley PM, Perry C et al. Clinicopathological significance of ATM-Chk2 expression in sporadic breast cancers: a comprehensive analysis in large cohorts. *Neoplasia* 2014; 16(11): 982-991.
3. Ahmed MA, Aleskandarany MA, Rakha EA, Moustafa RZ, Benhasouna A, Nolan C et al. A CD44-/CD24+ phenotype is a poor prognostic marker in early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(3): 979-995.
4. Ahn SG, Lee HM, Lee HW, Lee SA, Lee SR, Leem SH et al. Prognostic discrimination using a 70-gene signature among patients with estrogen receptor-positive breast cancer and an intermediate 21-gene recurrence score. *Int J Mol Sci* 2013; 14(12): 23685-23699.

5. Akter S, Choi TG, Nguyen MN, Matondo A, Kim JH, Jo YH et al. Prognostic value of a 92-probe signature in breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6(17): 15662-15680.
6. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65.
7. Aleskandarany MA, Negm OH, Rakha EA, Ahmed MA, Nolan CC, Ball GR et al. TOMM34 expression in early invasive breast cancer: a biomarker associated with poor outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 419-427.
8. Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MA, Powe DG, Paish EC, Macmillan RD et al. PIK3CA expression in invasive breast cancer: a biomarker of poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(1): 45-53.
9. Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, Powe DG, Ellis IO, Green AR. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(3): 591-599.
10. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Aurora kinase A outperforms Ki67 as a prognostic marker in ER-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(11): 1798-1806.
11. Ambrogio F, Biganzoli E, Querzoli P, Ferretti S, Boracchi P, Alberti S et al. Molecular subtyping of breast cancer from traditional tumor marker profiles using parallel clustering methods. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3 Pt 1): 781-790.
12. Andre F, Hatzis C, Anderson K, Sotiriou C, Mazouni C, Mejia J et al. Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(7): 2061-2067.
13. Barry WT, Kernagis DN, Dressman HK, Griffis RJ, Hunter JD, Olson JA et al. Intratumor heterogeneity and precision of microarray-based predictors of breast cancer biology and clinical outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2198-2206.
14. Bartlett JM, Thomas J, Ross DT, Seitz RS, Ring BZ, Beck RA et al. Mammostrat as a tool to stratify breast cancer patients at risk of recurrence during endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 2010; 12(4): R47.
15. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, Sorlie T, Hernandez-Boussard T, Lonning PE et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45(11): 1033-1040.
16. Bertucci F, Houlgatte R, Benziene A, Granjeaud S, Adelaide J, Tagett R et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000; 9(20): 2981-2991.

17. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, Vora HH, Suthar TP, Ghosh N et al. Prolactin as a local growth promoter in patients with breast cancer: GCRI experience. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(6): 540-547.
18. Bieche I, Tozlu S, Girault I, Lidereau R. Identification of a three-gene expression signature of poor-prognosis breast carcinoma. *Mol Cancer* 2004; 3(1): 37.
19. Bieri B, Chung CH, Parker JS, Stover DG, Cheng N, Chytil A et al. Abrogation of TGF-beta signaling enhances chemokine production and correlates with prognosis in human breast cancer. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1571-1582.
20. Bostner J, Skoog L, Fornander T, Nordenskjold B, Stal O. Estrogen receptor-alpha phosphorylation at serine 305, nuclear p21-activated kinase 1 expression, and response to tamoxifen in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(5): 1624-1633.
21. Bouchet C, Hacene K, Martin PM, Becette V, Tubiana-Hulin M, Lasry S et al. Breast cancer: prognostic value of a dissemination index based on 4 components of the urokinase-type plasminogen activator system [Französisch]. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48(9): 825-831.
22. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, Van Krimpen C et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(3): 483-495.
23. Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, Van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 2021-2030.
24. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(17): 1183-1192.
25. Cadenas C, Franckenstein D, Schmidt M, Gehrman M, Hermes M, Geppert B et al. Role of thioredoxin reductase 1 and thioredoxin interacting protein in prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3): R44.
26. Cai H, Li X, Li J, Ao L, Yan H, Tong M et al. Tamoxifen therapy benefit predictive signature coupled with prognostic signature of post-operative recurrent risk for early stage ER+ breast cancer. *Oncotarget* 30.10.2015 [Epub ahead of print].
27. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2468-2475.
28. Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, Hastie T, Tibshirani R, Sorlie T et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(10): 3738-3743.

29. Chanrion M, Fontaine H, Rodriguez C, Negre V, Bibeau F, Theillet C et al. A new molecular breast cancer subclass defined from a large scale real-time quantitative RT-PCR study. *BMC Cancer* 2007; 7: 39.
30. Charpin-Taranger C, Dales JP, Garcia S, Andrac-Meyer L, Ramuz O, Carpentier-Meunier S et al. The immunohistochemical expression of CD105 is a marker for high metastatic risk and worse prognosis in breast cancers [Französisch]. *Bull Acad Natl Med* 2003; 187(6): 1129-1145.
31. Chen JQ, Litton J, Xiao L, Zhang HZ, Warneke CL, Wu Y et al. Quantitative immunohistochemical analysis and prognostic significance of TRPS-1, a new GATA transcription factor family member, in breast cancer. *Hormones and Cancer* 2010; 1(1): 21-33.
32. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2012; 18(16): 4465-4472.
33. Coates AS, Millar EK, O'Toole SA, Molloy TJ, Viale G, Goldhirsch A et al. Prognostic interaction between expression of p53 and estrogen receptor in patients with node-negative breast cancer: results from IBCSG trials VIII and IX. *Breast Cancer Res* 2012; 14(6): R143.
34. Conklin C, Huntsman D, Yorida E, Makretsov N, Turbin D, Bechberger JF et al. Tissue microarray analysis of connexin expression and its prognostic significance in human breast cancer. *Cancer Lett* 2007; 255(2): 284-294.
35. Dai H, Van't Veer L, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(10): 4059-4066.
36. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Carpentier S, Djemli A et al. Prognostic significance of VEGF receptors, VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR/Flk-1) in breast carcinoma [Französisch]. *Ann Pathol* 2003; 23(4): 297-305.
37. Dales JP, Garcia S, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L, Haddad O, Lavaut MN et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor HIF-1alpha predicts early relapse in breast cancer: retrospective study in a series of 745 patients. *Int J Cancer* 2005; 116(5): 734-739.
38. Dalton L. Invasive breast cancer: stratification of histological grade by gene-based assays; a still relevant example from an older data set. *Histopathology* 2014; 65(3): 429-433.
39. Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3207-3214.
40. DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, Whalen SG, Moore D 2nd, Thor AD. Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1152-1160.

41. Dorssers LC, Grebenchtchikov N, Brinkman A, Look MP, Van Broekhoven SP, De Jong D et al. The prognostic value of BCAR1 in patients with primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1): 6194-6202.
42. Drukker CA, Elias SG, Nijenhuis MV, Wesseling J, Bartelink H, Elkhuizen P et al. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(3): 599-613.
43. Drukker CA, Van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJ, Bernards R, Van de Vijver MJ et al. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143(3): 587-592.
44. Eljuga D, Razumovic JJ, Bulic K, Petroveckii M, Draca N, Bulic SO. Prognostic importance of PAI-1 in node negative breast cancer patients--results after 10 years of follow up. *Pathol Res Pract* 2011; 207(5): 290-294.
45. Endo Y, Yamashita H, Takahashi S, Sato S, Yoshimoto N, Asano T et al. Immunohistochemical determination of the miR-1290 target arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) as a prognostic biomarker in breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 990.
46. Epping MT, Hart AA, Glas AM, Krijgsman O, Bernards R. PRAME expression and clinical outcome of breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(3): 398-403.
47. Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ, Mihailovic A, Halfwerk H, Morozov P et al. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing. *Cancer Res* 2011; 71(13): 4443-4453.
48. Ferroni P, Roselli M, Portarena I, Formica V, Riondino S, La Farina F et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer: relationship with clinical outcome. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1153-1161.
49. Finek J, Holubec L Jr, Topolcan O, Elgrova L, Skalova A, Pecen L. The importance of prognostic factors in premenopausal women with breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1893-1896.
50. Fleischer T, Edvardsen H, Solvang HK, Daviaud C, Naume B, Borresen-Dale AL et al. Integrated analysis of high-resolution DNA methylation profiles, gene expression, germline genotypes and clinical end points in breast cancer patients. *Int J Cancer* 2014; 134(11): 2615-2625.
51. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60(3): 636-643.
52. Foekens JA, Ries C, Look MP, Gippner-Steppert C, Klijn JG, Jochum M. The prognostic value of polymorphonuclear leukocyte elastase in patients with primary breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63(2): 337-341.

53. Franco R, Collina F, Di Bonito M, Botti G, Montanaro D, Di Maio L et al. HtrA1 loss is related to aggressive behavior parameters in sentinel node positive breast cancer. *Histol Histopathol* 2015; 30(6): 707-714.
54. Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, Gerteis A, Simon W, Aulitzky WE et al. c-erbB2 and topoisomerase IIalpha protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3): R374-R184.
55. Geng Q, Peng H, Chen F, Luo R, Li R. High expression of Sirt7 served as a predictor of adverse outcome in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(2): 1938-1945.
56. Gerring Z, Pearson JF, Morrin HR, Robinson BA, Harris GC, Walker LC. Phosphohistone H3 outperforms Ki67 as a marker of outcome for breast cancer patients. *Histopathology* 2015; 67(4): 538-547.
57. Glynn SA, Boersma BJ, Dorsey TH, Yi M, Yfantis HG, Ridnour LA et al. Increased NOS2 predicts poor survival in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *J Clin Invest* 2010; 120(11): 3843-3854.
58. Godoy P, Cadenas C, Hellwig B, Marchan R, Stewart J, Reif R et al. Interferon-inducible guanylate binding protein (GBP2) is associated with better prognosis in breast cancer and indicates an efficient T cell response. *Breast Cancer* 2014; 21(4): 491-499.
59. Gökmen-Polar Y, Neelamraju Y, Goswami CP, Gu X, Nallamotheu G, Janga SC et al. Expression levels of SF3B3 correlate with prognosis and endocrine resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *Mod Pathol* 2015; 28(5): 677-685.
60. Goyal S, Haffty BG. Development and validation of a gene profile predicting benefit of postmastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer; a study of gene expression in the DBCG82bc cohort: Tramm T, Mohammed H, Myhre S, et al (Aarhus Univ Hosp, Denmark; Univ of Oslo, Norway; Oslo Univ Hosp, Norway) *Clin Cancer Res* 20:5272-5280, 2014. *Breast Diseases* 2014; 26(2): 164-165.
61. Gravier E, Pierron G, Vincent-Salomon A, Gruel N, Raynal V, Savignoni A et al. A prognostic DNA signature for T1T2 node-negative breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49(12): 1125-1134.
62. Habashy HO, Rakha EA, Ellis IO, Powe DG. The oestrogen receptor coactivator CARM1 has an oncogenic effect and is associated with poor prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 307-316.
63. Hansen S, Overgaard J, Rose C, Knoop A, Laenkholm AV, Andersen J et al. Independent prognostic value of angiogenesis and the level of plasminogen activator inhibitor type 1 in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 102-108.
64. Harbeck N, Alt U, Berger U, Krüger A, Thomssen C, Jänicke F et al. Prognostic impact of proteolytic factors (urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1, and cathepsins B, D, and L) in primary breast cancer reflects effects of adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7(9): 2757-2764.

65. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
66. Hayashi N, Manyam GC, Gonzalez-Angulo AM, Niikura N, Yamauchi H, Nakamura S et al. Reverse-phase protein array for prediction of patients at low risk of developing bone metastasis from breast cancer. *Oncologist* 2014; 19(9): 909-914.
67. Hicks J, Muthuswamy L, Krasnitz A, Navin N, Riggs M, Grubor V et al. High-resolution ROMA CGH and FISH analysis of aneuploid and diploid breast tumors. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 51-63.
68. Hildenbrand R, Schaaf A, Dorn-Beineke A, Allgayer H, Sutterlin M, Marx A et al. Tumor stroma is the predominant uPA-, uPAR-, PAI-1-expressing tissue in human breast cancer: prognostic impact. *Histol Histopathol* 2009; 24(7): 869-877.
69. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Huang CS, Huang CJ et al. Concurrent gene signatures for han chinese breast cancers. *PLoS One* 2013; 8(10): e76421.
70. Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003; 361(9369): 1590-1596.
71. Huang S, Yee C, Ching T, Yu H, Garmire LX. A novel model to combine clinical and pathway-based transcriptomic information for the prognosis prediction of breast cancer. *PLoS Comput Biol* 2014; 10(9): e1003851.
72. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2012; 30(7): 729-734.
73. Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H et al. Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5): R98.
74. Jegadeesh NK, Kim S, Prabhu RS, Oprea GM, Yu DS, Godette KG et al. The 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(4): 1088-1094.
75. Jiang D, Zhao N. A clinical prognostic prediction of lymph node-negative breast cancer by gene expression profiles. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(9): 579-587.
76. Jonsdottir K, Assmus J, Slewa A, Gudlaugsson E, Skaland I, Baak JP et al. Prognostic value of gene signatures and proliferation in lymph-node-negative breast cancer. *PLoS One* 2014; 9(3): e90642.
77. Kabir NN, Ronnstrand L, Kazi JU. Keratin 19 expression correlates with poor prognosis in breast cancer. *Mol Biol Rep* 2014; 41(12): 7729-7735.

78. Kerr DA 2nd, Wittliff JL. A five-gene model predicts clinical outcome in ER+/PR+, early-stage breast cancers treated with adjuvant tamoxifen. *Hormones and Cancer* 2011; 2(5): 261-271.
79. Keune WJ, Sims AH, Jones DR, Bultsma Y, Lynch JT, Jirstrom K et al. Low PIP4K2B expression in human breast tumors correlates with reduced patient survival: a role for PIP4K2B in the regulation of E-cadherin expression. *Cancer Res* 2013; 73(23): 6913-6925.
80. Kim MH, Koo JS, Lee S. FOXP3 expression is related to high Ki-67 index and poor prognosis in lymph node-positive breast cancer patients. *Oncology* 2013; 85(2): 128-136.
81. Klajic J, Fleischer T, Dejeux E, Edvardsen H, Warnberg F, Bukholm I et al. Quantitative DNA methylation analyses reveal stage dependent DNA methylation and association to clinico-pathological factors in breast tumors. *BMC Cancer* 2013; 13: 456.
82. Kotzsch M, Bernt K, Friedrich K, Luther E, Albrecht S, Gatzweiler A et al. Prognostic relevance of tumour cell-associated uPAR expression in invasive ductal breast carcinoma. *Histopathology* 2010; 57(3): 461-471.
83. Kotzsch M, Farthmann J, Meye A, Fuessel S, Baretton G, Tjan-Heijnen VC et al. Prognostic relevance of uPAR-del4/5 and TIMP-3 mRNA expression levels in breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41(17): 2760-2768.
84. Koumoundourou D, Kassimatis T, Zolota V, Tzorakoeleftherakis E, Ravazoula P, Vassiliou V et al. Prognostic significance of TGF β -1 and pSmad2/3 in breast cancer patients with T1-2,N0 tumours. *Anticancer Res* 2007; 27(4C): 2613-2620.
85. Kroenke CH, Sweeney C, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Habel LA et al. Race and breast cancer survival by intrinsic subtype based on PAM50 gene expression. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3): 689-699.
86. Langerod A, Zhao H, Borgan O, Nesland JM, Bukholm IR, Ikdahl T et al. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(3): R30.
87. Li Z, Peng L, Han S, Huang Z, Shi F, Cai Z et al. Screening molecular markers in early breast cancer of the same pathological types but with different prognoses using Agilent gene chip [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2013; 33(10): 1483-1488.
88. Maciejczyk A, Lacko A, Ekiert M, Jagoda E, Wysocka T, Matkowski R et al. Elevated nuclear S100P expression is associated with poor survival in early breast cancer patients. *Histol Histopathol* 2013; 28(4): 513-524.
89. Magkou C, Nakopoulou L, Zoubouli C, Karali K, Theohari I, Bakarakos P et al. Expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the phosphorylated EGFR in invasive breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2008; 10(3): R49.

90. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1677-1683.
91. Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin PM. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(2): 277-283.
92. Mazouni C, Spyrtos F, Romain S, Fina F, Bonnier P, Ouafik LH et al. A nomogram to predict individual prognosis in node-negative breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(16): 2954-2961.
93. McCabe A, Dolled-Filhart M, Camp RL, Rimm DL. Automated quantitative analysis (AQUA) of in situ protein expression, antibody concentration, and prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(24): 1808-1815.
94. McCarthy MM, Sznol M, DiVito KA, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM. Evaluating the expression and prognostic value of TRAIL-R1 and TRAIL-R2 in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5188-5194.
95. Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R, Sabel MS, Ghosh D et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res* 2005; 65(24): 11259-11264.
96. Meunier-Carpentier S, Dales JP, Djemli A, Garcia S, Bonnier P, Andrac-Meyer L et al. Comparison of the prognosis indication of VEGFR-1 and VEGFR-2 and Tie2 receptor expression in breast carcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26(4): 977-984.
97. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(38): 13550-13555.
98. Mitterpergher L, Saghatchian M, Wolf DM, Michiels S, Canisius S, Dessen P et al. A gene signature for late distant metastasis in breast cancer identifies a potential mechanism of late recurrences. *Mol Oncol* 2013; 7(5): 987-999.
99. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, Wesseling J, Linn SC et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(5): 1406-1413.
100. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 295-302.
101. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, Van de Vijver MJ et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 717-722.

102. Neri A, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, Mastrogiulio MG, Marrelli D et al. Is tissue inhibitor of metalloproteinase-1 a new prognosticator for breast cancer? An analysis of 266 cases. *Hum Pathol* 2012; 43(8): 1184-1191.
103. Nielsen TO, Andrews HN, Cheang M, Kucab JE, Hsu FD, Ragaz J et al. Expression of the insulin-like growth factor I receptor and urokinase plasminogen activator in breast cancer is associated with poor survival: potential for intervention with 17-allylamino geldanamycin. *Cancer Res* 2004; 64(1): 286-291.
104. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(21): 5222-5232.
105. Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Shirane M et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has similar proliferation predictive power to various gene signatures in breast cancer. *Cancer Sci* 2012; 103(8): 1508-1512.
106. Nimeus-Malmström E, Krogh M, Malmström P, Strand C, Fredriksson I, Karlsson P et al. Gene expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without postoperative radiotherapy. *Breast Cancer Res* 2008; 10(2): R34.
107. Offersen BV, Alsner J, Ege Olsen K, Riisbro R, Brüner N, Sørensen FB et al. A comparison among HER2, TP53, PAI-1, angiogenesis, and proliferation activity as prognostic variables in tumours from 408 patients diagnosed with early breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 618-632.
108. O'Leary PC, Terrile M, Bajor M, Gaj P, Hennessy BT, Mills GB et al. Peroxiredoxin-1 protects estrogen receptor alpha from oxidative stress-induced suppression and is a protein biomarker of favorable prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16(4): R79.
109. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-2826.
110. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.
111. Pande M, Thompson PA, Do KA, Sahin AA, Amos CI, Frazier ML et al. Genetic variants in the vitamin D pathway and breast cancer disease-free survival. *Carcinogenesis* 2013; 34(3): 587-594.
112. Parisi F, Gonzalez AM, Nadler Y, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM et al. Benefits of biomarker selection and clinico-pathological covariate inclusion in breast cancer prognostic models. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): R66.

113. Patani N, Douglas-Jones A, Mansel R, Jiang W, Mokbel K. Tumour suppressor function of MDA-7/IL-24 in human breast cancer. *Cancer Cell Int* 2010; 10: 29.
114. Patani N, Jiang W, Mansel R, Newbold R, Mokbel K. The mRNA expression of SATB1 and SATB2 in human breast cancer. *Cancer Cell Int* 2009; 9: 18.
115. Patani N, Jiang W, Mokbel K. Prognostic utility of glycosyltransferase expression in breast cancer. *Cancer Genomics and Proteomics* 2008; 5(6): 333-340.
116. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. *Anticancer Res* 2011; 31(12): 4115-4125.
117. Pawitan Y, Bjohle J, Amler L, Borg AL, Egyhazi S, Hall P et al. Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6): R953-R964.
118. Pelkonen M, Luostari K, Tengström M, Ahonen H, Berdel B, Kataja V et al. Low expression levels of hepsin and TMPRSS3 are associated with poor breast cancer survival. *BMC Cancer* 2015; 15: 431.
119. Pinheiro C, Sousa B, Albergaria A, Paredes J, Dufloth R, Vieira D et al. GLUT1 and CAIX expression profiles in breast cancer correlate with adverse prognostic factors and MCT1 overexpression. *Histol Histopathol* 2011; 26(10): 1279-1286.
120. Prechtel A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 73-78.
121. Radke I, Gotte M, Kersting C, Mattsson B, Kiesel L, Wülfing P. Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL-1, PRL-2, and PRL-3 in breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(3): 347-354.
122. Rakha EA, Soria D, Green AR, Lemetre C, Powe DG, Nolan CC et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 110(7): 1688-1697.
123. Redmond AM, Byrne C, Bane FT, Brown GD, Tibbitts P, O'Brien K et al. Genomic interaction between ER and HMGB2 identifies DDX18 as a novel driver of endocrine resistance in breast cancer cells. *Oncogene* 2015; 34(29): 3871-3880.
124. Remacle A, McCarthy K, Noel A, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N et al. High levels of TIMP-2 correlate with adverse prognosis in breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 89(2): 118-121.
125. Rennstam K, McMichael N, Berglund P, Honeth G, Hegardt C, Ryden L et al. Numb protein expression correlates with a basal-like phenotype and cancer stem cell markers in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(2): 315-324.

126. Ring BZ, Seitz RS, Beck R, Shasteen WJ, Tarr SM, Cheang MC et al. Novel prognostic immunohistochemical biomarker panel for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3039-3047.
127. Rothe F, Ignatiadis M, Chaboteaux C, Haibe-Kains B, Kheddoumi N, Majjaj S et al. Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer. *PLoS One* 2011; 6(6): e20980.
128. Sanchez-Navarro I, Gamez-Pozo A, Pinto A, Hardisson D, Madero R, Lopez R et al. An 8-gene qRT-PCR-based gene expression score that has prognostic value in early breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 336.
129. Santarpia L, Iwamoto T, Di Leo A, Hayashi N, Bottai G, Stampfer M et al. DNA repair gene patterns as prognostic and predictive factors in molecular breast cancer subtypes. *Oncologist* 2013; 18(10): 1063-1073.
130. Schmidt M, Petry IB, Böhm D, Lebrecht A, Von Törne C, Gebhard S et al. Ep-CAM RNA expression predicts metastasis-free survival in three cohorts of untreated node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(3): 637-646.
131. Schröder C, Schumacher U, Fogel M, Feuerhake F, Müller V, Wirtz RM et al. Expression and prognostic value of L1-CAM in breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 22(5): 1109-1117.
132. Schröder C, Witzel I, Müller V, Krenkel S, Wirtz RM, Janicke F et al. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137(8): 1193-1201.
133. Schveigert D, Cicenas S, Bruzas S, Samalavicius NE, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival. *Adv Med Sci* 2013; 58(1): 73-82.
134. Servant N, Bollet MA, Halfwerk H, Bleakley K, Kreike B, Jacob L et al. Search for a gene expression signature of breast cancer local recurrence in young women. *Clin Cancer Res* 2012; 18(6): 1704-1715.
135. Siddiqui SF, Pawelek J, Handerson T, Lin CY, Dickson RB, Rimm DL et al. Coexpression of beta1,6-N-acetylglucosaminyltransferase V glycoprotein substrates defines aggressive breast cancers with poor outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(11 Pt 1): 2517-2523.
136. Silwal-Pandit L, Vollan HK, Chin SF, Rueda OM, McKinney S, Osako T et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2014; 20(13): 3569-3580.

137. Simpson NE, Lambert WM, Watkins R, Giashuddin S, Huang SJ, Oxelmark E et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance. *Cancer Res* 2010; 70(21): 8446-8456.
138. Span PN, Manders P, Heuvel JJ, Thomas CM, Bosch RR, Beex LV et al. Expression of the transcription factor Ets-1 is an independent prognostic marker for relapse-free survival in breast cancer. *Oncogene* 2002; 21(55): 8506-8509.
139. Stefansson OA, Moran S, Gomez A, Sayols S, Arribas-Jorba C, Sandoval J et al. A DNA methylation-based definition of biologically distinct breast cancersubtypes. *Mol Oncol* 2015; 9(3): 555-568.
140. Stephen J, Murray G, Cameron DA, Thomas J, Kunkler IH, Jack W et al. Time dependence of biomarkers: non-proportional effects of immunohistochemical panels predicting relapse risk in early breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(12): 2242-2247.
141. Sternlicht MD, Dunning AM, Moore DH, Pharoah PD, Ginzinger DG, Chin K et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11): 2107-2114.
142. Strand C, Ahlin C, Bendahl PO, Fjällskog ML, Hedenfalk I, Malmström P et al. Combination of the proliferation marker cyclin A, histological grade, and estrogen receptor status in a new variable with high prognostic impact in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131(1): 33-40.
143. Sun B, Zhang F, Wu SK, Guo X, Zhang LL, Jiang ZF et al. Gene expression profiling for breast cancer prognosis in Chinese populations. *Breast J* 2011; 17(2): 172-179.
144. Symmans WF, Hatzis C, Sotiriou C, Andre F, Peintinger F, Regitnig P et al. Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4111-4119.
145. Szasz AM, Li Q, Eklund AC, Sztupinszki Z, Rowan A, Tokes AM et al. The CIN4 chromosomal instability qPCR classifier defines tumor aneuploidy and stratifies outcome in grade 2 breast cancer. *PLoS One* 2013; 8(2): e56707.
146. Talvinen K, Tuikkala J, Nevalainen O, Rantanen A, Hirsimäki P, Sundström J et al. Proliferation marker securin identifies favourable outcome in invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 335-340.
147. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Cragger M et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4365-4372.

148. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 133-142.
149. Teleki I, Szasz AM, Maros ME, Gyorffy B, Kulka J, Meggyeshazi N et al. Correlations of differentially expressed gap junction connexins Cx26, Cx30, Cx32, Cx43 and Cx46 with breast cancer progression and prognosis. *PLoS One* 2014; 9(11): e112541.
150. Tetu B, Brisson J, Wang CS, Lapointe H, Beaudry G, Blanchette C. Expression of cathepsin D, stromelysin-3, and urokinase by reactive stromal cells on breast carcinoma prognosis. *Cancer* 2001; 92(11): 2957-2964.
151. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer* 2010; 116(13): 3112-3118.
152. Tokunaga E, Kimura Y, Oki E, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K et al. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. *Int J Cancer* 2006; 118(2): 284-289.
153. Toussaint J, Sieuwerts AM, Haibe-Kains B, Desmedt C, Rouas G, Harris AL et al. Improvement of the clinical applicability of the Genomic Grade Index through a qRT-PCR test performed on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *BMC Genomics* 2009; 10: 424.
154. Tsutsui S, Yasuda K, Higashi H, Tahara K, Sugita S, Eguchi H et al. Prognostic implication of p53 protein expression in relation to nuclear pleomorphism and the MIB-1 counts in breast cancer. *Breast Cancer* 2004; 11(2): 160-168.
155. Turnbull AK, Arthur LM, Renshaw L, Larionov AA, Kay C, Dunbier AK et al. Accurate prediction and validation of response to endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(20): 2270-2278.
156. Ullenhag GJ, Al-Attar A, Mukherjee A, Green AR, Ellis IO, Durrant LG. The TRAIL system is over-expressed in breast cancer and FLIP a marker of good prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(3): 505-514.
157. Umemura S, Shirane M, Takekoshi S, Kusakabe T, Itoh J, Egashira N et al. Overexpression of E2F-5 correlates with a pathological basal phenotype and a worse clinical outcome. *Br J Cancer* 2009; 100(5): 764-771.
158. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 1999-2009.
159. Van den Broek AJ, Broeks A, Horlings HM, Canisius SV, Braaf LM, Langerod A et al. Association of the germline TP53 R72P and MDM2 SNP309 variants with breast cancer survival in specific breast tumor subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 599-608.

160. Van den Eynden GG, Smid M, Van Laere SJ, Colpaert CG, Van der Auwera I, Bich TX et al. Gene expression profiles associated with the presence of a fibrotic focus and the growth pattern in lymph node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 2944-2952.
161. Van der Hage JA, Van den Broek LJ, Legrand C, Clahsen PC, Bosch CJ, Robanus-Maandag EC et al. Overexpression of P70 S6 kinase protein is associated with increased risk of locoregional recurrence in node-negative premenopausal early breast cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90(8): 1543-1550.
162. Vegran F, Boidot R, Bonnetain F, Cadouot M, Chevrier S, Lizard-Nacol S. Apoptosis gene signature of Survivin and its splice variant expression in breast carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(6): 783-792.
163. Vincent-Salomon A, Benhamo V, Gravier E, Rigail G, Gruel N, Robin S et al. Genomic instability: a stronger prognostic marker than proliferation for early stage luminal breast carcinomas. *PLoS One* 2013; 8(10): e76496.
164. Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(2): 365-373.
165. Vuaroqueaux V, Urban P, Labuhn M, Delorenzi M, Wirapati P, Benz CC et al. Low E2F1 transcript levels are a strong determinant of favorable breast cancer outcome. *Breast Cancer Res* 2007; 9(3): R33.
166. Wang B, Li J, Sun M, Sun L, Zhang X. miRNA expression in breast cancer varies with lymph node metastasis and other clinicopathologic features. *IUBMB Life* 2014; 66(5): 371-377.
167. Wang C, Tran-Thanh D, Moreno JC, Cawthorn TR, Jacks LM, Wang DY et al. Expression of Abl interactor 1 and its prognostic significance in breast cancer: a tissue-array-based investigation. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(2): 373-386.
168. Wang DY, Done SJ, Mc Cready DR, Leong WL. Validation of the prognostic gene portfolio, clinicomolecular triad classification, using an independent prospective breast cancer cohort and external patient populations. *Breast Cancer Res* 2014; 16: R71.
169. Wang L, Song LY, Liu YJ. Relationship between uPA/PAI-1 and clinical pathology factors in breast cancer tissues [Chinesisch]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009; 16(22): 1765-1769.
170. Webster LR, Lee SF, Ringland C, Morey AL, Hanby AM, Morgan G et al. Poor-prognosis estrogen receptor-positive breast cancer identified by histopathologic subclassification. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6625-6633.
171. Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 2988-2993.

172. Xia R, Chen S, Zhang W, Chen Y, Zhu R, Deng A. A 39-gene signature is associated with early occurrence of distant metastasis in primary lymph-node negative breast cancers. *Neoplasma* 2015; 62(5): 821-826.
173. Xu LP, Sun Y, Li W, Mai L, Guo YJ, Fan QX. MYC and MXI1 protein expression: potential prognostic significance in women with breast cancer in China. *Oncol Res Treat* 2014; 37(3): 118-123.
174. Yagmurdu MC, Atac FB, Tutar NU, Verdi H, Isiklar I, Ozdemir BH et al. Prognostic value of the PAI-1 4G/5G polymorphism in invasive ductal carcinoma of the breast. *Int Surg* 2008; 93(3): 163-168.
175. Yakirevich E, Samkari A, Holloway MP, Lu S, Singh K, Yu J et al. Total survivin and acetylated survivin correlate with distinct molecular subtypes of breast cancer. *Hum Pathol* 2012; 43(6): 865-873.
176. Yang X, Vasudevan P, Parekh V, Penev A, Cunningham JM. Bridging cancer biology with the clinic: relative expression of a GRHL2-mediated gene-set pair predicts breast cancer metastasis. *PLoS One* 2013; 8(2): e56195.
177. Yao K, Goldschmidt R, Turk M, Wesseling J, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. Molecular subtyping improves diagnostic stratification of patients with primary breast cancer into prognostically defined risk groups. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(1): 81-88.
178. Yasuoka H, Kodama R, Tsujimoto M, Yoshidome K, Akamatsu H, Nakahara M et al. Neuropilin-2 expression in breast cancer: correlation with lymph node metastasis, poor prognosis, and regulation of CXCR4 expression. *BMC Cancer* 2009; 9: 220.
179. Ye L, Bokobza S, Li J, Moazzam M, Chen J, Mansel RE et al. Bone morphogenetic protein-10 (BMP-10) inhibits aggressiveness of breast cancer cells and correlates with poor prognosis in breast cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(10): 2137-2144.
180. Yeh YT, Hou MF, Chung YF, Chen YJ, Yang SF, Chen DC et al. Decreased expression of phosphorylated JNK in breast infiltrating ductal carcinoma is associated with a better overall survival. *Int J Cancer* 2006; 118(11): 2678-2684.
181. Yin ZQ, Liu JJ, Xu YC, Yu J, Ding GH, Yang F et al. A 41-gene signature derived from breast cancer stem cells as a predictor of survival. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33(1): 49.
182. Yuan Y, Failmezger H, Rueda OM, Ali HR, Graf S, Chin SF et al. Quantitative image analysis of cellular heterogeneity in breast tumors complements genomic profiling. *Sci Transl Med* 2012; 4(157): 157ra143.
183. Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1022-1028.

184. Zhang B, Cao X, Liu Y, Cao W, Zhang F, Zhang S et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognoses of invasive breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 83.

185. Zhang X, Shu XO, Cai Q, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Functional plasminogen activator inhibitor-1 gene variants and breast cancer survival. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 1): 6037-6042.

186. Zhang Y, Martens JW, Yu JX, Jiang J, Sieuwerts AM, Smid M et al. Copy number alterations that predict metastatic capability of human breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69(9): 3795-3801.

187. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Naume B, Langerod A, Frigessi A et al. Combining gene signatures improves prediction of breast cancer survival. *PLoS One* 2011; 6(3): e17845.

E2 (Index-Biomarker)

1. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4745-4754.

2. Green AR, Powe DG, Rakha EA, Soria D, Lemetre C, Nolan CC et al. Identification of key clinical phenotypes of breast cancer using a reduced panel of protein biomarkers. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1886-1894.

3. Irigoyen MA, Garcia FV, Iturriagagoitia AC, Beroiz BI, Martinez MS, Grima FG. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics [Spanish]. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34(2): 219-233.

4. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, De Snoo FA et al. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(1): 37-47.

5. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 633-641.

6. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.

7. Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 2014; 53(10): 1337-1346.

8. Uji K, Naoi Y, Kagara N, Shimoda M, Shimomura A, Maruyama N et al. Significance of TP53 mutations determined by next-generation "deep" sequencing in prognosis of estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Lett* 2014; 342(1): 19-26.

9. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1684-1691.

10. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4196-4205.

E3 (Zielgröße)

1. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109(12): 2959-2964.

2. Fu W, Loboocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol* 2001; 77(3): 171-178.

3. Janssen EA, Slewa A, Gudlaugsson E, Jonsdottir K, Skaland I, Soiland H et al. Biologic profiling of lymph node negative breast cancers by means of microRNA expression. *Mod Pathol* 2010; 23(12): 1567-1576.

4. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. *BMC Cancer* 2011; 11: 140.

5. Kurshumliu F, Gashi-Luci L, Kadare S, Alimehmeti M, Gozalan U. Classification of patients with breast cancer according to Nottingham Prognostic Index highlights significant differences in immunohistochemical marker expression. *World J Surg Oncol* 2014; 12(1).

6. Kurzik-Dumke U, Hörner M, Nicotra MR, Koslowski M, Natali PG. In vivo evidence of htd suppressive activity on ErbB-2 in breast cancers over expressing the receptor. *J Transl Med* 2010; 8: 58.

7. Lopez C, Callau C, Bosch R, Korzynska A, Jaen J, Garcia-Rojo M et al. Development of automated quantification methodologies of immunohistochemical markers to determine patterns of immune response in breast cancer: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4(8): e005643.

8. Milyavsky M, Tabach Y, Shats I, Erez N, Cohen Y, Tang X et al. Transcriptional programs following genetic alterations in p53, INK4A, and H-Ras genes along defined stages of malignant transformation. *Cancer Res* 2005; 65(11): 4530-4543.

9. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delalogue S, Veer LVL, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2742-2749.

E4 (Studientyp)

1. Assessing the risk of breast cancer recurrence in node-positive patients with Oncotype DX and Adjuvant! *Community Oncol* 2008; 5(9): 485-487.

2. Abdel-Fatah TM, Perry C, Arora A, Thompson N, Doherty R, Moseley PM et al. Is there a role for base excision repair in estrogen/estrogen receptor-driven breast cancers? *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(16): 2262-2268.
3. Abdel-Fatah TM, Russell R, Albarakati N, Maloney DJ, Dorjsuren D, Rueda OM et al. Genomic and protein expression analysis reveals flap endonuclease 1 (FEN1) as a key biomarker in breast and ovarian cancer. *Mol Oncol* 2014; 8(7): 1326-1338.
4. Abu-Khalf M, Pusztai L. Influence of genomics on adjuvant treatments for pre-invasive and invasive breast cancer. *Breast* 2013; 22(Suppl 2): S83-S87.
5. Acs G, Kiluk J, Loftus L, Laronga C. Comparison of Oncotype DX and Mammostrat risk estimations and correlations with histologic tumor features in low-grade, estrogen receptor-positive invasive breast carcinomas. *Mod Pathol* 2013; 26(11): 1451-1460.
6. Afentakis M, Dowsett M, Sestak I, Salter J, Howell T, Buzdar A et al. Immunohistochemical BAG1 expression improves the estimation of residual risk by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 253-262.
7. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 2009; 18(3): 171-174.
8. Al-azawi D, Leong S, Wong L, Kay E, Hill AD, Young L. HER-2 positive and p53 negative breast cancers are associated with poor prognosis. *Cancer Invest* 2011; 29(5): 365-369.
9. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S141-S145.
10. Albergaria A, Paredes J, Sousa B, Milanezi F, Carneiro V, Bastos J et al. Expression of FOXA1 and GATA-3 in breast cancer: the prognostic significance in hormone receptor-negative tumours. *Breast Cancer Res* 2009; 11(3): R40.
11. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Cancer stem cell markers in breast cancer: pathological, clinical and prognostic significance. *Breast Cancer Res* 2011; 13(6): R118.
12. Andres SA, Brock GN, Wittliff JL. Interrogating differences in expression of targeted gene sets to predict breast cancer outcome. *BMC Cancer* 2013; 13: 326.
13. Andres SA, Edwards AB, Wittliff JL. Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and inhibitor (PAI-1) in human breast carcinomas and their clinical relevance. *J Clin Lab Anal* 2012; 26(2): 93-103.
14. Aritake N, Tamaki Y, Masuda N, Nakano Y, Monden T, Noguchi S et al. High expression of two genes selected by iAFLP: a new prognostic factor of estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncol Rep* 2004; 12(2): 381-387.

15. Arora A, Abdel-Fatah TM, Agarwal D, Doherty R, Moseley PM, Aleskandarany MA et al. Transcriptomic and protein expression analysis reveals clinicopathological significance of Bloom's syndrome helicase (BLM) in breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(4): 1057-1065.
16. Bai J, Yong HM, Chen FF, Song WB, Li C, Liu H et al. RUNX3 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(11): 1813-1823.
17. Baker EA, Stephenson TJ, Reed MWR, Brown NJ. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. *Mol Pathol* 2002; 55(5): 300-304.
18. Barraclough DL, Sewart S, Rudland PS, Shoker BS, Sibson DR, Barraclough R et al. Microarray analysis of suppression subtracted hybridisation libraries identifies genes associated with breast cancer progression. *Cell Oncol* 2010; 32(1-2): 87-99.
19. Bartlett JM, Bloom KJ, Piper T, Lawton TJ, Van de Velde CJ, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4477-4484.
20. Beck AH, Espinosa I, Gilks CB, Van de Rijn M, West RB. The fibromatosis signature defines a robust stromal response in breast carcinoma. *Lab Invest* 2008; 88(6): 591-601.
21. Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RH, Vincent AD, Wesseling J et al. Phosphorylated p-70S6K predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen versus no systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2014; 16(1): R6.
22. Behjati F, Atri M, Najmabadi H, Nouri K, Zamani M, Mehdipour P. Prognostic value of chromosome 1 and 8 copy number in invasive ductal breast carcinoma among Iranian women: an interphase FISH analysis. *Pathol Oncol Res* 2005; 11(3): 157-163.
23. Bellocq JP, Luporsi E, Barriere J, Bonastre J, Chetrit J, Le Corroller AG et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. *Ann Pathol* 2014; 34(5): 349-351.
24. Bergamaschi A, Christensen BL, Katzenellenbogen BS. Reversal of endocrine resistance in breast cancer: interrelationships among 14-3-3, FOXM1, and a gene signature associated with mitosis. *Breast Cancer Res* 2011; 13(3): R70.
25. Bergamaschi A, Madak-Erdogan Z, Kim YJ, Choi YL, Lu H, Katzenellenbogen BS. The forkhead transcription factor FOXM1 promotes endocrine resistance and invasiveness in estrogen receptor-positive breast cancer by expansion of stem-like cancer cells. *Breast Cancer Res* 2014; 16(5): 436.
26. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, Vora HH, Suthar TP, Chikhlikar PR et al. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(4): 305-311.

27. Bianchini G, Pusztai L, Karn T, Iwamoto T, Rody A, Kelly C et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2013; 15(5): R86.
28. Bleckmann A, Leha A, Artmann S, Menck K, Salinas-Riester G, Binder C et al. Integrated miRNA and mRNA profiling of tumor-educated macrophages identifies prognostic subgroups in estrogen receptor-positive breast cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(1): 155-166.
29. Bonuccelli G, Castello-Cros R, Capozza F, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Tsirigos A et al. The milk protein alpha-casein functions as a tumor suppressor via activation of STAT1 signaling, effectively preventing breast cancer tumor growth and metastasis. *Cell Cycle* 2012; 11(21): 3972-3982.
30. Bozhanov SS, Angelova SG, Krasteva ME, Markov TL, Christova SL, Gavrillov IG et al. Alterations in p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 genes and their effect in modifying clinicopathological characteristics and overall survival of Bulgarian patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(11): 1657-1669.
31. Buffa FM, Camps C, Winchester L, Snell CE, Gee HE, Sheldon H et al. MicroRNA-associated progression pathways and potential therapeutic targets identified by integrated mRNA and microRNA expression profiling in breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(17): 5635-5645.
32. Calabro A, Beissbarth T, Kuner R, Stojanov M, Benner A, Asslaber M et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(1): 69-77.
33. Cao H, Yang ZX, Jiang GQ. Expression and clinical significance of activating transcription factor 3 in human breast cancer. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16(11): 1151-1154.
34. Carvalho ST, Stiepcich MM, Fregnani JH, Nonogaki S, Rocha R, Soares FA. Evaluation of prognostic factors in stage IIA breast tumors and their correlation with mortality risk. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(4): 607-612.
35. Castagnetta LA, Granata OM, Traina A, Ravazzolo B, Amoroso M, Miele M et al. Tissue content of hydroxyestrogens in relation to survival of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8(10): 3146-3155.
36. Cava C, Bertoli G, Ripamonti M, Mauri G, Zoppis I, Della Rosa PA et al. Integration of mRNA expression profile, copy number alterations, and microRNA expression levels in breast cancer to improve grade definition. *PLoS One* 2014; 9(5): e97681.
37. Chai JC, Park S, Seo H, Cho SY, Lee YS. Identification of cancer-specific biomarkers by using microarray gene expression profiling. *Biochip J* 2013; 7(1): 57-62.
38. Chanrion M, Negre V, Fontaine H, Salvétat N, Bibeau F, Mac Grogan G et al. A gene expression signature that can predict the recurrence of tamoxifen-treated primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(6): 1744-1752.

39. Chen JQ, Bao Y, Lee J, Murray JL, Litton JK, Xiao L et al. Prognostic value of the trichorhinophalangeal syndrome-1 (TRPS-1), a GATA family transcription factor, in early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2534-2542.
40. Cheng CW, Wang HW, Chang CW, Chu HW, Chen CY, Yu JC et al. MicroRNA-30a inhibits cell migration and invasion by downregulating vimentin expression and is a potential prognostic marker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(3): 1081-1093.
41. Cheng SH, Horng CF, West M, Huang E, Pittman J, Tsou MH et al. Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4594-4602.
42. Cheng WY, Ou Yang TH, Anastassiou D. Development of a prognostic model for breast cancersurvival in an open challenge environment. *Sci Transl Med* 2013; 5(181): 181ra150.
43. Cho EY, Choi YL, Han JJ, Kim KM, Oh YL. Expression and amplification of Her2, EGFR and cyclin D1 in breast cancer: immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization. *Pathol Int* 2008; 58(1): 17-25.
44. Chooniedass-Kothari S, Hamedani MK, Troup S, Hube F, Leygue E. The steroid receptor RNA activator protein is expressed in breast tumor tissues. *Int J Cancer* 2006; 118(4): 1054-1059.
45. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20(1): 11-28.
46. Cornejo KM, Kandil D, Khan A, Cosar EF. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(1): 44-56.
47. Coutant C, Rouzier R, Qi Y, Lehmann-Che J, Bianchini G, Iwamoto T et al. Distinct p53 gene signatures are needed to predict prognosis and response to chemotherapy in ER-positive and ER-negative breast cancers. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2591-2601.
48. Creighton CJ, Casa A, Lazard Z, Huang S, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG et al. Insulin-like growth factor-I activates gene transcription programs strongly associated with poor breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4078-4085.
49. Cufer T, Borstnar S, Vrhovec I. Prognostic and predictive value of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitors PAI-1 and PAI-2 in operable breast cancer. *Int J Biol Markers* 2003; 18(2): 106-115.
50. Cufer T, Vrhovec I, Borstnar S. Prognostic significance of plasminogen activator inhibitor-1 in breast cancer, with special emphasis on locoregional recurrence-free survival. *Int J Biol Markers* 2002; 17(1): 33-41.
51. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486(7403): 346-352.

52. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4273-4278.
53. Dahl E, Kristiansen G, Gottlob K, Klamann I, Ebner E, Hinzmann B et al. Molecular profiling of laser-microdissected matched tumor and normal breast tissue identifies karyopherin alpha2 as a potential novel prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(13): 3950-3960.
54. Dales JP, Beaufils N, Silvy M, Picard C, Pauly V, Pradel V et al. Hypoxia inducible factor 1alpha gene (HIF-1alpha) splice variants: potential prognostic biomarkers in breast cancer. *BMC Med* 2010; 8: 44.
55. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Andrac-Meyer L, Ramuz O et al. CD105 expression is a marker of high metastatic risk and poor outcome in breast carcinomas: correlations between immunohistochemical analysis and long-term follow-up in a series of 929 patients. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(3): 374-380.
56. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L et al. Tie2/Tek expression in breast carcinoma: correlations of immunohistochemical assays and long-term follow-up in a series of 909 patients. *Int J Oncol* 2003; 22(2): 391-397.
57. Damasco C, Lembo A, Somma MP, Gatti M, Di Cunto F, Provero P. A signature inferred from *Drosophila* mitotic genes predicts survival of breast cancer patients. *PLoS One* 2011; 6(2): e14737.
58. De Cremoux P, Grandin L, Dieras V, Savignoni A, Degeorges A, Salmon R et al. Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen-activator-inhibitor type 1 predict metastases in good prognosis breast cancer patients. *Anticancer Res* 2009; 29(5): 1475-1482.
59. De Witte JH, Foekens JA, Brunner N, Heuvel JJ, Van Tienoven T, Look MP et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in cytosols and pellet extracts derived from primary breast tumours. *Br J Cancer* 2001; 85(1): 85-92.
60. DeGrendele H. Gene expression patterns in breast cancer may identify specific tumor phenotypes and predict disease outcome. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(4): 240-242.
61. Dellapasqua S, Bagnardi V, Regan MM, Rotmensz N, Mastropasqua MG, Viale G et al. A risk score based on histopathological features predicts higher risk of distant recurrence in premenopausal patients with lymph node-negative endocrine-responsive breast cancer. *Breast* 2012; 21(5): 621-628.
62. Deng L, Chen J, Zhong XR, Luo T, Wang YP, Huang HF et al. Correlation between activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and prognosis of breast cancer in Chinese women. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120511.

63. Descotes F, Riche B, Saez S, De Laroche G, Datchary J, Roy P et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is the most significant of the usual tissue prognostic factors in node-negative breast ductal adenocarcinoma independent of urokinase-type plasminogen activator. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(2): 168-177.
64. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, Romain S, Martin PM, Berthois Y. Clinical relevance of amphiregulin and VEGF in primary breast cancers. *Int J Cancer* 2004; 111(5): 733-740.
65. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, Romain S, Martin PM, Berthois Y. Determination of TGFbeta1 protein level in human primary breast cancers and its relationship with survival. *Br J Cancer* 2006; 94(2): 239-246.
66. Dong H, Lin YP, Ying XX, He PQ. The expressions of uPA and PAI-1 in patients with breast cancer and their clinical significance [Chinesisch]. *Tumor* 2013; 33(4): 361-367.
67. Dos Anjos Pultz B, Da Luz FA, De Faria PR, Oliveira AP, De Araujo RA, Silva MJ. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review. *J Cancer* 2014; 5(7): 559-571.
68. Dos Santos PB, Zanetti JS, Ribeiro-Silva A, Beltrao EI. Beta 1 integrin predicts survival in breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Diagn Pathol* 2012; 7: 104.
69. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829-1834.
70. Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, Mallon E, Howell A, Buzdar AU et al. Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. *Steroids* 2011; 76(8): 777-780.
71. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2783-2790.
72. Dublin E, Hanby A, Patel NK, Liebman R, Barnes D. Immunohistochemical expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in breast carcinoma: fibroblastic expression has strong associations with tumor pathology. *Am J Pathol* 2000; 157(4): 1219-1227.
73. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 640-647.
74. Eissa S, Matboli M, Shehata HH. Breast tissue-based microRNA panel highlights microRNA-23a and selected target genes as putative biomarkers for breast cancer. *Transl Res* 2015; 165(3): 417-427.
75. Ertel A, Dean JL, Rui H, Liu C, Witkiewicz AK, Knudsen KE et al. RB-pathway disruption in breast cancer: differential association with disease subtypes, disease-specific prognosis and therapeutic response. *Cell Cycle* 2010; 9(20): 4153-4163.

76. Espinosa E, Vara JA, Redondo A, Sanchez JJ, Hardisson D, Zamora P et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7278-7285.
77. Fan C, Prat A, Parker JS, Liu Y, Carey LA, Troester MA et al. Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 3.
78. Feng Y, Sun B, Li X, Zhang L, Niu Y, Xiao C et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103(3): 319-329.
79. Finetti P, Guille A, Adelaide J, Birnbaum D, Chaffanet M, Bertucci F. ESPL1 is a candidate oncogene of luminal B breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(1): 51-59.
80. Fleischer T, Frigessi A, Johnson KC, Edvardsen H, Touleimat N, Klajic J et al. Genome-wide DNA methylation profiles in progression to in situ and invasive carcinoma of the breast with impact on gene transcription and prognosis. *Genome Biol* 2014; 15(8): 435.
81. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(11): 1665-1671.
82. Forse CL, Yilmaz YE, Pinnaduwege D, O'Malley FP, Mulligan AM, Bull SB et al. Elevated expression of podocalyxin is associated with lymphatic invasion, basal-like phenotype, and clinical outcome in axillary lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 709-719.
83. Fox SB, Taylor M, Grondahl-Hansen J, Kakolyris S, Gatter KC, Harris AL. Plasminogen activator inhibitor-1 as a measure of vascular remodelling in breast cancer. *J Pathol* 2001; 195(2): 236-243.
84. Frings O, Augsten M, Tobin NP, Carlson J, Paulsson J, Pena C et al. Prognostic significance in breast cancer of a gene signature capturing stromal PDGF signaling. *Am J Pathol* 2013; 182(6): 2037-2047.
85. Gabriel B, Fischer DC, Orłowska-Volk M, Zur Hausen A, Schüle R, Müller JM et al. Expression of the transcriptional coregulator FHL2 in human breast cancer: a clinicopathologic study. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13(1): 69-75.
86. Garimella V, Hussain T, Agarwal V, Radhakrishna S, Fox JN, Kneeshaw PJ et al. Clinical response to primary letrozole therapy in elderly patients with early breast cancer: possible role for p53 as a biomarker. *Int J Surg* 2014; 12(8): 821-826.
87. Geffen DB, Amir N, Sion-Vardy N, Ariad S, Kachko L, Bayme M et al. Stage I breast cancer in a regional oncology practice in Israel 2002-2006: clinicopathologic features, risk estimation and planned therapy of 328 consecutive patients. *Breast* 2009; 18(5): 316-321.

88. Gelsi-Boyer V, Orsetti B, Cervera N, Finetti P, Sircoulomb F, Rouge C et al. Comprehensive profiling of 8p11-12 amplification in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2005; 3(12): 655-667.
89. Germain DR, Graham K, Glubrecht DD, Hugh JC, Mackey JR, Godbout R. DEAD box 1: a novel and independent prognostic marker for early recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 53-63.
90. Gerson Cwilich R, Alban de la Torre LF, Villalobos Prieto A, Serrano Olvera JA. Clinicopathological features, prognosis and influence in the adjuvant treatment of the risk recurrence groups determined by the 21 gene expression profile, Oncotype Dx, in early breast cancer [Spanisch]. *Gac Med Mex* 2012; 148(2): 117-124.
91. Giannopoulou I, Mylona E, Kapranou A, Mavrommatis J, Markaki S, Zoumbouli C et al. The prognostic value of the topographic distribution of uPAR expression in invasive breast carcinomas. *Cancer Lett* 2007; 246(1-2): 262-267.
92. Ginestier C, Cervera N, Finetti P, Esteyries S, Esterni B, Adelaide J et al. Prognosis and gene expression profiling of 20q13-amplified breast cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12(15): 4533-4544.
93. Glinsky GV, Higashiyama T, Glinskii AB. Classification of human breast cancer using gene expression profiling as a component of the survival predictor algorithm. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2272-2283.
94. Gluz O, Hofmann D, Würstlein R, Liedtke C, Nitz U, Harbeck N. Genomic profiling in luminal breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2013; 8(6): 414-422.
95. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG- 8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1685-1691.
96. Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, Nibbe AM, Visscher DW, Reynolds CA et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 1): 2080-2087.
97. Gong SJ, Rha SY, Chung HC, Yoo NC, Roh JK, Yang WI et al. Tissue urokinase-type plasminogen activator receptor levels in breast cancer. *Int J Mol Med* 2000; 6(3): 301-305.
98. Gu Y, Li P, Peng F, Zhang M, Zhang Y, Liang H et al. Autophagy-related prognostic signature for breast cancer. *Mol Carcinog* 25.01.2015 [Epub ahead of print].
99. Guler G, Uner A, Guler N, Han SY, Iliopoulos D, Hauck WW et al. The fragile genes FHIT and WWOX are inactivated coordinately in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(8): 1605-1614.

100. Gurbuz I, Ferralli J, Roloff T, Chiquet-Ehrismann R, Asparuhova MB. SAP domain-dependent Mkl1 signaling stimulates proliferation and cell migration by induction of a distinct gene set indicative of poor prognosis in breast cancer patients. *Mol Cancer* 2014; 13: 22.
101. Hallett RM, Hassell JA. E2F1 and KIAA0191 expression predicts breast cancer patient survival. *BMC Res Notes* 2011; 4: 95.
102. Han S, Park K, Kim HY, Lee MS, Kim HJ, Kim YD et al. Clinical implication of altered expression of Mad1 protein in human breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88(7): 1623-1632.
103. Han YC, Zeng XX, Wang R, Zhao Y, Li BL, Song M. Correlation of p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway to uPA expression in breast cancer [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2007; 26(1): 48-53.
104. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2113-2122.
105. Harbeck N, Alt U, Berger U, Kates R, Krüger A, Thomssen C et al. Long-term follow-up confirms prognostic impact of PAI-1 and cathepsin D and L in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 79-83.
106. Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 116-122.
107. Harbeck N, Schmitt M, Vetter M, Krol J, Paepke D, Uhlig M et al. Prospective biomarker trials chemo N0 and NNBC-3 Europe validate the clinical utility of invasion markers uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 2): 11-15.
108. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, Brown PH. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(1): 211-220.
109. Hautala LC, Greco D, Koistinen R, Heikkinen T, Heikkila P, Aittomaki K et al. Glycodelin expression associates with differential tumour phenotype and outcome in sporadic and familial non-BRCA1/2 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(1): 85-95.
110. Hein S, Müller V, Köhler N, Wikman H, Krenkel S, Streichert T et al. Biologic role of activated leukocyte cell adhesion molecule overexpression in breast cancer cell lines and clinical tumor tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(2): 347-360.
111. Helms MW, Kemming D, Pospisil H, Vogt U, Buerger H, Korsching E et al. Squalene epoxidase, located on chromosome 8q24.1, is upregulated in 8q+ breast cancer and indicates poor clinical outcome in stage I and II disease. *Br J Cancer* 2008; 99(5): 774-780.

112. Hillner BE. A gene expression profile independently predicted disease outcome in young women with breast cancer. *ACP J Club* 2003; 138(3): 82.
113. Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozikov J, Coric M, Belev B, Vrbanec D. Prognostic value of different factors in breast carcinoma. *Tumori* 2004; 90(1): 112-119.
114. Hua S, Kallen CB, Dhar R, Baquero MT, Mason CE, Russell BA et al. Genomic analysis of estrogen cascade reveals histone variant H2A.Z associated with breast cancer progression. *Mol Syst Biol* 2008; 4(1): 188.
115. Huang CC, Tu SH, Huang CS, Lien HH, Lai LC, Chuang EY. Multiclass prediction with partial least square regression for gene expression data: applications in breast cancer intrinsic taxonomy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 248648.
116. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Liu JS, Huang CS et al. Prediction consistency and clinical presentations of breast cancer molecular subtypes for Han Chinese population. *J Transl Med* 2012; 10(Suppl 1): S10.
117. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S et al. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Hormones and Cancer* 2012; 3(4): 147-159.
118. Issa AM, Chaudhari VS, Marchant GE. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15(2): 277-286.
119. Jacquemier J, Bertucci F, Finetti P, Esterni B, Charafe-Jauffret E, Thibault ML et al. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumour is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma. *Int J Cancer* 2012; 130(1): 96-104.
120. Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, Esterni B, Extra JM, Houvenaeghel G et al. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11(2): R23.
121. Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005; 65(3): 767-779.
122. Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, Kotkansalo T, Kronqvist P, Collan Y. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification; proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology* 2006; 48(6): 674-682.
123. Jamshidi M, Bartkova J, Greco D, Tommiska J, Fagerholm R, Aittomaki K et al. NQO1 expression correlates inversely with NFkappaB activation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 955-968.

124. Jansen MP, Knijnenburg T, Reijm EA, Simon I, Kerkhoven R, Droog M et al. Hallmarks of aromatase inhibitor drug resistance revealed by epigenetic profiling in breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73(22): 6632-6641.
125. Jerevall PL, Ma XJ, Li H, Salunga R, Kesty NC, Erlander MG et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011; 104(11): 1762-1769.
126. Jonsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringner M, Holm K, Hegardt C et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3): R42.
127. Joshi H, Bhanot G, Borresen-Dale AL, Kristensen V. Potential tumorigenic programs associated with TP53 mutation status reveal role of VEGF pathway. *Br J Cancer* 2012; 107(10): 1722-1728.
128. Jung SY, Han W, Lee JW, Ko E, Kim E, Yu JH et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5): 1112-1121.
129. Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer* 2011; 11: 143.
130. Karlsson E, Delle U, Danielsson A, Olsson B, Abel F, Karlsson P et al. Gene expression variation to predict 10-year survival in lymph-node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 254.
131. Karn T, Ruckhäberle E, Hanker L, Müller V, Schmidt M, Solbach C et al. Gene expression profiling of luminal B breast cancers reveals NHERF1 as a new marker of endocrine resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 409-420.
132. Kim C, Tang G, Pogue-Geile KL, Costantino JP, Baehner FL, Baker J et al. Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4160-4167.
133. Kim HS. Leptin and leptin receptor expression in breast cancer. *Cancer Res Treat* 2009; 41(3): 155-163.
134. Kim S, Nam H, Lee D. Exploring molecular links between lymph node invasion and cancer prognosis in human breast cancer. *BMC Syst Biol* 2011; 5(Suppl 2): S4.
135. Klem J, O'Shaughnessy JA. Gene expression profiling to predict outcome of chemotherapy for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(3): 176-178.
136. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, Van de Vijver MJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(3): 655-661.

137. Knutson TP, Daniel AR, Fan D, Silverstein KA, Covington KR, Fuqua SA et al. Phosphorylated and sumoylation-deficient progesterone receptors drive proliferative gene signatures during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2012; 14(3): R95.
138. Ko JH, Ko EA, Gu W, Lim I, Bang H, Zhou T. Expression profiling of ion channel genes predicts clinical outcome in breast cancer. *Mol Cancer* 2013; 12(1): 106.
139. Kobayashi T, Iwaya K, Moriya T, Yamasaki T, Tsuda H, Yamamoto J et al. A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. *BMC Clin Pathol* 2013; 13: 5.
140. Kok M, Linn S, Van de Vijver M. Estrogen receptor phenotypes defined by gene expression profiling. In: Fuqua SAW (Ed). *Hormone receptors in breast cancer*. New York: Springer; 2009. S. 231-248. (Cancer Treatment and Research; Band 147).
141. Konecny G, Untch M, Arboleda J, Wilson C, Kahlert S, Boettcher B et al. Her-2/neu and urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2448-2457.
142. Kotsch M, Sieuwerts AM, Grosser M, Meye A, Fuessel S, Meijer-van Gelder ME et al. Urokinase receptor splice variant uPAR-del4/5-associated gene expression in breast cancer: identification of rab31 as an independent prognostic factor. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(2): 229-240.
143. Kreike B, Hart G, Bartelink H, Van de Vijver MJ. Analysis of breast cancer related gene expression using natural splines and the Cox proportional hazard model to identify prognostic associations. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(3): 711-720.
144. Krig SR, Fietze S, Simion C, Miller JK, Fry WH, Rafidi H et al. Lrig1 is an estrogen-regulated growth suppressor and correlates with longer relapse-free survival in ER α -positive breast cancer. *Mol Cancer Res* 2011; 9(10): 1406-1417.
145. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(8): 2802-2807.
146. Lamelas ML, Vazquez J, Enguita MI, Rodriguez JC, Gonzalez LO, Merino AM et al. Apolipoprotein D expression in metastatic lymph nodes of breast cancer. *Int J Surg Investig* 2000; 2(4): 285-293.
147. Lamy PJ, Martin PM, Romieu G, Jacot W. Re: clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer; a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(2): 149.
148. Lancashire LJ, Powe DG, Reis-Filho JS, Rakha E, Lemetre C, Weigelt B et al. A validated gene expression profile for detecting clinical outcome in breast cancer using artificial neural networks. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(1): 83-93.

149. Lane J, Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. The expression and prognostic value of the guanine nucleotide exchange factors (GEFs) Trio, Vav1 and TIAM-1 in human breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2008; 5: 23.
150. Lee CH, Kuo WH, Lin CC, Oyang YJ, Huang HC, Juan HF. MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(6): 11560-11606.
151. Lei H, Hemminki K, Johansson R, Altieri A, Enquist K, Henriksson R et al. PAI-1 -675 4G/5G polymorphism as a prognostic biomarker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1): 165-175.
152. Lembo A, Di Cunto F, Provero P. Shortening of 3'UTRs correlates with poor prognosis in breast and lung cancer. *PLoS One* 2012; 7(2): e31129.
153. Levicar N, Kos J, Blejec A, Golouh R, Vrhovec I, Frkovic-Grazio S et al. Comparison of potential biological markers cathepsin B, cathepsin L, stefin A and stefin B with urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 and clinicopathological data of breast carcinoma patients. *Cancer Detect Prev* 2002; 26(1): 42-49.
154. Li HC, Cao DC, Liu Y, Hou YF, Wu J, Lu JS et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): 75-85.
155. Li J, Lenferink AE, Deng Y, Collins C, Cui Q, Purisima EO et al. Identification of high-quality cancer prognostic markers and metastasis network modules. *Nat Commun* 2010; 1: 34.
156. Liu J, Campen A, Huang S, Peng SB, Ye X, Palakal M et al. Identification of a gene signature in cell cycle pathway for breast cancer prognosis using gene expression profiling data. *BMC Med Genomics* 2008; 1: 39.
157. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 217-226.
158. Liu Z, Zhang XS, Zhang S. Breast tumor subgroups reveal diverse clinical prognostic power. *Sci Rep* 2014; 4: 4002.
159. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007; 25(10): 1239-1246.
160. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Wirapati P, Lallemand F, Tutt AM et al. Predicting prognosis using molecular profiling in estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. *BMC Genomics* 2008; 9: 239.
161. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 538-548.

162. Look MP. Pooled analysis of uPA and PAI-1 for prognosis in primary breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 70-72.
163. Look MP, Van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116-128.
164. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB et al. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol* 2013; 26(4): 485-495.
165. Luporsi E, Bellocq JP, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. *Oncologie* 2014; 16(4): 196-206.
166. Luqmani YA, Temmim L, Parkar AH, Mathew M. Clinical implications of urokinase and tissue type plasminogen activators and their inhibitor (PAI-1) in breast cancer tissue. *Oncol Rep* 2002; 9(3): 645-651.
167. Luther T, Kotzsch M, Meye A, Langerholc T, Fussel S, Olbricht N et al. Identification of a novel urokinase receptor splice variant and its prognostic relevance in breast cancer. *Thromb Haemost* 2003; 89(4): 705-717.
168. Lyng MB, Laenkholm AV, Tan Q, Vach W, Gravgaard KH, Knoop A et al. Gene expression signatures that predict outcome of tamoxifen-treated estrogen receptor-positive, high-risk, primary breast cancer patients: a DBCG study. *PLoS One* 2013; 8(1): e54078.
169. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2601-2608.
170. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004; 5(6): 607-616.
171. Ma Y, Qian Y, Wei L, Abraham J, Shi X, Castranova V et al. Population-based molecular prognosis of breast cancer by transcriptional profiling. *Clin Cancer Res* 2007; 13(7): 2014-2022.
172. Maciejczyk A, Jagoda E, Wysocka T, Matkowski R, Gyorffy B, Lage H et al. ABCC2 (MRP2, cMOAT) localized in the nuclear envelope of breast carcinoma cells correlates with poor clinical outcome. *Pathol Oncol Res* 2012; 18(2): 331-342.
173. Madden SF, Clarke C, Gaule P, Aherne ST, O'Donovan N, Clynes M et al. BreastMark: an integrated approach to mining publicly available transcriptomic datasets relating to breast cancer outcome. *Breast Cancer Res* 2013; 15(4): R52.

174. Makretsov NA, Huntsman DG, Nielsen TO, Yorlida E, Peacock M, Cheang MC et al. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1): 6143-6151.
175. Malmstrom P, Bendahl PO, Boiesen P, Brunner N, Idvall I, Ferno M. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2010-2019.
176. Manzano RG, Martinez-Navarro EM, Forteza J, Brugarolas A. Microarray phosphatome profiling of breast cancer patients unveils a complex phosphatase regulatory role of the MAPK and PI3K pathways in estrogen receptor-negative breast cancers. *Int J Oncol* 2014; 45(6): 2250-2266.
177. Marchionni L, Afsari B, Geman D, Leek JT. A simple and reproducible breast cancer prognostic test. *BMC Genomics* 2013; 14: 336.
178. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med* 2015; 17(7): 519-532.
179. Martin TA, Goyal A, Watkins G, Jiang WG. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(6): 488-496.
180. Mathioudaki K, Scorilas A, Ardavanis A, Lymberi P, Tsiambas E, Devetzi M et al. Clinical evaluation of PRMT1 gene expression in breast cancer. *Tumor Biology* 2011; 32(3): 575-582.
181. Mazouni C, Bonnier P, Romain S, Martin PM. A nomogram predicting the probability of primary breast cancer survival at 2- and 5-years using pathological and biological tumor parameters. *J Surg Oncol* 2011; 103(8): 746-750.
182. McKeen HD, Byrne C, Jithesh PV, Donley C, Valentine A, Yakkundi A et al. FKBPL regulates estrogen receptor signaling and determines response to endocrine therapy. *Cancer Res* 2010; 70(3): 1090-1100.
183. McLaughlin R, O'Hanlon D, McHale T, Connolly CE, Given HF. Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer. *Ir J Med Sci* 2001; 170(1): 11-13.
184. Mercier I, Casimiro MC, Wang C, Rosenberg AL, Quong J, Minkeu A et al. Human breast cancer-associated fibroblasts (CAFs) show caveolin-1 downregulation and RB tumor suppressor functional inactivation: implications for the response to hormonal therapy. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(8): 1212-1225.

185. Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Dallol A, Buhmeida A, Al-Thubaity F et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1355-1366.
186. Milde-Langosch K, Bamberger AM, Rieck G, Grund D, Hemminger G, Müller V et al. Expression and prognostic relevance of activated extracellular-regulated kinases (ERK1/2) in breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(12): 2206-2215.
187. Miller PC, Clarke J, Koru-Sengul T, Brinkman J, El-Ashry D. A Novel MAPK-microRNA signature is predictive of hormone-therapy resistance and poor outcome in ER-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(2): 373-385.
188. Modlich O, Bojar H. Can a 70-gene signature provide useful prognostic information in patients with node-negative breast cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(4): 216-217.
189. Möllerström E, Delle U, Danielsson A, Parris T, Olsson B, Karlsson P et al. High-resolution genomic profiling to predict 10-year overall survival in node-negative breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 198(2): 79-89.
190. Muranen TA, Greco D, Fagerholm R, Kilpivaara O, Kampjarvi K, Aittomaki K et al. Breast tumors from CHEK2 1100delC-mutation carriers: genomic landscape and clinical implications. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5): R90.
191. Murray GI, Patimalla S, Stewart KN, Miller ID, Heys SD. Profiling the expression of cytochrome P450 in breast cancer. *Histopathology* 2010; 57(2): 202-211.
192. Muscat GE, Eriksson NA, Byth K, Loi S, Graham D, Jindal S et al. Research resource: nuclear receptors as transcriptome; discriminant and prognostic value in breast cancer. *Mol Endocrinol* 2013; 27(2): 350-365.
193. Mylona EE, Alexandrou PT, Giannopoulou IA, Rafailidis PI, Markaki S, Keramopoulos A et al. Study of the topographic distribution of ets-1 protein expression in invasive breast carcinomas in relation to tumor phenotype. *Cancer Detect Prev* 2006; 30(2): 111-117.
194. Naderi A, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG et al. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. *Oncogene* 2007; 26(10): 1507-1516.
195. Nagalla S, Chou JW, Willingham MC, Ruiz J, Vaughn JP, Dubey P et al. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol* 2013; 14(4): R34.
196. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Prediction of pathologic complete response to sequential paclitaxel and 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide therapy using a 70-gene classifier for breast cancers. *Cancer* 2011; 117(16): 3682-3690.

197. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. High genomic grade index associated with poor prognosis for lymph node-negative and estrogen receptor-positive breast cancers and with good response to chemotherapy. *Cancer* 2011; 117(3): 472-479.
198. Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 299-306.
199. National Horizon Scanning Centre. Oncotype DX prognostic and predictive test for early breast cancer [online]. 01.04.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1148/1654.6134bfc3ac2e49e20f8e7d6b3fc0b4c0.pdf>.
200. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol* 2010; 176(5): 2131-2138.
201. Nicolini A, Ferrari P, Fallahi P, Antonelli A. An iron regulatory gene signature in breast cancer: more than a prognostic genetic profile? *Future Oncol* 2012; 8(2): 131-134.
202. Nishio M, Naoi Y, Tsunashima R, Nakauchi C, Kagara N, Shimoda M et al. 72-gene classifier for predicting prognosis of estrogen receptor-positive and node-negative breast cancer patients using formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissues. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(3): e73-e80.
203. Nuyten DS, Hastie T, Chi JT, Chang HY, Van de Vijver MJ. Combining biological gene expression signatures in predicting outcome in breast cancer: an alternative to supervised classification. *Eur J Cancer* 2008; 44(15): 2319-2329.
204. Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, Chi JT, Sneddon JB, Wessels LF et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006; 8(5): R62.
205. O'Brien SL, Fagan A, Fox EJ, Millikan RC, Culhane AC, Brennan DJ et al. CENP-F expression is associated with poor prognosis and chromosomal instability in patients with primary breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1434-1443.
206. Offersen BV, Riisbro R, Knoop A, Brünner N, Overgaard J. Lack of association between level of plasminogen activator inhibitor-1 and estimates of tumor angiogenesis in early breast cancer. *Acta Oncol* 2007; 46(6): 782-791.
207. Oh E, Choi YL, Park T, Lee S, Nam SJ, Shin YK. A prognostic model for lymph node-negative breast cancer patients based on the integration of proliferation and immunity. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(2): 499-509.

208. O'Leary PC, Penny SA, Dolan RT, Kelly CM, Madden SF, Rexhepaj E et al. Systematic antibody generation and validation via tissue microarray technology leading to identification of a novel protein prognostic panel in breast cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 175.
209. Oliveira-Costa JP, Zanetti J, Oliveira LR, Soares FA, Ramalho LZ, Silva Ramalho F et al. Significance of topoisomerase IIIbeta expression in breast ductal carcinomas: strong associations with disease-specific survival and metastasis. *Hum Pathol* 2010; 41(11): 1624-1630.
210. Onda M, Emi M, Nagai H, Nagahata T, Tsumagari K, Fujimoto T et al. Gene expression patterns as marker for 5-year postoperative prognosis of primary breast cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(9): 537-545.
211. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast* 2011; 20(Suppl 3): S87-S91.
212. Paik S. Molecular profiling of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(1): 59-63.
213. Parris TZ, Kovacs A, Aziz L, Hajizadeh S, Nemes S, Semaan M et al. Additive effect of the AZGP1, PIP, S100A8 and UBE2C molecular biomarkers improves outcome prediction in breast carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134(7): 1617-1629.
214. Pedersen AN, Mouridsen HT, Tenney DY, Brunner N. Immunoassays of urokinase (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) in detergent extracts of breast cancer tissue. *Eur J Cancer* 2003; 39(7): 899-908.
215. Pentheroudakis G, Kotoula V, Eleftheraki AG, Tsolaki E, Wirtz RM, Kalogeras KT et al. Prognostic significance of ESR1 gene amplification, mRNA/protein expression and functional profiles in high-risk early breast cancer: a translational study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *PLoS One* 2013; 8(7): e70634.
216. Perez-Rivas LG, Jerez JM, Carmona R, De Luque V, Vicioso L, Claros MG et al. A microRNA signature associated with early recurrence in breast cancer. *PLoS One* 2014; 9(3): e91884.
217. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res* 2006; 8(2): R23.
218. Peurala H, Greco D, Heikkinen T, Kaur S, Bartkova J, Jamshidi M et al. MiR-34a expression has an effect for lower risk of metastasis and associates with expression patterns predicting clinical outcome in breast cancer. *PLoS One* 2011; 6(11): e26122.
219. Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R Jr, Kute T, Willingham MC et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. *Sci Transl Med* 2010; 2(43): 43ra56.

220. Potapenko IO, Luders T, Russnes HG, Helland A, Sorlie T, Kristensen VN et al. Glycan-related gene expression signatures in breast cancer subtypes: relation to survival. *Mol Oncol* 2015; 9(4): 861-876.
221. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2866-2873.
222. Prat A, Parker JS, Fan C, Perou CM. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(1): 301-306.
223. Pritchard KI. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3): 625-626.
224. Rahko E, Blanco G, Bloigu R, Soini Y, Talvensaari-Mattila A, Jukkola A. Adverse outcome and resistance to adjuvant antiestrogen therapy in node-positive postmenopausal breast cancer patients: the role of p53. *Breast* 2006; 15(1): 69-75.
225. Rajput AB, Hu N, Varma S, Chen CH, Ding K, Park PC et al. Immunohistochemical assessment of expression of centromere protein-a (CENPA) in human invasive breast cancer. *Cancers (Basel)* 2011; 3(4): 4212-4227.
226. Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori* 2008; 94(3): 370-383.
227. Rathnagiriswaran S, Wan YW, Abraham J, Castranova V, Qian Y, Guo NL. A population-based gene signature is predictive of breast cancer survival and chemoresponse. *Int J Oncol* 2010; 36(3): 607-616.
228. Reddy GK. Gene expression profiling predicts therapeutic response and prognosis in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3): 199-201.
229. Ree AH, Pacheco MM, Tvermyr M, Fodstad O, Brentani MM. Expression of a novel factor, com1, in early tumor progression of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5): 1778-1783.
230. Resetskova E, Reis-Filho JS, Jain RK, Mehta R, Thorat MA, Nakshatri H et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(1): 97-108.
231. Revillion F, Charlier M, Lhotellier V, Hornez L, Giard S, Baranzelli MC et al. Messenger RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 1): 2088-2094.
232. Reynisdottir I, Arason A, Einarsdottir BO, Gunnarsson H, Staaf J, Vallon-Christersson J et al. High expression of ZNF703 independent of amplification indicates worse prognosis in patients with luminal B breast cancer. *Cancer Med* 2013; 2(4): 437-446.

233. Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V et al. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 2015; 7(2): 1-13.
234. Romain S, Bendahl PO, Guirou O, Malmström P, Martin PM, Fernö M. DNA-synthesizing enzymes in breast cancer (thymidine kinase, thymidylate synthase and thymidylate kinase): association with flow cytometric S-phase fraction and relative prognostic importance in node-negative premenopausal patients. *Int J Cancer* 2001; 95(1): 56-61.
235. Roman-Perez E, Casbas-Hernandez P, Pirone JR, Rein J, Carey LA, Lubet RA et al. Gene expression in extratumoral microenvironment predicts clinical outcome in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): R51.
236. Ross DT, Kim CY, Tang G, Bohn OL, Beck RA, Ring BZ et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody immunohistochemistry test in the NSABP B14 and B20 trials. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6602-6609.
237. Royce ME, Xia W, Sahin AA, Katayama H, Johnston DA, Hortobagyi G et al. STK15/Aurora-A expression in primary breast tumors is correlated with nuclear grade but not with prognosis. *Cancer* 2004; 100(1): 12-19.
238. Ruckhäberle E, Karn T, Engels K, Turley H, Hanker L, Müller V et al. Prognostic impact of thymidine phosphorylase expression in breast cancer: comparison of microarray and immunohistochemical data. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 549-557.
239. Ruckhäberle E, Karn T, Hanker L, Gätje R, Metzler D, Holtrich U et al. Prognostic relevance of glucosylceramide synthase (GCS) expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(1): 81-90.
240. Ruckhäberle E, Rody A, Engels K, Gaetje R, Von Minckwitz G, Schiffmann S et al. Microarray analysis of altered sphingolipid metabolism reveals prognostic significance of sphingosine kinase 1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(1): 41-52.
241. Ruiz Martin J, Perez Sanchez C, De las Heras Camino A. Three molecular classifications surrogate to four immunohistochemical markers in 374 invasive breast carcinomas with long follow-up: which is better? *Pathol Res Pract* 2013; 209(6): 337-344.
242. Saadatmand S, De Kruijf EM, Sajet A, Dekker-Ensink NG, Van Nes JG, Putter H et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. *Br J Surg* 2013; 100(2): 252-260.
243. Sabatier R, Finetti P, Cervera N, Lambaudie E, Esterni B, Mamessier E et al. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 407-420.
244. Sängler N, Ruckhäberle E, Bianchini G, Heinrich T, Milde-Langosch K, Müller V et al. OPG and P_gR show similar cohort specific effects as prognostic factors in ER positive breast cancer. *Mol Oncol* 2014; 8(7): 1196-1207.

245. Schmidt M. Genexpressionssignaturen beim Mammakarzinom. *Onkologie* 2013; 19(6): 465-470.
246. Schmidt M, Bohm D, Von Torne C, Steiner E, Puhl A, Pilch H et al. The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68(13): 5405-5413.
247. Schmidt M, Hellwig B, Hammad S, Othman A, Lohr M, Chen Z et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin kappa C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18(9): 2695-2703.
248. Schöndorf T, Eisele L, Göhring UJ, Valter MM, Warm M, Mallmann P et al. The V109G polymorphism of the p27 gene CDKN1B indicates a worse outcome in node-negative breast cancer patients. *Tumour Biol* 2004; 25(5-6): 306-312.
249. Schrohl AS, Holten-Andersen MN, Peters HA, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JG et al. Tumor tissue levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic marker in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2289-2298.
250. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 916-922.
251. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(19): 1504-1511.
252. Shkurnikov MY, Galatenko VV, Lebedev AE, Podol'skii VE, Tonevitskii EA, Mal'tseva DV. On statistical relationship between ADRA2A expression and the risk of breast cancer relapse. *Bull Exp Biol Med* 2014; 157(4): 454-458.
253. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68(9): 3108-3114.
254. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(18): 10393-10398.
255. Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE, Sledge GW Jr, Gray R. TOP2A RNA expression and recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2): 751-757.
256. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.

257. Spizzo G, Went P, Dirnhofer S, Obrist P, Simon R, Spichtin H et al. High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86(3): 207-213.
258. Srivastava M, Bubendorf L, Raffeld M, Bucher C, Torhorst J, Sauter G et al. Prognostic impact of ANX7-GTPase in metastatic and HER2-negative breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2344-2350.
259. Sten-Linder M, Seddighzadeh M, Engel G, Rutqvist LE, Linder S, Skoog L et al. Prognostic importance of the uPa/PAI-1 complex in breast cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 2861-2865.
260. Supernat A, Markiewicz A, Welnicka-Jaskiewicz M, Seroczynska B, Skokowski J, Sejda A et al. CD73 expression as a potential marker of good prognosis in breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 20(2): 103-107.
261. Surowiak P, Murawa D, Materna V, Maciejczyk A, Pudelko M, Ciesla S et al. Occurrence of stromal myofibroblasts in the invasive ductal breast cancer tissue is an unfavourable prognostic factor. *Anticancer Res* 2007; 27(4C): 2917-2924.
262. Szekely B, Iwamoto T, Szasz AM, Qi Y, Matsuoka J, Symmans WF et al. A 3-gene proliferation score (TOP-FOX-67) can re-classify histological grade-2, ER-positive breast cancers into low- and high-risk prognostic categories. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(3): 691-698.
263. Talieri M, Devetzi M, Scorilas A, Pappa E, Tsapralis N, Missitzis I et al. Human kallikrein-related peptidase 12 (KLK12) splice variants expression in breast cancer and their clinical impact. *Tumour Biol* 2012; 33(4): 1075-1084.
264. Tan BK, Tan LK, Yu K, Tan PH, Lee M, Sii LH et al. Clinical validation of a customized multiple signature microarray for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(2): 461-469.
265. Teschendorff AE, Naderi A, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Ellis IO, Aparicio S et al. A consensus prognostic gene expression classifier for ER positive breast cancer. *Genome Biol* 2006; 7(10): R101.
266. Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F, Bak M, Cold S, Kruse TA. Prediction of metastasis from low-malignant breast cancer by gene expression profiling. *Int J Cancer* 2007; 120(5): 1070-1075.
267. Thomssen C, Manfred S, Martina V, Eva K, Fritz JM, Nadia H. UPA and PAI-1: clinically validated prognosis factors for individualized therapy decisions in early breast cancer. *Tumor Biology* 2011; 32(Suppl 1): S16.
268. Tobin NP, Lindström LS, Carlson JW, Bjöhle J, Bergh J, Wennmalm K. Multi-level gene expression signatures, but not binary, outperform Ki67 for the long term prognostication of breast cancer patients. *Mol Oncol* 2014; 8(3): 741-752.

269. Tokunaga E, Nakashima Y, Yamashita N, Hisamatsu Y, Okada S, Akiyoshi S et al. Overexpression of metadherin/MTDH is associated with an aggressive phenotype and a poor prognosis in invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2014; 21(3): 341-349.
270. Tomes L, Emberley E, Niu Y, Troup S, Pastorek J, Strange K et al. Necrosis and hypoxia in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(1): 61-69.
271. Troester MA, Herschkowitz JI, Oh DS, He X, Hoadley KA, Barbier CS et al. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 276.
272. Tuna M, Smid M, Martens JW, Foekens JA. Prognostic value of acquired uniparental disomy (aUPD) in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(1): 189-196.
273. Tutt A, Wang A, Rowland C, Gillett C, Lau K, Chew K et al. Risk estimation of distant metastasis in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer patients using an RT-PCR based prognostic expression signature. *BMC Cancer* 2008; 8: 339.
274. Van Laere S, Beissbarth T, Van der Auwera I, Van den Eynden G, Trinh XB, Elst H et al. Relapse-free survival in breast cancer patients is associated with a gene expression signature characteristic for inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22): 7452-7460.
275. Van 't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871): 530-536.
276. Van Vliet MH, Klijn CN, Wessels LF, Reinders MJ. Module-based outcome prediction using breast cancer compendia. *PLoS One* 2007; 2(10): e1047.
277. Vestey SB, Perks CM, Sen C, Calder CJ, Holly JM, Winters ZE. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in invasive breast cancers and ductal carcinoma in situ: implications for clinicopathology and patient outcome. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1): R119-R129.
278. Vollan HKM, Rueda OM, Chin SF, Curtis C, Turashvili G, Shah S et al. A tumor DNA complex aberration index is an independent predictor of survival in breast and ovarian cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(1): 115-127.
279. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is a novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. *Hum Pathol* 2009; 40(11): 1528-1533.
280. Wang C, Mayer JA, Mazumdar A, Brown PH. The rearranged during transfection/papillary thyroid carcinoma tyrosine kinase is an estrogen-dependent gene required for the growth of estrogen receptor positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(2): 487-500.

281. Wang J, Xu L, Liu Y, Chen J, Jiang H, Yang S et al. Expression of cyclin kinase subunit 2 in human breast cancer and its prognostic significance. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(12): 8593-8601.
282. Wang L, Niu Z, Zhang L, Liu X, Wang X, Li F et al. Clinicopathological significance of mesothelin expression in invasive breast cancer. *J Int Med Res* 2012; 40(3): 909-916.
283. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460): 671-679.
284. Wang Y, Zhe H, Ding Z, Gao P, Zhang N, Li G. Cancer stem cell marker Bmi-1 expression is associated with basal-like phenotype and poor survival in breast cancer. *World J Surg* 2012; 36(5): 1189-1194.
285. Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry. *Breast Cancer Res* 2010; 12(Suppl 4): S5.
286. Wennmalm K, Calza S, Ploner A, Hall P, Bjöhle J, Klaar S et al. Gene expression in 16q is associated with survival and differs between Sorlie breast cancer subtypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46(1): 87-97.
287. Wittliff JL, Kruer TL, Andres SA, Smolenkova I. Molecular signatures of estrogen receptor-associated genes in breast cancer predict clinical outcome. In: Li JJ, Li SA, Mohla S, Rochefort H, Maudelonde T (Ed). *Hormonal carcinogenesis V*. New York: Springer; 2008. S. 349-357. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Band 617).
288. Witzel I, Milde-Langosch K, Schmidt M, Karn T, Becker S, Wirtz R et al. Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 2205-2213.
289. Witzel ID, Milde-Langosch K, Wirtz RM, Roth C, Ihnen M, Mahner S et al. Comparison of microarray-based RNA expression with ELISA-based protein determination of HER2, uPA and PAI-1 in tumour tissue of patients with breast cancer and relation to outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(11): 1709-1718.
290. Wu G, Stein L. A network module-based method for identifying cancer prognostic signatures. *Genome Biol* 2012; 13(12): R112.
291. Wu Y, Sarkissyan M, Elshimali Y, Vadgama JV. Triple negative breast tumors in African-American and Hispanic/Latina women are high in CD44+, low in CD24+, and have loss of PTEN. *PLoS One* 2013; 8(10): e78259.
292. Xiao JP, Yu XF, Xu XQ, Zhang L, He FR, Qi Y et al. Relation between angiogenesis, fibrinolysis and invasion/metastasis in breast cancer [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27(4): 226-228.

293. Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Yamamoto S, Fujiwara S, Fu P, Honda Y et al. Comparison of prognostic values between combined immunohistochemical score of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, Ki-67 and the corresponding gene expression score in breast cancer. *Mod Pathol* 2013; 26(1): 79-86.
294. Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA* 2008; 14(11): 2348-2360.
295. Yan M, Xu H, Waddell N, Shield-Artin K, Haviv I, McKay MJ et al. Enhanced RAD21 cohesin expression confers poor prognosis in BRCA2 and BRCA1, but not BRCA1 familial breast cancers. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): R69.
296. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 105.
297. Ye C, Cai Q, Dai Q, Shu XO, Shin A, Gao YT et al. Expression patterns of the ATM gene in mammary tissues and their associations with breast cancer survival. *Cancer* 2007; 109(9): 1729-1735.
298. Yoshimura N, Harada N, Bukholm I, Karesen R, Borresen-Dale AL, Kristensen VN. Intratumoural mRNA expression of genes from the oestradiol metabolic pathway and clinical and histopathological parameters of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6(2): R46-R55.
299. You Y, Deng J, Zheng J, Hu M, Li N, Wu H et al. IL-21 gene polymorphism is associated with the prognosis of breast cancer in Chinese populations. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 893-901.
300. Yu JX, Sieuwerts AM, Zhang Y, Martens JW, Smid M, Klijn JG et al. Pathway analysis of gene signatures predicting metastasis of node-negative primary breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 182.
301. Yu M, Lin G, Arshadi N, Kalatskaya I, Xue B, Haider S et al. Expression profiling during mammary epithelial cell three-dimensional morphogenesis identifies PTPRO as a novel regulator of morphogenesis and ErbB2-mediated transformation. *Mol Cell Biol* 2012; 32(19): 3913-3924.
302. Yu P, Xiao NX, Chen YP. Expression of P-glycoprotein and lung resistance protein in breast carcinoma and its relationship with prognosis [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2003; 22(12): 1339-1342.
303. Zhang H, Liu X, Warden CD, Huang Y, Loera S, Xue L et al. Prognostic and therapeutic significance of ribonucleotide reductase small subunit M2 in estrogen-negative breast cancers. *BMC Cancer* 2014; 14: 664.
304. Zhang JX, Huang XX, Cai MB, Tong ZT, Chen JW, Qian D et al. Overexpression of the secretory small GTPase Rab27B in human breast cancer correlates closely with lymph node metastasis and predicts poor prognosis. *J Transl Med* 2012; 10: 242.

305. Zhang KX, Ouellette BF. CAERUS: predicting CAnceR oUtcomeS using relationship between protein structural information, protein networks, gene expression data, and mutation data. *PLoS Comput Biol* 2011; 7(3): e1001114.
306. Zhang L, Gong C, Lau SL, Yang N, Wong OG, Cheung AN et al. SpliceArray profiling of breast cancer reveals a novel variant of NCOR2/SMRT that is associated with tamoxifen resistance and control of ER α transcriptional activity. *Cancer Res* 2013; 73(1): 246-255.
307. Zhang Y, Sieuwerts AM, McGreevy M, Casey G, Cufer T, Paradiso A et al. The 76-gene signature defines high-risk patients that benefit from adjuvant tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 303-309.
308. Zhang Z, Chen D, Fenstermacher DA. Integrated analysis of independent gene expression microarray datasets improves the predictability of breast cancer outcome. *BMC Genomics* 2007; 8: 331.
309. Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, Sugiura H, Omoto Y, Ando Y et al. HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6962-6968.
310. Zhao W, Luo J, Jiao S. Comprehensive characterization of cancer subtype associated long non-coding RNAs and their clinical implications. *Sci Rep* 2014; 4: 6591.
311. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Vollan HK, Russnes HG, Kristensen VN et al. Systematic assessment of prognostic gene signatures for breast cancer shows distinct influence of time and ER status. *BMC Cancer* 2014; 14: 211.
312. Zhou T, Wang T, Garcia JG. Expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase-influenced genes predicts recurrence-free survival in lung and breast cancers. *Sci Rep* 2014; 4: 6107.
313. Zhou X, Tan M, Stone Hawthorne V, Klos KS, Lan KH, Yang Y et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6779-6788.
314. Zhou Y, Eppenberger-Castori S, Marx C, Yau C, Scott GK, Eppenberger U et al. Activation of nuclear factor-kappaB (NFkappaB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(5): 1130-1144.
315. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008; 4(5): 603-610.
316. Zwart W, Theodorou V, Kok M, Canisius S, Linn S, Carroll JS. Oestrogen receptor-co-factor-chromatin specificity in the transcriptional regulation of breast cancer. *EMBO J* 2011; 30(23): 4764-4776.

E5 (Vollpublikation)

1. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ 2010; 25(1): 1-4.
2. Acharya CR, Hsu DS, Anders CK, Anguiano A, Salter KH, Walters KS et al. Gene expression signatures, clinicopathological features, and individualized therapy in breast cancer. JAMA 2008; 299(13): 1574-1587.
3. Bartlett JMS, Bloom KJ, Robson T, Lawton TJ, Van de Velde CJH, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the TEAM pathology study. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl).
4. Benedetti G, Finicelli M, Squillaro T, Pistilli B, Marcellusi A, Mariani P et al. Stemness gene expression profile and correlation with clinicopathologic features (CPfs) in breast cancer (BC) patients (pts). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 1064.
5. Bianchini G, Pusztai L, Iwamoto T, Kelly CM, Zambetti M, Fasolo A et al. Molecular tumor characteristics influence adjuvant endocrine treatment outcome. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): S1-7.
6. Borresen-Dale A. Role of TP53 and other tumour suppressors in breast cancer development and progression. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 5): S16.
7. Buechler S, Badve SS. Prediction of late relapse in patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 11065.
8. Burke E, Trodden D, Plun-Favreau J, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay: a roadmap of clinical evidence. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S206.
9. Chavez-Mac GM, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Rastogi P, Mamounas EP, Ganz PA et al. A phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy +/-one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor-HR) positive and HER2-negative breast cancer: SWOG/NSABP s1207. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): OT2-2-04.
10. Cheng WY, Ou Yang TH, Maurer M, Anastassiou D. BCAM (breast cancer attractor metagenes): a new tool for assessing breast cancer prognosis. Cancer Res 2014; 74(19 Suppl): 2878.
11. Connell LC, Teo M, O'Reilly S, Beamish R, Moylan EJ. Does Oncotype DX recurrence score correlate with survival benefit in "good prognosis" patients as estimated by AdjuvantOnline!? J Clin Oncol 2011; 29(27 Suppl): 38.
12. Cristofanilli M, Turk M, Kaul K, Weaver J, Wesseling J, Stork-Sloots L et al. Molecular subtyping improves stratification of patients into diagnostically more meaningful risk groups. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P3-05-01.

13. Cuzick J, Sestak I, Ferree S, Cowens JW, Dowsett M. Prediction of late breast cancer recurrence by the ROR (PAM50) score in postmenopausal women in the TransATAC cohort. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 9): ix75-ix76.
14. Dowsett M, Afentakis M, Pineda S, Salter J, Howell A, Buzdar A et al. Immunohistochemical (IHC) BAG1 expression improves the estimation of residual risk (RR) by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-01.
15. Dowsett M, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Pineda S, Cowens JW, Ferree S et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score with oncotypedx and IHC4 for predicting residual risk of RFS and distant-(D)RFS after endocrine therapy: a TransATAC study. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): S4-5.
16. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Lopez-Knowles E, Cuzick J. Oestrogen module of 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for ER+HER2-breast cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S105-S106.
17. Drukker CA, Nijenhuis MV, Elias SG, Wesseling J, Russell NS, De Snoo F et al. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-42.
18. Drukker CA, Van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJT, Van de Vijver MJ, Van 't Veer LJ. Impact of the 70-gene signature on long term breast cancer outcome. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S203.
19. Dubsky P, Brase JC, Fisch K, Jakesz R, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score identifies late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): S4-3.
20. Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 534.
21. Evans WE. Gene expression microarrays as a prognostic test. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(12): 902-904.
22. Filipits M, Dubsky PC, Rudas M, Brase JC, Kronenwett R, Weber KE et al. Impact of the EndoPredict-clin score on risk stratification in ER-positive, HER2-negative breast cancer after considering clinical guidelines. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 542.
23. Fitzal F, Filipits M, Fesl C, Rudas M, Dubsky PC, Bartsch R et al. Predicting local recurrence using PAM50 in postmenopausal endocrine responsive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2014; 32(15 Suppl).
24. Fitzal F, Filipits MF, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. Tailoring local therapy in post-menopausal endocrine responsive HER2neu negative breast cancer patients based on their genetic risk profile using Endopredict. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S97.

25. Fumagalli D, Metzger O, Veys I, Catteau A, Michiels S, Sandy H et al. Use of genomic grade index to improve tumor grading of invasive lobular breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl).
26. Fyles A, McCready D, Pintilie M, Shi W, Done S, Miller N et al. Luminal a subtype predicts radiation response in patients with T1N0 breast cancer enrolled in a randomized trial of tamoxifen with or without breast radiation. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): S2-2.
27. Giampaolo B, Pusztai L, Qi Y, Iwamoto T, Kelly CM, Zambetti M et al. A dendritic metagene that predicts prognosis and endocrine resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 545.
28. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Liedtke C, Christgen M et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(Suppl 1): 11-12.
29. Gnant M, Dowsett M, Filipits M, Lopez-Knowles E, Greil R, Balic M et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups in node-positive postmenopausal HR+ early breast cancer patients treated with endocrine therapy: a combined analysis of 2,485 patients from ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score and intrinsic subtype. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): 506.
30. Gnant M, Filipits M, Mlineritsch B, Dubsy P, Jakesz R, Kwasny W et al. Clinical validation of the PAM50 risk of recurrence (ROR) score for predicting residual risk of distant-recurrence (DR) after endocrine therapy in postmenopausal women with ER+ early breast cancer (EBC): an ABCSG study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-02.
31. Goldstein L, Ravdin P, Gray R, Yoshizawa C, Childs B, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay compared with Adjuvant! in hormone receptor (HR) positive operable breast cancer with 0-3 positive axillary nodes treated with adjuvant chemohormonal therapy (CHT): an analysis of intergroup trial E2197. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1): S17.
32. Gregor MCM, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Rastogi P, Mamounas EP, Ganz PA et al. Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy with or without one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor-(HR) positive and HER2-neu-negative breast cancer: SWOG/NSABP S1207. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): TPS657.
33. Harbeck N, Gluz O, Hofmann D, Kreipe HH, Christgen M, Svedman C et al. Run-in phase of prospective WSG ADAPT HR+/HER2-trial demonstrates feasibility of early endocrine sensitivity prediction by Recurrence Score and conventional parameters in clinical routine. *Oncol Res Treat* 2014; 37(Suppl 1): 9.
34. Harbeck N, Hofmann D, Gluz O, Kates RE, Kummel S, Nuding B et al. ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): TPS655.

35. Harbeck N, Meisner C, Prechtel A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(3): 213-213.
36. Hayes. Gene expression profiling for prognosis of recurrence of primary breast cancer. Lansdale: Hayes; 2008.
37. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2011.
38. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2013.
39. Hayes. Mammostrat for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2012.
40. Hayes. Oncotype DX for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2010.
41. Hayes. Oncotype DX for the prediction of recurrence of invasive breast cancer. Lansdale: Hayes; 2012.
42. Hisamatsu Y, Tokunaga E, Akiyoshi S, Okada S, Yamashita N, Oki E et al. The expression of GATA-3 and FOXA1 in breast cancer: the biomarkers of hormone sensitivity in luminal-type tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl).
43. Jaggi R, Quabius S, Krupp G. A case study: Molecular profiling of breast cancer from formalin-fixed, archival material-gene expression profiles from FFPE samples with improved RNA decrosslinking technology. *J Biomol Tech* 2011; 22(Suppl): S45.
44. Janicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R21.
45. Karn T, Hatzis C, Symmans F, Pusztai L, Ruckhaberle E, Schmidt M et al. SET index predicts response to endocrine therapy rather than prognosis independently of other genomic signatures in a blinded validation study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-17.
46. Karn T, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Ruckhaberle E, Schmidt M et al. Independent blinded validation of the genomic index of sensitivity to endocrine therapy (SET). *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 2): ii18.
47. Larsen MS, Bjerre KD, Laenkholm AV, Giobbie Hurder A, Ejlertsen B, Lykkesfeldt AE et al. Bcl-2 as a prognostic marker in breast cancer patients receiving endocrine therapy. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-08.
48. Linderholm B, Klintman M, Ferno M, Grabau D, Look MP, Bendahl PO et al. Triple negative breast cancer: prognostic implications of factors involved in angiogenesis and invasion in node-negative patients. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S199.
49. Lisette SS, Yao K, Turk M, Kaul K, Weaver JE, De Snoo F et al. Molecular subtyping using MammaPrint and BluePrint as an outcome predictor in 180 U.S. breast cancer (BC) patients. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 577.

50. London S. PAM50 predicts metastasis in early node-positive disease. *Oncology Report* 2013; 9(August): 5.
51. Lyng MB, Laenkholm AV, Tan Q, Vach W, Gravgaard KH, Knoop A et al. Gene expression profile that predict outcome of tamoxifen-treated estrogen receptor-positive high-risk, primary breast cancer patients: a DBCG study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P4-09-04.
52. Makinen E. Gene expression profiling tests for breast cancer [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 27.02.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001443/frame.html>.
53. Martinez-Ferez I, Marquez-Peláez S, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Prognostic genomic tests in breast cancer: clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S200.
54. Mazouni C, Spyrtos F, Romain S, Fina F, Bonnier P, Ouafik L et al. A nomogram to predict prognosis in node-negative breast carcinoma. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P4-09-29.
55. McCullough A, Dueck A, Ocal T, Lidner T, Gray R, Nabil W et al. Back to basics: traditional Nottingham grade mitotic scores alone are significant in predicting survival. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(Suppl 2): 81-82.
56. Metzger O, Michiels S, Singhal SK, Bertucci F, Desmedt C, Fumagalli D et al. Urokinase-type plasminogen activator gene (PLAU) to predict clinical outcome in invasive lobular carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl 1): e21010.
57. National Horizon Scanning Centre. MammaPrint (gene test) for breast cancer - prognostic test: horizon scanning technology briefing [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 27.02.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32008100372/frame.html>.
58. Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, Kumaki N, Shirane M, Mori K et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has a similar proliferation predictive power as various first-generation gene signatures in breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 9): ix112.
59. Nijenhuis MV, Drukker CD, Elias SG, Wesseling J, Bartelink H, Whitworth P et al. The 70-gene signature predicts the risk of locoregional recurrence after adequate breast surgery. *Eur J Cancer* 2013; 49(Suppl 2): S400.
60. Nitz U, Gluz O, Krepe H, Liedtke B, Aktas B, Henschen S et al. First interim toxicity analysis of the randomized phase III WSG plan B trial comparing 4xEC-4xDoc versus 6xTC in breast cancer patients with HER2 negative breast cancer (BC). *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P5-18-03.

61. Park YH, Im SA, Cho EY, Ahn JH, Woo SY, Kim S et al. Validation and comparison of CS-IHC4 score with a nomogram based on Ki67 index, Adjuvant! Online and St. Gallen risk stratification to predict recurrence in early Hormone Receptor (HR)-positive breast cancers. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-05-20.
62. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Prognostic utility of histone modifier gene expression profiles in human breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P1-05-05.
63. Rakha E, Soria D, Lemetre C, Green A, Powe D, Nolan C et al. Nottingham prognostic index plus (NPI+): a modern clinical decision-making tool in breast cancer. *J Pathol* 2013; 231(Suppl 1): S19.
64. Ramsey SD, Barlow WE, Moinpour C, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Veenstra DL et al. Incorporating comparative effectiveness research study endpoints into the treatment for positive-node, endocrine-responsive breast cancer (RxPONDER) study. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl): TPS101.
65. Russell CA, Stoppler MC, Rothney M, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay in small (<1cm) tumors. *J Clin Oncol* 2014; 32(26 Suppl): 33.
66. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van 't Veer LJ, Rubio IT et al. Baseline results of the EORTC 10041/MINDACT TRIAL (microarray in node 0-3 positive disease may avoid chemotherapy). *Eur J Cancer* 2013; 49(Suppl 2): S464-S465.
67. Schmitt M, Kiechle M, Schwarz-Boeger U, Langer R, Nakayama S, Matsushima T et al. Clinical value of combination assay for quantitative determination of cancer biomarkers C2P and uPA/PAI-1 for disease recurrence prediction of early breast cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-11-08.
68. Schnabel CA, Zhang Y, Kesty NC, Erlander MG. Prognostic utility of breast cancer index for late relapse in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-12.
69. Schroeder C, Witzel I, Müller V, Wirtz R, Schumacher U, Milde-Langosch K. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(Suppl 1): 82-83.
70. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Filipits M, Dubsky P, Cowens W et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of 2485 patients from the ABCSG-8 and transATAC studies using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): S6-04.
71. Sestak I, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Erlander M, Goss PE et al. Clinical impact of differential risk stratification by breast cancer index (BCI) versus recurrence score (RS) in HR+ early-stage breast cancer: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2014; 32(15 Suppl): 532.
72. SgROI D, Goss PE, Chapman JAW, Richardson E, Binns SN, Zhang Y et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the breast cancer index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 561.

73. SgROI DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG et al. Comparative performance of breast cancer index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in hormonal receptor-positive lymph node-negative breast cancer patients: a TransATAC Study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): S1-9.
74. SgROI DC, Sestak I, Zhang Y, Erlander MG, Schnabel CA, Goss PE et al. Evaluation of prognostic and predictive performance of breast cancer index and its components in hormonal receptor-positive breast cancer patients: a TransATAC study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-15.
75. Sotiriou C, Ignatiadis M, Desmedt C, Azim HA Jr, Veys I, Larsimont D et al. Independent validation of Genomic Grade in the BIG 1-98 study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr S4-4.
76. Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE Jr, Sledge GW, Gray R. Topoisomerase 2 alpha (TOP2A) RNA expression provides prognostic information in hormone receptor positive breast cancer that is complementary to a simulated algorithm for recurrence score. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-13.
77. Stein R, Makris A, Hughes-Davies L, Campbell AF, Marshall A, Bartlett JMS et al. OPTIMA prelim: optimal personalized treatment of early breast cancer using multiparameter tests. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): TPS656.
78. Szasz A, Li Q, Sztupinszki Z, Tokes AM, Szekely B, Szendroi M et al. Gene expression signature topfox reflecting chromosomal instability refines prediction of prognosis in grade 2 breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 1): S180.
79. Tang P, Chen H, Wang J, Skinner K, Shayne M, Ling M et al. Modified magee equations predict clinical outcome for breast cancer patients. *Lab Invest* 2015; 95(Suppl 1): 69A.
80. Van den Eynden GG, Van Laere SJ, Smid M, Martens JW, Foekens JA, Vermeulen PB et al. The presence of a fibrotic focus adds significant prognostic information to the prognostic 76-gene relapse score in lymph node negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P5-14-14.
81. Viale G, Bogaerts J, Van't Veer L, Rutgers E, Piccart M, De Snoo F et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER-2 only) and microarray readout (by TargetPrint) of ER/PR/HER2: results from the MINDACT trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P1-07-06.
82. Vollan HKM, Rueda OM, Borresen-Dale AL, Aparicio S, Caldas C. A tumor DNA complexity index is an independent predictor of survival in a dataset of 1950 breast cancers: a METABRIC group study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-20.
83. Witzel I, Milde-Langosch K, Schmidt M, Karn T, Rody A, Wirtz R et al. Role of uPA and PAI-1 mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P6-06-44.

84. Yang HH, Lee MP. Robust feature selection and gene committee predictor for breast cancer patient survival prediction. *Cancer Res* 2014; 74(19 Suppl): 4125.
85. Yao K, Turk M, Goldschmidt R, Kaul K, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. MammaPrint as a predictor of local-regional recurrence: findings from a United States early-stage breast cancer patient cohort. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(Suppl 2): 128.
86. Yao K, Turk M, Kaul K, Weaver J, De Snoo F, Stork-Sloots L et al. Molecular subtyping using MammaPrint and Blueprint as an outcome predictor in U.S. breast cancer (BC) patients. *J Clin Oncol* 2012; 30(27 Suppl): 9.
87. Yao K, Turk M, Kaul K, Wesseling J, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. MammaPrint and Blueprint in early breast cancer: clinical implications of prognostic stratification and molecular subtyping. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P2-11-23.
88. Zardavas D, Fumagalli D, Borwn DN, Desmedt C, Metzger-Filho O, Piccart M et al. Understanding the biology and prognosis of PIK3CA gene mutations in primary breast cancer using gene expression profiling: a pooled analysis. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P2-11-02.
89. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Jerevall PL, Jankowitz RC, Stal O et al. Prediction of early and late distant recurrence in early-stage breast cancer with Breast Cancer Index. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): 594.

A6.2.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen (Prognosestudien)

E1 (Population)

1. Martin M, Brase JC, Perou CM, Ruiz A, Prat A, Weber KE et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with EndoPredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: a GEICAM/ 9906 sub-study. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P2-11-06.

E2 (Index-Biomarker)

1. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.

E4 (Studientyp)

1. Dowsett M, Pineda S, Cuzick J. Reply to M. Rosman et al. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): e648.
2. Ettl J, Grosse-Lackmann K, Hapfelmeier A, Klein E, Paepke S, Petry C et al. Prospective comparison of uPA/PAI-1 and EndoPredict-clin score in the management of primary ER-positive, HER2-negative breast cancer: impact on risk stratification and treatment decisions. *J Clin Oncol* 31(15 Suppl): 581.

3. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. London: NICE; 2013. (NICE Diagnostics Guidances; Band 10). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-oncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-1053623071429>.

E5 (Vollpublikation)

1. Produktdokumentation zur CE-Markierung des EndoPredicts.
2. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston R, Yeh I et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer (S8814, INT0100). *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(3): 585.
3. Gluz O, Hofmann D, Kates RE, Harbeck N, Nitz U. ADAPT: Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [Poster]. 35th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 04.-08.12.2012; San Antonio, USA.
4. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Christgen M, Liedtke C et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): S4-3.
5. Liebermann N, Baehner R, Soussan-Gutmann L, Klang S, Yoshizawa C, Shak S et al. Evaluation of recurrence score and traditional clinicopathologic assessments in a large estrogen receptor-positive, lymph node-negative patient cohort [Poster]. ASCO Annual Meeting; 03.-07.06.2011; Chicago, USA.
6. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG et al. Comparative performance of breast cancer index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in hormonal receptor-positive lymph node-negative breast cancer patients: a TransATAC Study. *Cancer Res* 72(24 Suppl): 92s-93s.
7. Shivers SC, Clark L, Esposito N, Howard N, King J, Acs G et al. Direct comparison of risk classification between MammaPrint, Oncotype DX and MammoStrat assays in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P6-06-02.
8. Shivers SC, Vice M, Glancy J, Esposito N, Acs G, Vrcelj V et al. Molecular Subtypes of cases discordant between risk classification assays in patients with ER+, N0-N1 breast cancer [online]. In: 31st Annual Miami Breast Cancer Conference; 06.-09.03.2015; Miami, USA. URL: http://health.usf.edu/nocms/publicaffairs/now/pdfs/Miami%20Breast%20CC_Cox_Shivers_poster%20abstract.pdf.

A7 Studiendesigns

Im Folgenden werden die Studiendesigns beschrieben, die sich dazu eignen, den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu evaluieren [10,36,37,105].

Interaktionsdesign (Marker by Treatment Interaction Design)

Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die Biomarker-Ausprägungen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Marker-Ausprägung und Therapie herangezogen werden [10,36,37]. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis (siehe Abbildung 11).

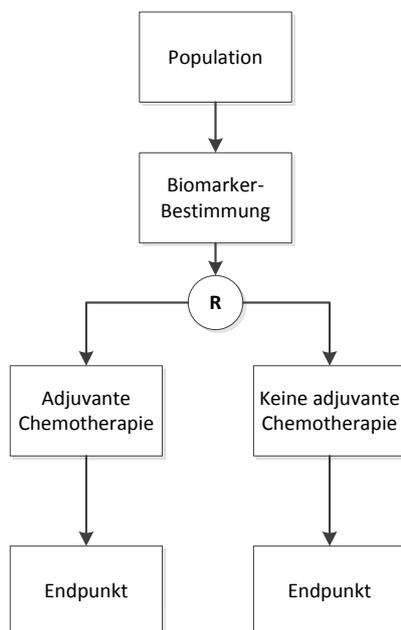


Abbildung 11: Interaktionsdesign

Bei diesem Design kann ein Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und der Therapie besteht. In diesem Design können auch mehrere Biomarker verglichen werden. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.

Die Hauptlimitation von Studien im Interaktionsdesign ist, dass aus deren Ergebnissen eine Aussage zum Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidungsstrategien im Vergleich zu der bisherigen Entscheidungsfindung nur unter Zuhilfenahme bestimmter Annahmen beziehungsweise indirekter Vergleiche abgeleitet werden kann. Eine solche Annahme ist

zum Beispiel die, dass auch in der Praxis die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie aufgrund fehlender Kriterien zufällig getroffen wird.

Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder aber einer auf einem anderen Marker basierenden Therapie oder einer vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [10,36,37,105].

Über dieses Design kann ein (Zusatz-)Nutzen für die Bestimmung der Biomarker abgeleitet werden. Der Vorteil dieses Designs im Vergleich zum Interaktionsdesign ist, dass die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette untersucht werden kann. Außerdem kann in diesem Design untersucht werden, welche weiteren (Neben-)Wirkungen, unabhängig von der gewählten Therapie, die Durchführung des Tests auf die Patientinnen hat (zum Beispiel Angst vor einem Rezidiv bei entsprechendem Markerlevel) [106].

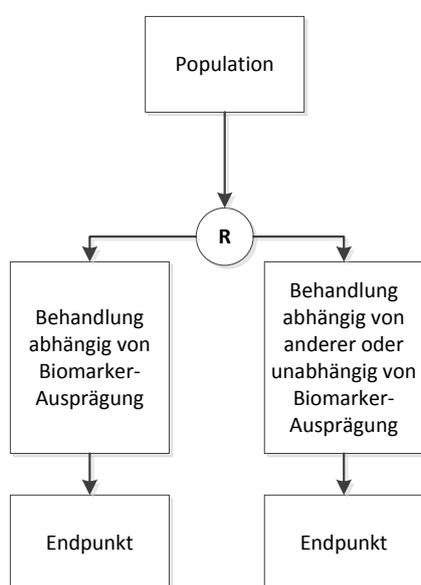


Abbildung 12: Strategiedesign

Anreicherungsdesign

Anreicherungsdesigns (Targeted oder Enrichment Designs) im Kontext dieser Untersuchung basieren auf der Annahme, dass eine Teilpopulation der Patientinnen die adjuvante Chemotherapie nicht benötigt, also nicht von ihr profitiert. Der Biomarker wird bei diesem Design bei allen Patientinnen bestimmt und nur eine Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung wird in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 13).

Dieses Studiendesign eignet sich in erster Linie dazu, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung zu bestimmen [37], selbst wenn auch für die nicht randomisierte Teilpopulation Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben werden.

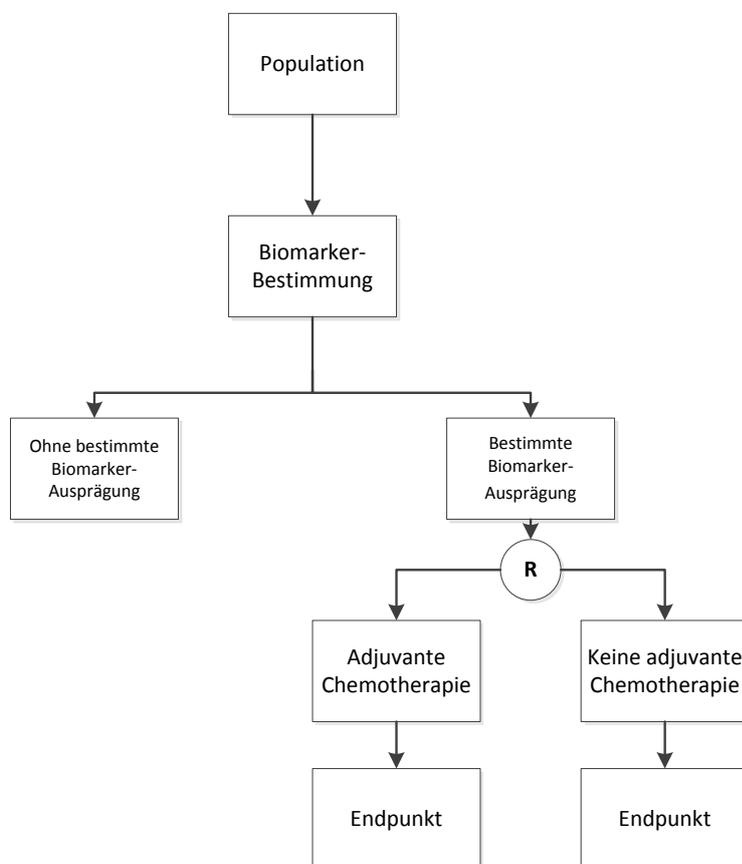


Abbildung 13: Anreicherungsdesign

A8 Konkordanzstudie

Konkordanzstudien sind Querschnittsstudien oder Kohortenstudien mit entsprechenden Querschnittsauswertungen. Die Biomarkerausprägungen werden bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend wird (für jeweils 2 Biomarker) die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen mittels sowohl positiver als auch negativer Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker Positiven / Negativen an Referenz-Biomarker Positiven / Negativen) untersucht (siehe Abbildung 14).

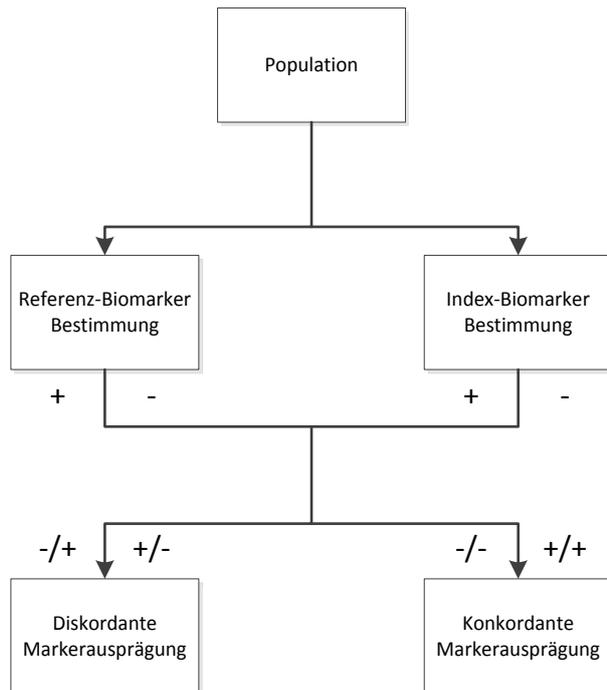


Abbildung 14: Diagnostische Konkordanzstudie

A9 Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Produktname	Breast Cancer Index
Hersteller	bioTheranostics, Inc.
Verfahren / Technik	RT-PCR Kombination aus dem Theros index (2 Gene) und dem Theros Molecular grade Index (5 Gene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	Negative Lymphknoten, ER-positiv

Produktname	EndoPredict
Hersteller	Sividon Diagnostics GmbH
Verfahren / Technik	Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR 12 Gene (8 krankheitsrelevante Gene, 3 RNA-Normalisierungsgene, 1 DNA-Referenz) „EPclinScore“: etablierte klinische Prognosefaktoren TumorgroÙe und Lymphknotenstatus kombiniert mit dem EndoPredict-Score
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Stanzbiopsie oder formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, HER2/neu-negativ, 0-3 positive Lymphknoten, G1-3, T1-3

Produktname	Femtele
Hersteller	Sekisui Diagnostics (vormals American Diagnostica GmbH)
Verfahren / Technik	ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) Bestimmung der uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) Werte
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, HER2/neu-negativ, T1-T2

Produktname	MammaPrint (zusätzlich BluePrint, TargetPrint möglich)
Hersteller	Agendia, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microarray Genexpressionsanalyse oder RT-qPCR ▪ 70 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches oder formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

Produktname	Mammostrat
Hersteller	Clariant Diagnostic Services, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunhistochemisches Assay ▪ 5 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2 (< 3 cm), M0

Produktname	MapQuant Dx Genomic Grade Index
Hersteller	QIAGEN Marseille SA
Verfahren / Technik	Der Test wird laut Auskunft der Firma QIAGEN seit 2013 nicht mehr hergestellt und nicht mehr vertrieben.

Produktname	Oncotype DX
Hersteller	Genomic Health, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR ▪ 21 Gene (16 krankheitsrelevante Gene, 5 Normalisierungsgene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Gewebeblock oder 6 Schnitte formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten

Produktname	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature
Hersteller	NanoString Technologies, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nCounter Genexpressionsanalyse ▪ 58 Gene (50 krankheitsrelevante Gene, 8 Normalisierungsgene) ▪ Bestimmung von intrinsischen Subtypen Luminal A, Luminal B, Her2-enriched und Basal-like ▪ Risk Of Recurrence Score: Der Score kombiniert Genexpressionsdaten, Tumorgroße und Lymphknotenstatus
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER- und / oder PR-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

Produktname	Radox BCA (Breast Cancer Array)
Hersteller	Radox Laboratories Limited
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microarray-Genexpressionsanalyse ▪ 23 Gene ▪ Bestimmung von Basal-Typ, Luminal Typ, ErbB2 Typ
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten

Produktname	Rotterdam 76 gene signature
Hersteller	Janssen Diagnostics, LLC
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none">▪ Microarray Genexpressionsanalyse▪ 76 Gene (60 Gene in ER-positiven Tumoren und 16 Gene in ER negativen Tumoren)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Nicht spezifiziert
Indikation und Population	Negative Lymphknoten

A10 Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko

Eine Chemotherapie hat das Ziel, Rezidive zu verhindern und die Mortalität zu senken. Es ist daher plausibel, dass bei einem sehr geringen Ausgangsrisiko die Chemotherapie kaum einen Nutzen erzielen kann. In der Erörterung des vorläufigen Berichtsplans wurde von den Stellungnehmenden eine Grenze von 10 % für das 10-Jahres-Rezidivrisiko genannt, ab dem eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen wird. Diese Grenze berücksichtigt chemotherapiebedingte SUEs (Angabe in der Erörterung: 3 %) und geht davon aus, dass durch die Chemotherapie das Rezidivrisiko um 30 % gesenkt wird (Angabe in der Erörterung). Bei einem Rezidivrisiko von 10 % würde der Nutzen der Chemotherapie in etwa dem Schaden durch SUEs entsprechen, bei einem niedrigeren Risiko würde der Schaden unter den oben genannten Annahmen den Nutzen überwiegen (Angabe in der Erörterung). Um auch die Effekte auf die Gesamtmortalität zu berücksichtigen, werden anhand von Annahmen vereinfachte Szenarien modelliert, um einen Grenzwert für die Nutzenbewertung in diesem Bericht festzulegen.

Die Festlegung des Grenzwerts 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. Die Annahmen sind angelehnt an publizierte Punktschätzungen ohne Berücksichtigung der Schätzunsicherheit. Die Zeit bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses bleibt ebenfalls unberücksichtigt.

Das Modell basiert auf den folgenden stark vereinfachten Annahmen:

- Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren sei bei testnegativen Patientinnen 10 %, 5 %, 2,5 % oder 1 %.
- Das Gesamtmortalitätsrisiko stehe in einem Verhältnis von 65 % zum Rezidivrisiko (basierend auf 5-Jahres-Raten; von R. Kreienberg zur Verfügung gestellte unpublizierte Subgruppenanalyse aus [8]), betrage also korrespondierend zum Rezidivrisiko 6,5 %, 3,25 %, 1,625 % oder 0,65 %. Das Verhältnis von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko wird als konstant angenommen.
- Eine Chemotherapie verringere das Rezidivrisiko (und damit auch das Gesamtmortalitätsrisiko) in der Zielpopulation um 20 %, da die oben genannte Verringerung um 30 % nicht in der hier relevanten Subgruppe zu erwarten ist.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte zusätzliche Hospitalisierungen und Notaufnahmebesuche innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose betrage 10 % [107].
- Diese Wahrscheinlichkeiten seien in allen Subgruppen, stratifiziert nach Ausgangsrisiken, konstant.

- Bei Rezidiv werde eine (ggf. erneute) Chemotherapie durchgeführt. In diesem Fall werden dieselben Annahmen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für oben genannte Ereignisse nach einer Chemotherapie getroffen.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte Mortalität ist dabei bereits in der Veränderung der Gesamtmortalität enthalten.

Bei einer angenommenen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren von 10 % würden unter den genannten Annahmen bei 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie etwa 20 Rezidive und 13 Todesfälle weniger erwartet (Tabelle 28). Die erwartbare Anzahl der zusätzlichen Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche durch SUEs liegt bei 98. Als Grenzwert erscheint ein Rezidivrisiko von 10 % daher angesichts der 13 vermeidbaren Todesfälle in diesem Modell als zu hoch, um davon ausgehen zu können, dass bis zu diesem Grenzwert der Schaden einer Chemotherapie ihren Nutzen überwiegt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das Rezidivrisiko ein Grenzwert von 5 % festgelegt. Bei diesem Grenzwert müssten unter den genannten Annahmen von 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie 99 zusätzliche Hospitalisierungen in Kauf genommen werden, um 10 Rezidive bzw. 7 Todesfälle zu verhindern.

Tabelle 28: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko

Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren	Vermiedene Rezidive	Vermiedene Todesfälle	Zusätzliche chemotherapiebedingte Hospitalisierungen
1 %	2	1,3	99,8
2,5 %	5	3,25	99,5
5 %	10	6,5	99
10 %	20	13	98

Dem hier angesetzten Modell liegt die Annahme zugrunde, dass eine Chemotherapie im Durchschnitt das Rezidivrisiko um 20 % senkt. Aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen können auch Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen [4]. Bei Annahme einer höheren Effektivität erhöhten sich die vermiedenen Todesfälle und Rezidive entsprechend. Bei Annahme unveränderter Häufigkeiten von Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuchen müsste der Grenzwert entsprechend nach unten korrigiert werden (also zum Beispiel 2,5 % 10-Jahres-Rezidivrisiko als Grenzwert).

Bei der Festlegung eines Grenzwerts sind neben Abwägungen zu Nutzen und Schaden einer Chemotherapie auch Entscheidungsmuster und Präferenzen von betroffenen Frauen zu berücksichtigen. Hier ist zu beachten, dass der für Patientinnen akzeptable Grenzwert vermutlich sehr niedrig angesetzt werden muss, worauf publizierte Daten zu

Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs hinweisen [85]. Gespräche mit Betroffenen haben zudem ergeben, dass ihnen eine hohe Sicherheit der Aussage des Testergebnisses sehr wichtig ist.

Der vorgeschlagene Grenzwert von 5 % ist daher als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) zu verstehen (das heißt, das Rezidivrisiko liegt mit hoher Sicherheit unter 5 %) und nicht als Grenzwert für die Punktschätzung (das heißt, das Rezidivrisiko läge im Durchschnitt unter 5 %). Um von einem Nutzen des Tests auszugehen, muss dieser also in der Lage sein, Patientinnen zu identifizieren, deren Rezidivrisiko mit hoher Wahrscheinlichkeit niedriger als 5 % ist (obere KI-Grenze, aufgrund der einseitigen Fragestellung als einseitiges 95 %-KI).

Anteil testnegativer Patientinnen

Der Test muss in der Lage sein, einen relevanten Anteil an Patientinnen unterhalb des festgelegten Grenzwerts von 5 % zu erkennen (Anteil der testnegativen Patientinnen), um von einem relevanten Effekt für die Zielpopulation ausgehen zu können. Eine rechnerische Abschätzung dieses Grenzwertes ist nicht möglich. Bei einem Rezidivrisiko von ca. 20 % (in 10 Jahren) ohne Chemotherapie in der betreffenden Population (nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse) erscheint jedoch im Rahmen der vorliegenden Fragestellung ein Anteil von mindestens 15 % testnegativer Patientinnen angemessen. Die untere Grenze eines 95 %-KI (einseitiges KI) muss also im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung oberhalb von 15 % liegen.

A11 Suchstrategien

A11.1 Suchstrategien für RCTs

A11.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 November 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [108] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Mammaprint*.ab,ti.
5	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
6	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
7	Endopredict*.ab,ti.
8	Breast Cancer Index*.ab,ti.
9	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
10	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
11	(Randex or "Breast Cancer Array").ab,ti.
12	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
13	Mammostrat*.ab,ti.
14	or/1-13
15	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
16	exp Breast cancer/
17	or/15-16
18	random*.tw.
19	clinical trial*.mp.
20	exp health care quality/
21	or/18-20
22	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
23	or/21-22
24	and/14,17,23
25	24 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 04, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 5 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 04, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [109] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Mammaprint*.ab,ti.
5	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
6	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
7	Endopredict*.ab,ti.
8	Breast Cancer Index*.ab,ti.
9	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
10	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
11	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
12	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
13	Mammostrat*.ab,ti.
14	or/1-13
15	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
16	Breast Neoplasms/
17	or/15-16
18	randomized controlled trial.pt.
19	controlled clinical trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21
23	exp animals/ not humans.sh.

#	Searches
24	22 not 23
25	meta analysis.mp.pt.
26	search*.tw.
27	review.pt.
28	or/25-27
29	24 or 28
30	and/14,17,29

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (gene[TIAB] AND expression*[TIAB] AND (signature*[TIAB] OR profil*[TIAB]))
#2	Search (immunohistochemi*[TIAB] AND (marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR test[TIAB] OR assay*[TIAB]))
#3	Search Mammaprint*[TIAB]
#4	Search (70 gene[TIAB] AND (signatur*[TIAB] OR profil* [TIAB]))
#5	Search (Oncotype*[TIAB] OR 21 gene[TIAB] OR recurrence score[TIAB])
#6	Search Endopredict*[TIAB]
#7	Search Breast Cancer Index*[TIAB]
#8	Search (pam50[TIAB] OR pam 50[TIAB] OR 50 gene[TIAB] OR Breast Cancer Prognostic Gene Signature*[TIAB])
#9	Search (76 gene[TIAB] AND signatur*[TIAB])
#10	Search Randox
#11	Search ((gene[TIAB] OR genomic*[TIAB]) AND grade index[TIAB])
#12	Search Mammostrat*[TIAB]
#13	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	Search ((breast[TIAB] AND cancer*[TIAB]) OR breast cancer)
#15	Search (#13 AND #14)

Search	Query
#16	Search (#15 not medline[sb])
#17	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#18	Search (meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab])
#19	Search (#16 AND (#17 OR #18))

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] explode all trees
#2	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*))
#3	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*)):ab,ti
#4	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*))
#5	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)):ab,ti
#6	Mammaprint*
#7	Mammaprint*:ab,ti
#8	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*))
#9	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*)):ab,ti
#10	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score)
#11	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score):ab,ti
#12	Endopredict*
#13	Endopredict*:ab,ti
#14	"Breast Cancer Index"
#15	"Breast Cancer Index":ab,ti
#16	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*)
#17	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*):ab,ti
#18	(76 gene* near/5 signatur*)
#19	(76 gene* near/5 signatur*):ab,ti
#20	Randox or "Breast Cancer Array"
#21	(Randox or "Breast Cancer Array"):ab,ti

ID	Search
#22	((gene* or genomic*) near/3 grade index)
#23	((gene* or genomic*) near/3 grade index):ab,ti
#24	Mammostrat*
#25	Mammostrat*:ab,ti
#26	#1 or #2 or #4 or #6 or #8 or #10 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #22 or #24
#27	#1 or #3 or #5 or #7 or #9 or #11 or #13 or #15 or #17 or #19 or #21 or #23 or #25
#28	breast near/3 cancer*
#29	(breast near/3 cancer*):ab,ti
#30	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#31	#28 or #30
#32	#29 or #30
#33	#26 and #31 Publication Year from 2014 to 2015, in Other Reviews and Technology Assessments
#34	#27 and #32 Publication Year from 2014 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#35	#33 or #34

Update Recherche uPA/PAI

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 November 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [108] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp breast cancer/

#	Searches
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	random*.tw.
11	clinical trial*.mp.
12	exp health care quality/
13	or/10-12
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	6 and 9 and (13 or 14)
16	15 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 04, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 5 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 04, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [109] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Breast Neoplasms/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.

#	Searches
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	(animals not (humans and animals)).sh.
17	15 not 16
18	meta analysis.mp,pt.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	10 and (17 or 21)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (urokinase[TIAB] AND plasminogen[TIAB] AND activat*[TIAB])
#2	Search (plasminogen[TIAB] AND activator[TIAB] AND inhibitor*[TIAB])
#3	Search (upa[TIAB] OR pai-1[TIAB])
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (breast[TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR tumor*[TIAB]))
#8	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#9	Search (meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab])
#10	Search (#8 OR #9)
#11	Search (#4 AND #5 AND #10)
#12	Search (#11 NOT medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2015

- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015

ID	Search
#1	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#2	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#3	urokinase near/3 plasminogen activat*
#4	plasminogen activator inhibitor*
#5	"upa" or "pai-1"
#6	{ or #1-#5 }
#7	[mh "Breast Neoplasms"]
#8	breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)
#9	#7 or #8
#10	#6 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

A11.1.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
breast cancer AND (Mammaprint OR "70 gene" OR Oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR Endopredict OR "Breast Cancer Index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR "76 gene" OR Randox OR "Breast cancer array" OR "gene grade index" OR "genomic grade index" OR Mammostrat)

Suchstrategie
breast cancer AND (biomarkers OR gene expression OR Immunohistochemistry) AND (prognostic OR predictive OR prognosis OR prediction OR predicting)

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator OR upa OR pai-1 OR Plasminogen activator inhibitor) AND breast cancer

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Mammaprint OR 70 gene OR Oncotype OR 21 gene OR recurrence score OR Endopredict OR Breast Cancer Index OR pam50 OR pam 50 OR breast cancer prognostic gene signature OR 76-gene OR Randox OR Breast cancer array OR gene grade index OR genomic grade index OR Mammostrat

Suchstrategie
gene expression AND breast cancer OR immunohistochemistry AND breast cancer OR biomarkers AND breast cancer

Suchstrategie
urokinase plasminogen activator AND breast cancer OR Plasminogen activator inhibitor AND breast cancer OR upa* AND breast cancer OR pai-1* AND breast cancer

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Mammaprint OR "70 gene" OR Oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR Endopredict OR "Breast Cancer Index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR "76 gene" OR Randox OR "Breast cancer array" OR "gene grade index" OR "genomic grade index" OR Mammostrat) AND breast cancer

Suchstrategie
((gene expression) OR immunohistochemistry OR (biomarkers)) AND breast cancer AND (prognostic OR predict* OR prognosis)

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator) OR (Plasminogen activator inhibitor) OR upa* OR (pai-1*) OR (pai 1*)

A11.2 Suchstrategien für Prognosestudien

A11.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

1. Embase

Suchoberfläche: *Ovid*

- Embase 1974 to 2015 November 06

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Prognosestudien: Wilczynski [110] – Best sensitivity

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	*Gene Expression Profiling/

#	Searches
8	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ti,kw.
9	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ti,kw.
10	Mammaprint*.ab,ti.
11	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
12	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
13	Endopredict*.ab,ti.
14	Breast Cancer Index*.ab,ti.
15	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
16	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
17	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
18	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
19	Mammostrat*.ab,ti.
20	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
21	or/6-20
22	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
23	exp Breast cancer/
24	or/22-23
25	exp disease course/
26	risk*.mp.
27	diagnos*.mp.
28	follow-up.mp.
29	ep.fs.
30	outcome.tw.
31	or/25-30
32	and/21,24,31
33	32 and human.sh.
34	33 not medline*.cr.
35	limit 34 to yr="2000 -Current"

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 06, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 5 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 06, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Prognosestudien: Parker [111] – Inclusive general

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	Gene Expression Profiling/
8	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
9	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
10	Mammaprint*.ab,ti.
11	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
12	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
13	Endopredict*.ab,ti.
14	Breast Cancer Index*.ab,ti.
15	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
16	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
17	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
18	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
19	Mammostrat*.ab,ti.
20	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
21	or/6-20
22	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
23	Breast Neoplasms/
24	or/22-23
25	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history").mp.
26	and/21,24-25

#	Searches
27	limit 26 to yr="2000 -Current"
28	remove duplicates from 27
29	exp animals/ not humans.sh.
30	28 not 29

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#26	Search (urokinase[TIAB] AND plasminogen activat*[TIAB])
#27	Search plasminogen activator inhibitor*[TIAB]
#28	Search (upa[TIAB] OR "pai-1"[TIAB])
#29	Search (gene*[TI] AND expression*[TI] AND (signature*[TI] or profil*[TI]))
#30	Search (immunohistochemi*[TI] AND (marker*[TI] or biomarker*[TI] or test*[TI] or assay*[TI]))
#31	Search MammaPrint*
#32	Search (70 gene* AND (signatur* OR profil*))
#33	Search (Oncotype* OR 21 gene* OR "recurrence score")
#34	Search Endopredict*
#35	Search Breast Cancer Index*
#36	Search (pam50 OR pam 50 OR 50 gene* OR "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*")
#37	Search (76 gene* AND signatur*)
#38	Search (Randox OR "Breast Cancer Array")
#39	Search ((gene* OR genomic*) AND grade index)
#40	Search Mammostrat*
#41	Search ("Nottingham prognostic index plus" or "NPI plus")
#42	Search (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41)
#43	Search (cohort[TIAB] or incidence[TIAB] or mortality[TIAB] or "follow-up study"[TIAB] or "follow-up studies"[TIAB] or prognos*[TIAB] or predict*[TIAB] or course*[TIAB] or "natural history"[TIAB])

Search	Query
#44	Search breast cancer[TIAB]
#45	Search (#42 AND #43 AND #44)
#46	Search (#45 NOT medline[sb])
#47	Search (#45 NOT medline[sb]) Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 4 of 4, October 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015

ID	Search
#1	[mh "gene Expression profiling"]
#2	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#3	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#4	(urokinase near/3 plasminogen near/1 activat*):ab,ti
#5	(plasminogen activator inhibitor*):ab,ti
#6	(upa or pai-1):ab,ti
#7	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*)):ti,ab
#8	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)):ti,ab
#9	Mammaprint*:ab,ti
#10	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score):ab,ti
#11	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*)):ab,ti
#12	Endopredict*:ab,ti
#13	"Breast Cancer Index*":ab,ti
#14	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*"):ab,ti
#15	(76 gene* near/5 signatur*):ab,ti
#16	(Randox or "Breast Cancer Array"):ab,ti
#17	((gene* or genomic*) near/3 grade index):ab,ti
#18	Mammostrat*:ab,ti
#19	((Nottingham prognostic index or NPI) near/1 plus):ab,ti
#20	urokinase near/3 plasminogen near/1 activat*

ID	Search
#21	plasminogen activator inhibitor*
#22	upa or pai-1
#23	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*))
#24	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*))
#25	Mammaprint*
#26	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*))
#27	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score)
#28	Endopredict*
#29	"Breast Cancer Index*"
#30	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*")
#31	(76 gene* near/5 signatur*)
#32	Randex or "Breast Cancer Array"
#33	((gene* or genomic*) near/3 grade index)
#34	Mammostrat*
#35	(Nottingham prognostic index or NPI) near/1 plus
#36	[78-#19]
#37	[78-#3, #20-#35]
#38	[mh "Breast neoplasms"]
#39	(breast near/3 cancer*):ab,ti
#40	breast near/3 cancer*
#41	[38-#39]
#42	[38, #40]
#43	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"):ab,ti,kw
#44	cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"
#45	[37, #42, #44] in Other Reviews and Technology Assessments
#46	{and #36, #41, #43} in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#47	#45 or #46

A11.2.2 Suche in Studienregistern

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A11.1.2.

A12 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rolf Kreienberg	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Anne W. S. Rutjes	nein	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: 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: 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: 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², 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: 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?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Beschluss



über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs

Vom 18. Mai 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 18. Mai 2017 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) eine Entscheidungshilfe für Patientinnen zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs erstellen.

Berlin, den 18. Mai 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß §91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs

Vom 18. Mai 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 18. Mai 2017 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der vorliegenden Auftragskonkretisierung eine Entscheidungshilfe für Brustkrebspatientinnen erstellen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Es soll eine Entscheidungshilfe erstellt werden, die als Addendum auf den Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichts „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ (IQWiG-Berichte Nr. 457) basiert und die betroffenen Frauen bei der Entscheidung unterstützt, ob sie zur Abschätzung ihres persönlichen Rezidivrisikos im genannten IQWiG-Bericht untersuchte Biomarker-basierte Tests einsetzen wollen.

Die Entscheidungshilfe soll insbesondere folgende Aspekte berücksichtigen:

- Die Entscheidungshilfe soll die generelle Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie verständlich erläutern.
- Die Entscheidungshilfe soll die in Studien untersuchten Methoden und Tests zur Bestimmung des persönlichen Rezidivrisikos verständlich erläutern, inklusive der relativen Sicherheit bzw. Unsicherheit zu Nutzen und Schaden bei der Anwendung oder Nicht-Anwendung der Tests.
- Die Entscheidungshilfe soll die ärztliche Aufklärung der Frauen über die Wahl der Tests zur Abschätzung des persönlichen Rezidivrisikos unterstützen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die entwickelte Entscheidungshilfe zu veröffentlichen und sie den betroffenen Frauen zugänglich zu machen.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

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

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

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- (entfällt)

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

30. September 2017 (III. Quartal)

erfolgen.

IQWiG-Berichte – Nr. 558

Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01

Addendum

Auftrag: P17-03
Version: 1.1
Stand: 15.11.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.05.2017

Interne Auftragsnummer:

P17-03

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Die Informationsmaterialien wurden unter Beteiligung von externen Sachverständigen erstellt.

Für die Inhalte des Addendums und der Informationsmaterialien ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind im Anhang C dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Rolf Kreienberg, Mainz
- Hilde Schulte, Neukirchen

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Ehrlich
- Daniel Fleer
- Elke Hausner
- Klaus Koch
- Christoph Schürmann
- Beate Wiegard
- Beate Zschorlich

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Gesundheitsinformation, Entscheidungshilfe

Keywords: Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Health Information, Decision Aid

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	4
4 Methoden	5
4.1 Ermittlung von Erfahrungen und Informationsbedürfnissen von Frauen mit frühem Brustkrebs	5
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien	5
4.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung	7
4.1.2.1 Bibliografische Recherche	7
4.1.3 Selektion relevanter qualitativer Studien	7
4.1.4 Informationssynthese	7
4.2 Ermittlung und Festlegung von Nutzen und Schaden einer Chemotherapie sowie eines niedrigen, mittleren und hohen Rezidivrisikos für die Entscheidungshilfe	7
4.2.1 Ermittlung des Nutzens einer Chemotherapie	7
4.2.2 Ermittlung des Schadens einer Chemotherapie	7
4.2.3 Definition von niedrigem, mittlerem und hohem Rezidivrisiko	8
4.3 Bewertung der Evidenz zu den Vor- und Nachteilen von Biomarker-Tests unter Berücksichtigung des Abschlussberichts D14-01	10
4.4 Qualitative Nutzertestung	10
5 Ergebnisse	11
5.1 Ermittlung von Erfahrungen und Informationsbedürfnissen von Frauen mit frühem Brustkrebs	11
5.1.1 Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung	11
5.1.2 Erfahrungen von Frauen mit frühem Brustkrebs	12
5.1.3 Potenzielle Informationsbedürfnisse von Frauen mit frühem Brustkrebs	14
5.2 Inhalte der Entscheidungshilfe	16
5.2.1 Bedeutung des Rezidivrisikos für die Entscheidungsfindung	16

5.2.2	Definition von niedrigem, mittlerem und hohem Rezidivrisiko	17
5.2.3	Therapieentscheidung anhand von Biomarker-Tests	17
5.2.4	Evidenz zu den Vor- und Nachteilen von Biomarker-Tests auf Basis des Abschlussberichts D14-01	19
5.3	Qualitative Nutzertestung	20
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses	23
7	Fazit.....	24
8	Literatur	25
9	Studienlisten	30
9.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	30
Anhang A	– Suchstrategien	33
A.1	Suchstrategien der fokussierten Informationsbeschaffung nach qualitativen Studien ..	33
Anhang B	– Qualitative Nutzertestung	36
B.1	– Diskussionsleitfaden	36
B.2	– Testversion der Entscheidungshilfe	38
B.3	– Ergebnisprotokolle	47
Anhang C	– Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	74
Anhang D	– Entscheidungshilfe	77

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien..... 6

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung und des
Literaturscreenings qualitativer Studien..... 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CASP	Checkliste des Critical Appraisal Skills Programme
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Kurzfassung

Bei Frauen mit frühem Brustkrebs (primärem Mammakarzinom) kann der Krebs trotz Operation und Bestrahlung zurückkehren. Ob eine vorbeugende Chemotherapie sinnvoll ist, hängt vor allem davon ab, wie hoch das Rezidivrisiko einer Frau ist.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Projekts ist es, eine Entscheidungshilfe zu erstellen, die Frauen mit primärem Mammakarzinom bei der Entscheidung unterstützt, ob sie zur Abschätzung ihres persönlichen Rezidivrisikos einen biomarkerbasierten Test einsetzen wollen. Die Entscheidungshilfe soll die Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie verständlich erläutern, die Verfahren (Auswertung der klinisch-pathologischen Kriterien, Biomarker-Tests) zur Bestimmung des Rezidivrisikos verständlich erläutern und ihren Nutzen und Schaden darstellen sowie die ärztliche Aufklärung über Biomarker-Tests unterstützen.

Methoden

Für die Erstellung der Entscheidungshilfe wurden qualitative Studien herangezogen, um einen Eindruck von den Erfahrungen und Informationsbedürfnisse von Frauen mit frühem Brustkrebs zu den Themen Rezidivrisiko und Biomarker-Tests zu erhalten. Es wurde außerdem ermittelt, welchen Nutzen und welchen Schaden eine Chemotherapie haben kann. Zudem wurde definiert, was ein niedriges, mittleres und hohes Rezidivrisiko ist. Als Datengrundlage für die Bewertung der Evidenz zu den Vor- und Nachteilen von Biomarker-Tests diente der Abschlussbericht D14-01 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Entscheidungshilfe wurde einer qualitativen Nutzertesting unterzogen.

Ergebnisse

Aus den Ergebnissen der qualitativen Studien wurde abgeleitet, dass sich Frauen mit frühem Brustkrebs Informationen zum Rezidivrisiko vor und nach einer Behandlung wünschen. Sie interessieren sich dafür, ob Biomarker-Tests eine personalisierte Behandlung ermöglichen und wie die Testergebnisse im Vergleich zu anderen Verfahren abschneiden, die das Rezidivrisiko bestimmen. Außerdem möchten die Frauen wissen, welche Rolle das Ergebnis der Biomarker-Tests bei der Behandlungsentscheidung spielt.

Für die Entscheidungshilfe wurde für den Nutzen einer Chemotherapie eine durchschnittliche Reduktion des Rezidivrisikos um 30 % angenommen. Der Schaden einer Chemotherapie wird überwiegend qualitativ bewertet und eingeteilt in: Nebenwirkungen, die häufig auftreten, aber nicht lebensbedrohlich sind, Nebenwirkungen, die lebensbedrohlich sein können sowie Nebenwirkungen, die nach der Chemotherapie das Leben beeinträchtigen können.

Als niedrig wird ein Rezidivrisiko von unter 5 % oder unter 10 % definiert, als hoch ein Rezidivrisiko von über 15 % oder über 20 % und als mittel ein Rezidivrisiko von 5 % bis 20 %.

Nach den Ergebnissen des Abschlussberichts D14-01 gibt es derzeit keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Dies wird in der Entscheidungshilfe adressiert.

Die Nutzertestung zeigt, dass die Entscheidungshilfe ihren Zweck erfüllt. Die Entscheidungshilfe sollte jedoch nicht isoliert, sondern immer im Rahmen eines ärztlichen Beratungsgesprächs eingesetzt werden.

Fazit

Es wurde eine Entscheidungshilfe entwickelt, die Frauen mit primärem Mammakarzinom bei der Entscheidung unterstützt, ob sie zur Abschätzung ihres persönlichen Rezidivrisikos einen biomarkerbasierten Test einsetzen wollen. Folgende Themen werden darin adressiert:

- allgemeine Informationen zum Thema früher Brustkrebs
- Informationen zur Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie
- Informationen zu den Vor- und Nachteilen einer Chemotherapie
- Informationen zur Auswertung der klinisch-pathologischen Kriterien sowie zu Biomarker-Tests zur Bestimmung des Rezidivrisikos
- Aussagen zu den Vor- und Nachteilen der Verfahren

Die Nutzertestung zeigt, dass die Entscheidungshilfe ihren Zweck erfüllt.

Die Entscheidungshilfe kann die medizinischen Grundlagen für die Entscheidungsfindung für oder gegen einen Biomarker-Test (sowie für und gegen eine Chemotherapie) verständlich vermitteln. Dies ist die Voraussetzung für eine informierte Entscheidung für oder gegen einen Biomarker-Test. Wichtig ist allerdings, dass die Entscheidungshilfe gezielt im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung eingesetzt wird. Denn die Nutzertestung weist einerseits darauf hin, dass die Entscheidungshilfe das ärztliche Beratungsgespräch ergänzen und unterstützen kann. Andererseits zeigt sie, dass ein Gespräch über die Inhalte der Entscheidungshilfe zwingend erforderlich ist, um die Frauen mit der unbefriedigenden Evidenzlage nicht allein zu lassen und individuelle Fragen zu beantworten.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18.05.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der „Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs“ beauftragt. Die Informationsmaterialien sollen Frauen mit primärem Mammakarzinom bei der Entscheidung unterstützen, ob sie zur Abschätzung ihres Rezidivrisikos einen biomarkerbasierten Test einsetzen wollen. Die Entscheidungshilfe soll die Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie verständlich erläutern, die verschiedenen Verfahren und ihre Vor- und Nachteile zur Bestimmung des Rezidivrisikos darstellen und die ärztliche Aufklärung unterstützen.

Vom Rezidivrisiko hängt ab, wie wahrscheinlich es ist, dass eine Chemotherapie einen Nutzen hat: Je geringer das Rezidivrisiko ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau von der Chemotherapie profitiert. Für die Therapieentscheidung ist aber auch der Schaden einer Chemotherapie relevant, der vom Rezidivrisiko im Wesentlichen unabhängig ist. Letztlich beeinflusst das Rezidivrisiko die Gesamtbewertung einer Chemotherapie, die aus der Abwägung von Nutzen und Schaden resultiert.

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos werden die klinisch-pathologischen Kriterien herangezogen. Sie werden routinemäßig bestimmt [1]. Dass mithilfe der klinisch-pathologischen Kriterien das Rezidivrisiko für jede Frau mit frühem Brustkrebs geschätzt werden kann, zeigt beispielsweise die Bedeutung, die die aktuelle Leitlinie zum Mammakarzinom [1] den pathomorphologischen Untersuchungen beimisst, sowie der Einsatz eines an Adjuvant Online! angelehnten Verfahrens in Studien wie der RCT MINDACT [2]. Die Publikation Orucevic 2017 [3] zeigt außerdem, dass es mit den klinisch-pathologischen Kriterien möglich ist, die Ergebnisse eines Biomarker-Tests (niedriges oder hohes Rezidivrisiko gemäß Oncotype DX) zu rekonstruieren.

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos werden Frauen mit frühem Brustkrebs, bei denen keine eindeutige (pauschale) Behandlungsempfehlung für oder gegen eine Chemotherapie möglich ist, außerdem Biomarker-Tests angeboten. Biomarker-Tests ermitteln nicht nur das Rezidivrisiko: Die Hersteller leiten daraus in der Regel eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ab.

Es ist Standard, Frauen mit Brustkrebs im Sinne einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung an Behandlungsentscheidungen zu beteiligen. Voraussetzung ist ein patientenzentriertes Gespräch, in dem die Ärztin oder der Arzt die Patientin umfassend aufklärt und individuelle Belange der Frau wie ihre Ängste, spezifische Belastungen, Präferenzen und Informationsbedürfnisse berücksichtigt. Begleitende schriftliche Informationen können eine informierte Entscheidungsfindung der Frau unterstützen [1].

Die Grundlage für die Informationsmaterialien dieses Projekts bilden die Ergebnisse des Abschlussberichts D14-01 des IQWiG [4]. Ziel des Abschlussberichts D14-01 war die

Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie. Als Zielpopulation wurden Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten berücksichtigt.

Nach den Ergebnissen des Abschlussberichts gibt es derzeit keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Projekts ist:

- Die Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs. Diese soll Frauen mit frühem Brustkrebs bei der Entscheidung unterstützen, ob sie zur Abschätzung ihres persönlichen Rezidivrisikos einen biomarkerbasierten Test einsetzen wollen.

Die Entscheidungshilfe soll:

- die Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie verständlich erläutern,
- die Verfahren (Auswertung der klinisch-pathologischen Kriterien, Biomarker-Tests) zur Bestimmung des Rezidivrisikos verständlich erläutern und ihren Nutzen und Schaden darstellen und
- die ärztliche Aufklärung über Biomarker-Tests unterstützen.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat am 18.05.2017 das IQWiG mit der Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs als Addendum zum Abschlussbericht D14-01 beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Addendum 1.1 im Vergleich zum Addendum 1.0

Im Vergleich zur Version 1.0 ergaben sich folgende Änderungen:

In der Version 1.1 wurden die demografischen Angaben der Teilnehmerinnen der qualitativen Nutzertesting (Abschnitt B.3) angepasst.

4 Methoden

Die Erstellung der Informationsmaterialien folgte den Methoden und Prozessen des IQWiG zur Erstellung von Gesundheitsinformationen [5].

Die Erarbeitung der Informationsmaterialien erfolgte schrittweise:

- 1) Ermittlung von Erfahrungen und Informationsbedürfnissen zur Einschätzung des Rezidivrisikos, zu Biomarker-Tests und zu adjuvanter Chemotherapie bei frühem Brustkrebs
- 2) Ermittlung und Festlegung von Nutzen und Schaden einer Chemotherapie sowie eines niedrigen, mittleren und hohen Rezidivrisikos für die Entscheidungshilfe
- 3) Bewertung der Evidenz zu den Vor- und Nachteilen von Biomarker-Tests auf Basis des Abschlussberichts D14-01
- 4) Erstellung der Informationsmaterialien
- 5) Qualitative Nutzertestung der Informationsmaterialien

4.1 Ermittlung von Erfahrungen und Informationsbedürfnissen von Frauen mit frühem Brustkrebs

Es wurde eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung nach qualitativen Studien durchgeführt. Ziel dieser Suche war es herauszufinden, welche Erfahrungen und potenziellen Fragen zu diesem Themengebiet bestehen.

Insbesondere sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Erfahrungen und Schwierigkeiten bestehen rund um die Themen Rezidivrisiko, Biomarker-Tests und adjuvante Chemotherapie bei frühem Brustkrebs?
- Welche potenziellen Fragen haben Frauen mit frühem Brustkrebs zum Rezidivrisiko und zu Biomarker-Tests und welche Informationen werden dazu gewünscht?

Die eingeschlossenen qualitativen Studien sollten Erwartungen, subjektive Erfahrungen und individuelles Handeln bezüglich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie bei frühem Brustkrebs oder anderer Themen in diesem Zusammenhang beschreiben.

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien

Damit eine Studie berücksichtigt wurde, musste sie bestimmte Grundvoraussetzungen erfüllen. Die Beurteilung der Qualität der qualitativen Studien beruhte auf folgenden Aspekten (angelehnt an die Checkliste des Critical Appraisal Skills Programme [CASP] [6]):

- Sind die Forschungsfrage und / oder Ziele der Studie beschrieben?
- Ist die Stichprobenziehung (Samplingstrategie) beschrieben?
- Ist die Stichprobe (das Sample) beschrieben und für die Fragestellung geeignet?
- Sind die Methoden und der Kontext der Datenerhebung beschrieben und für das Thema geeignet?
- Sind die Methoden der Datenauswertung beschrieben?
- Waren mindestens 2 Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler an der Auswertung der Daten beteiligt?
- Ist der Prozess der Datenanalyse transparent und nachvollziehbar beschrieben?
- Sind die Ergebnisse der Studie klar ausgewiesen?

Die folgende Tabelle 1 beschreibt die Kriterien für den Einschluss qualitativer Studien.

Tabelle 1: Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien

Einschlusskriterien	
E1	Zielpopulation <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen mit frühem Brustkrebs (nicht fortgeschritten oder metastasiert) ▪ Angehörige
E2	Zum Thema: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschätzung Rezidivrisiko und Chemotherapie bei Frauen mit frühem Brustkrebs
E3	Studientyp <ul style="list-style-type: none"> ▪ qualitative Studie ▪ Mixed-Methods-Studie
E4	Übertragbarkeit: Stichprobe stammt aus einem mit Deutschland vergleichbaren Kulturkreis
E5	Publikationssprache: Englisch oder Deutsch
E6	Vollpublikation verfügbar und keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
E7	nachvollziehbar beschriebene Studie nach festgelegten Qualitätskriterien (siehe Abschnitt 4.1.1)
E8	Publikationszeitpunkt: 2007 oder später veröffentlicht

4.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung nach relevanten qualitativen Studien (Mixed-Methods-Studien bzw. der qualitative Teil der Mixed-Methods-Studien wurden den qualitativen Studien zugeordnet) wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE,
- PsycINFO,
- CINAHL.

4.1.3 Selektion relevanter qualitativer Studien

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Alle als relevant eingestuften Studien wurden durch eine 2. Reviewerin begutachtet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden Reviewerinnen gelöst.

4.1.4 Informationssynthese

Die in den Studien berichteten Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst und potenzielle Informationsbedürfnisse zur Einschätzung des Rezidivrisikos, zu Biomarker-Tests und zu adjuvanter Chemotherapie bei frühem Brustkrebs identifiziert.

4.2 Ermittlung und Festlegung von Nutzen und Schaden einer Chemotherapie sowie eines niedrigen, mittleren und hohen Rezidivrisikos für die Entscheidungshilfe

4.2.1 Ermittlung des Nutzens einer Chemotherapie

Im Abschlussbericht D14-01 wurde für den Nutzen einer Chemotherapie eine durchschnittliche Reduktion des Rezidivrisikos um 20 % angenommen. Der Abschlussbericht stellt aber ebenfalls fest, dass aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen können. Für die Entscheidungshilfe wird auf diese Schätzung zurückgegriffen [7].

4.2.2 Ermittlung des Schadens einer Chemotherapie

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen der verschiedenen Chemotherapieregime sind für Frauen mit frühem Brustkrebs in der Literatur unzureichend dokumentiert. Das erschwert es, valide Informationen zum Schaden einer Chemotherapie bereitzustellen. Frauen benötigen für ihre Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie jedoch Angaben zu Nutzen und

Schaden einer Chemotherapie. Eine Herausforderung bestand darin, die Nebenwirkungen einer Chemotherapie in der Entscheidungshilfe bestmöglich darzulegen.

Im Abschlussbericht D14-01 wurde im Rahmen einer Modellrechnung das Risiko für chemotherapiebedingte zusätzliche Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose angelehnt an Hasset 2006 [8] auf 10 % geschätzt. Damit beschränkt sich der Abschlussbericht auf vorwiegend akute schwerwiegende Nebenwirkungen („serious adverse effects“) innerhalb des ersten Jahres einer Chemotherapie.

Es können jedoch Nebenwirkungen auftreten, die nicht in diese Kategorie fallen und dennoch für eine Frau bedeutend sein können. Wie leicht oder schwer die Nebenwirkungen (zu ertragen) sind und ob sie reversibel sind, sind Informationen, die den Frauen helfen können, den Schaden einer Chemotherapie für sich und für ihre Lebenssituation zu bewerten.

Hierzu zählen schwere Nebenwirkungen, die sehr lange anhalten, irreversibel sind oder erst Jahre nach der Chemotherapie auftreten. In der Entscheidungshilfe wird die Häufigkeit exemplarisch für die Nebenwirkungen Herzinsuffizienz Grad 3 bis 4 und Leukämie angegeben [9,10].

Außerdem haben sehr viele Frauen mit Nebenwirkungen zu tun, die zwar nicht lebensbedrohlich sind, die die Frau aber psychisch belasten und ihren Alltag wesentlich beeinträchtigen können. Zu den bekanntesten dieser Nebenwirkungen zählen Haarausfall sowie Übelkeit und Erbrechen [11]. Viele dieser Nebenwirkungen sind zeitlich begrenzt, und sie verschwinden, wenn die Chemotherapie beendet wird [11]. In der Entscheidungshilfe werden diese Nebenwirkungen qualitativ thematisiert.

4.2.3 Definition von niedrigem, mittlerem und hohem Rezidivrisiko

Ob eine Chemotherapie sinnvoll ist oder nicht, hängt entscheidend vom Ausgangsrisiko für ein Rezidiv ab.

Niedriges Rezidivrisiko

Als niedrig wird ein Rezidivrisiko definiert, das so niedrig ist, dass Ärztinnen und Ärzte von einer Chemotherapie abraten. Aus medizinischer Sicht überwiegt hier der Schaden einer Chemotherapie ihren Nutzen.

International gibt es keinen Konsens über einen Grenzwert, bei dem in der Gesamtbewertung einer Chemotherapie unter Berücksichtigung des möglichen Schadens ein Nutzen abgeleitet werden kann [4]. Häufig wird ein 10-Jahres-Rezidivrisiko von 10 % als Grenzwert definiert, unter dem eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen wird. Im Abschlussbericht D14-01 wurde ein Grenzwert von 5 % festgelegt, der erforderlich ist, um einen Nutzen einer Chemotherapie abzuleiten. Unterhalb eines 10-Jahres-Rezidivrisikos von 5 % erscheint eine Chemotherapie nicht mehr sinnvoll. Aus einer im Rahmen des Abschlussberichts D14-01 erstellten Modellrechnung geht hervor, dass bei diesem Grenzwert 1000 Patientinnen den

Nebenwirkungen einer Chemotherapie ausgesetzt werden, um schätzungsweise 10 Rezidive zu vermeiden (Annahme einer Risikoreduktion von 20 %). Für dieses Projekt wurde ein Rückfallrisiko von weniger als 5 % oder weniger als 10 % als niedrig definiert.

Hohes Rezidivrisiko

Als hoch wird ein Rezidivrisiko definiert, das so hoch ist, dass Ärztinnen und Ärzte eine Chemotherapie empfehlen. Aus medizinischer Sicht überwiegt der Nutzen einer Chemotherapie ihren Schaden.

Literatur zur Definition eines hohen Rezidivrisikos ist nicht bekannt. Verschiedene qualitative Studien weisen jedoch darauf hin, dass Frauen mit Brustkrebs Angst vor einem Rezidiv haben [12-14]. Viele Frauen sind bereit, schwere Nebenwirkungen und große Strapazen in Kauf zu nehmen für eine kleine Chance, nicht erneut zu erkranken [15]. Dieser Aspekt dürfte auch die Bewertung der Chemotherapie aus ärztlicher Sicht beeinflussen und deutet auf einen eher niedrigen Grenzwert für ein (im Sinne einer Behandlungsempfehlung) hohes Rezidivrisiko hin.

Für dieses Projekt wurde ein Rückfallrisiko von über 15 % oder über 20 % als hoch definiert. Daraus ergibt sich, dass bei einem 10-Jahres-Rezidivrisiko von 20 % durch Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie etwa 6 von 100 Frauen vor einem Rezidiv bewahrt werden können (Annahme einer Risikoreduktion von 30 %). Bei einem 10-Jahres-Rezidivrisiko von 15 % können durch Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie etwa 5 von 100 Frauen vor einem Rezidiv bewahrt werden.

Mittleres Rezidivrisiko

Bei einem mittleren Rezidivrisiko ist es aus medizinischer Sicht weniger klar, ob die Vor- oder die Nachteile einer Chemotherapie überwiegen, sodass der persönlichen Gewichtung eine größere Rolle zukommt.

Laut Abschlussbericht D14-01 ist bei Frauen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten keine eindeutige (pauschale) Behandlungsempfehlung für oder gegen eine Chemotherapie möglich. Bei diesen Frauen zeigen einige der klinisch-pathologischen Kriterien in unterschiedliche Richtungen.

4.3 Bewertung der Evidenz zu den Vor- und Nachteilen von Biomarker-Tests unter Berücksichtigung des Abschlussberichts D14-01

Um einen Nutzen von Biomarker-Tests ableiten zu können, müssen diese mindestens eine der folgenden Anforderungen erfüllen:

- Der Biomarker-Test muss in der Lage sein festzustellen, welche Frauen einen Rückfall bekommen. Das heißt, er kann nicht nur das durchschnittliche Rezidivrisiko einer Gruppe von Frauen bestimmen, sondern vorhersagen, ob eine ganz bestimmte Frau erkranken wird. Das würde bedeuten, der Test kann vorhersagen, ob eine ganz bestimmte Frau eine Chemotherapie benötigt oder nicht.
- Der Biomarker-Test muss in der Lage sein, das Rezidivrisiko für eine Gruppe von Frauen präziser vorherzusagen, als das mit den klinisch-pathologischen Kriterien möglich ist.

Würden Biomarker-Tests eine dieser Anforderungen erfüllen, könnten sie die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf eine solidere Basis stellen.

Als Datengrundlage für die Bewertung der Vor- und Nachteile von Biomarker-Tests wurden die im Abschlussbericht D14-01 eingeschlossenen Studien herangezogen und entsprechend der Fragestellung ausgewertet.

Die Grenzen einer Therapieentscheidung anhand von Biomarker-Tests werden in der Entscheidungshilfe unter Berücksichtigung von Herstellerangaben dargestellt. Exemplarisch werden 4 Biomarker-Tests genauer beschrieben (MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna und Femtelle) [16-24]. Sie werden zurzeit im Rahmen von Studien untersucht, das heißt, es werden weitere Daten zu ihrem Nutzen und Schaden erwartet.

4.4 Qualitative Nutzertestung

Die Informationsmaterialien wurden einer qualitativen Nutzertestung unterzogen, welche von einem externen Dienstleister durchgeführt wurde. Die Nutzertestung hatte das Ziel Akzeptanz, Verständlichkeit und Vollständigkeit der Materialien zu überprüfen, sodass konkrete Verbesserungsvorschläge abgeleitet werden konnten.

Die Nutzertestung erfolgte im Rahmen zweier Fokusgruppen.

Für eine Fokusgruppe wurden Frauen mit frühem Brustkrebs gesucht, denen kein Biomarker-Test angeboten wurde, für die andere Fokusgruppe waren es Frauen mit frühem Brustkrebs, denen ein Biomarker-Test angeboten wurde.

Auf Basis der Ergebnisse der qualitativen Nutzertestung wurden die Informationsmaterialien überarbeitet. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden die medizinische Vorgeschichte der Testerinnen und ihre Erfahrung mit Biomarker-Tests einbezogen.

5 Ergebnisse

5.1 Ermittlung von Erfahrungen und Informationsbedürfnissen von Frauen mit frühem Brustkrebs

5.1.1 Ergebnis der fokussierten Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.1. Die Suche fand am 24.03.2017 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.1.

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 12 qualitative Studien [12-14,25-33] identifiziert werden.

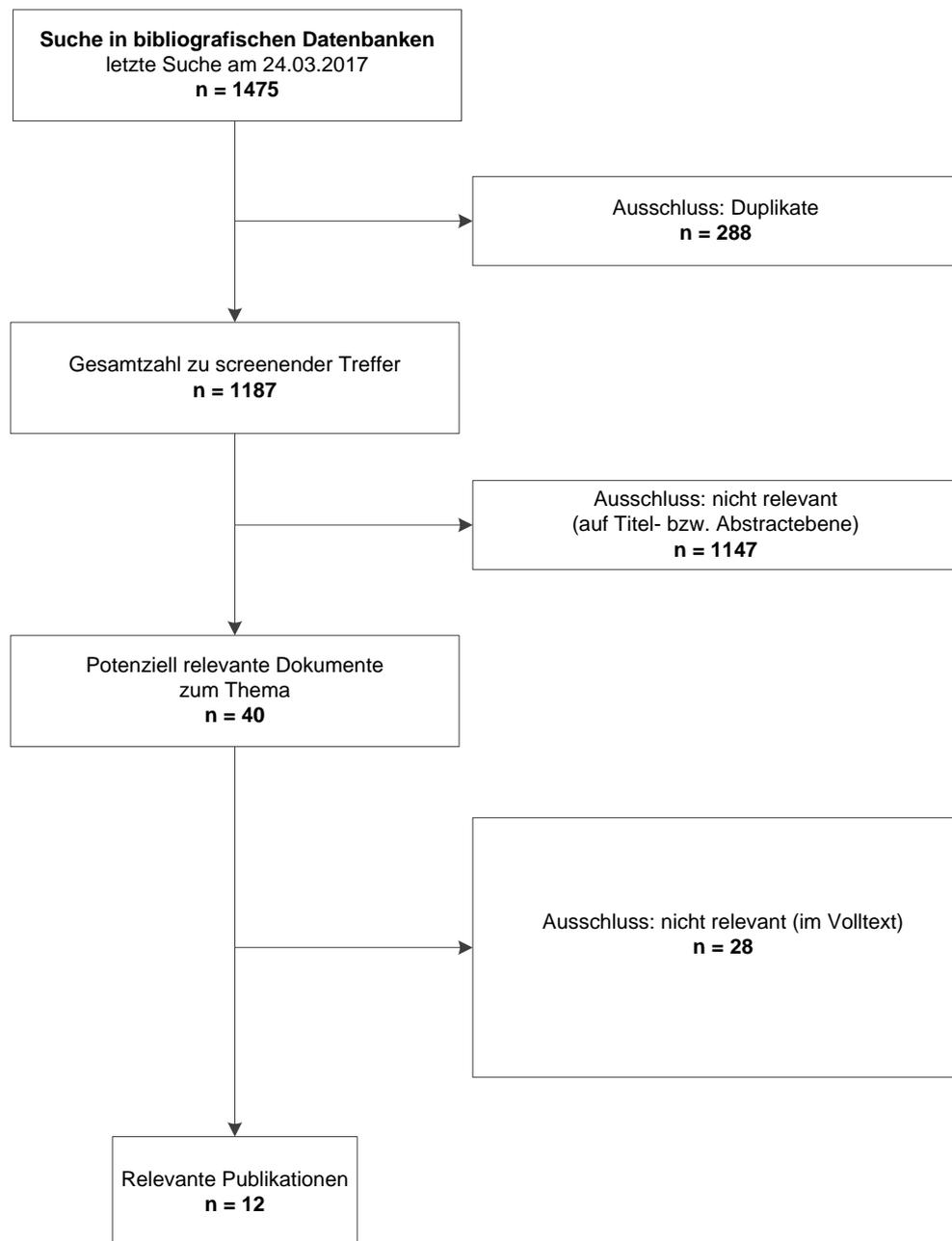


Abbildung 1: Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung und des Literaturscreenings qualitativer Studien

5.1.2 Erfahrungen von Frauen mit frühem Brustkrebs

Rezidivrisiko

Viele Frauen haben Angst, dass der Brustkrebs bei ihnen wiederkehrt oder eine andere Krebserkrankung auftritt [12-14]. Manche Frauen sind sogar davon überzeugt, erneut zu erkranken, obwohl die Ärztin oder der Arzt ihnen versichert, dass der Krebs komplett entfernt wurde [12].

Die Angst vor einem Rezidiv kann im Laufe der Zeit schwanken, sie ist aber fester Bestandteil des Alltags der Frauen [12,14]. Besonders große Angst haben Frauen vor dem Tod und dem Sterbeprozess [33]. Frauen ängstigen sich zudem vor möglichen Schmerzen, Leiden oder einem Kontrollverlust [33]. Einige Frauen haben Angst, vieles nicht mehr machen oder erleben zu können [33]. Einige Frauen beschreiben, dass sie sich mit der Angst vor einem Rezidiv allein gelassen fühlen [12].

Manche Frauen haben das Gefühl, keine Kontrolle über den Krebs, ein mögliches Rezidiv und ihr Leben zu haben [12,13].

Biomarker-Tests – Einstellungen und Erwartungen

Die Einstellung der Frauen zu Biomarker-Tests wird von ihren Erwartungen an und ihrer Meinung über eine Chemotherapie beeinflusst [28]. Die Frauen glauben, dass Biomarker-Tests dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen und daher zuverlässigere Ergebnisse liefern [28]. Kaum eine Frau stellt die Validität der Testergebnisse infrage oder diskutiert mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt mögliche Limitationen des Tests [28]. Die Frauen begründen ihre positive Einstellung zu Biomarker-Tests damit, dass diese ihnen eine gewisse Sicherheit vermitteln in einer Situation, die für sie verwirrend ist. Sie würden bei widersprüchlichen Meinungen Klarheit schaffen und werden als „wahr“ bewertet [25,28].

Die Frauen glauben, dass Biomarker-Tests eine auf sie zugeschnittene, personalisierte Behandlungsempfehlung geben können [25,28]. Ihnen ist oft nicht klar, dass Biomarker-Tests auf populationsbezogenen Schätzungen und Kohortenstudien basieren [28].

Eine kanadische Studie weist darauf hin, dass einige Frauen erstmals aus den Medien oder von Bekannten erfahren, dass es Biomarker-Tests gibt [27]. Dadurch kann bei manchen Frauen der Eindruck entstehen, dass ihnen der Test aus Kostengründen vorenthalten wird [27].

Biomarker-Tests – Testergebnisse

Während viele Frauen verstehen, dass die Testergebnisse aufzeigen, ob sie eine Chemotherapie in Anspruch nehmen sollen oder nicht, sind manche Frauen unsicher, was die Testergebnisse über ihr Rezidivrisiko aussagen [28]. Viele Frauen berichten, dass die Testergebnisse sie überfordern und dass es ihnen sehr schwer fällt, diese zu interpretieren [28,31].

Es gibt Missverständnisse darüber, welche Tumoreigenschaften im Rahmen eines Biomarker-Tests im Labor untersucht werden [28]. Die Frauen sind zudem an den Informationen des Arztbriefes interessiert, die ihnen helfen, ihr persönliches Rezidivrisiko einzuordnen und zu verstehen [26].

Entscheidungsfindung

Es ist davon auszugehen, dass Frauen mit frühem Brustkrebs in der Regel an der Therapieentscheidung beteiligt werden wollen. Es werden jedoch verschiedene Barrieren für eine Beteiligung beschrieben [26]:

- Die Ärztin oder der Arzt geht nicht auf die Sorgen der Frau ein.
- Die Chirurgin oder der Chirurg bereitet die Frau nicht auf das Gespräch mit der Onkologin oder dem Onkologen vor.
- Der Frau fehlen Informationen über ihre Therapiemöglichkeiten.
- Der Frau wird nicht aktiv angeboten, sich zu beteiligen.

Bedenken gegenüber einer Chemotherapie

Viele Frauen benötigen nach der Erstbehandlung erst einmal eine Pause, bevor sie sich in der Lage sehen, die nächste Behandlung zu beginnen [32]. Diesen Wunsch äußern viele jedoch ungerne gegenüber ihrer Ärztin oder ihrem Arzt [32].

Einige Frauen haben Angst vor unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie [32]. Sie sorgen sich zudem, eine dauerhafte Belastung für ihr soziales Umfeld zu sein [32]. Sie möchten für ihre Familie da sein [32].

5.1.3 Potenzielle Informationsbedürfnisse von Frauen mit frühem Brustkrebs

Aus den Ergebnissen der eingeschlossenen qualitativen Studien wurden folgende potenzielle Informationsbedürfnisse abgeleitet:

Rezidivrisiko

- Wie hoch ist das Risiko, dass der Krebs ohne Behandlung zurückkehrt?
- Wie hoch ist das Risiko, dass der Krebs nach einer Behandlung zurückkehrt?
- Ist eine Heilung möglich? Ab welchem Zeitpunkt gelte ich als „geheilt“?
- Was können mögliche körperliche Anzeichen dafür sein, dass der Krebs zurückgekehrt ist? Und wann muss ich zum Arzt?

Behandlung

- Wie verläuft eine adjuvante Chemotherapie?
- Wie können vorhandene weitere Erkrankungen behandelt werden, wenn eine Chemotherapie gemacht wird?
- Was gibt es für neue wissenschaftliche Erkenntnisse in der Krebsbehandlung?

Biomarker-Test

- Erhalte ich durch den Test individuelle Informationen für eine personalisierte Behandlung?
- Was sagt das Testergebnis über meinen Gesundheitszustand aus?
- Wie valide sind die Testergebnisse? Wie valide sind die Testergebnisse im Vergleich zu den anderen Methoden der Risikoabschätzung?
- Wie genau sind die Testergebnisse?
- Wer kann einen Biomarker-Test nutzen?
- Was kostet ein Biomarker-Test?
- Wie läuft ein Biomarker-Test ab?
- Was wird im Labor untersucht?
- Wann liegen die Ergebnisse vor?
- Was bedeutet „Biomarker“?
- Was bedeuten die Wahrscheinlichkeiten? Wie kann ich das interpretieren?
- Sind die Biomarker-Tests die wissenschaftlich beste Möglichkeit der Risikoabschätzung?
- Ist ein Biomarker-Test ein medizinischer Fortschritt im Sinne einer besseren Behandlung?

Behandlungsentscheidung

- Welche Bedeutung hat ein Biomarker-Test für die Behandlungsentscheidung? Kann ich mitentscheiden?
- Welche Entscheidungen kann und soll ich übernehmen?
- Wie kann ich mit der Eigenverantwortung umgehen?
- Wie gehe ich damit um, wenn ich den Eindruck habe, dass die Ärztin oder der Arzt eine vorgefertigte Meinung unabhängig vom Biomarker-Testergebnis hat?
- Was kann ich machen, wenn ich eine andere Meinung als die Ärztin oder der Arzt habe?
- Wie sieht die Versorgung / der Arztkontakt während der adjuvanten Chemotherapie aus? Welche Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner gibt es in dieser Zeit?
- Wie viele Termine habe ich und bei wem?
- Ist eine Pause zwischen der primären Behandlung und der adjuvanten Behandlung möglich? Wie lange kann die Pause sein?

Emotionale Belastung: Angst und Sorgen

- Wie kann ich mit der Angst vor einem Rezidiv umgehen?
- Wie kann ich mit dem Gefühl des Kontrollverlustes umgehen?

Soziales Umfeld

- Wie kann ich meine Familie vor Belastungen schützen?
- Wie gehe ich mit belastenden sozialen Kontakten um?

Sterben und Tod

- Wie kann ich mich mit dem Thema Sterben / Tod auseinandersetzen?
- Wie kann ich mit anderen darüber sprechen? Was hilft dabei?

Bewältigungsstrategien

- Wie finde ich die beste Strategie im Umgang mit der Erkrankung und der Angst vor einem Rezidiv?
- Wo finde ich Unterstützung?
- Wo finde ich passende Informationen?

Angehörige

- Wie kann ich mit der emotionalen Belastung meiner Partnerin umgehen?
- Wie kann ich meiner Partnerin helfen?

Die identifizierten potenziellen Informationsbedürfnisse ermöglichen es, sich in die Situation und emotionale Lage einer Frau mit frühem Brustkrebs hineinzusetzen. Bei der Erstellung der Entscheidungshilfe wurden Informationsbedürfnisse berücksichtigt, die mit der Beauftragung durch den G-BA und den Zielen der Entscheidungshilfe in Zusammenhang stehen. Dies waren insbesondere allgemeine potenzielle Informationsbedürfnisse zu den Themen Rezidivrisiko und Biomarker-Tests. Darüber hinaus flossen allgemeine potenzielle Informationsbedürfnisse beispielsweise zur Entscheidungsfindung und zur emotionalen Belastung aufgrund der Krebserkrankung in die Entscheidungshilfe ein.

5.2 Inhalte der Entscheidungshilfe**5.2.1 Bedeutung des Rezidivrisikos für die Entscheidungsfindung**

Die Entscheidungshilfe informiert darüber, dass die klinisch-pathologischen Kriterien routinemäßig herangezogen werden, um das Rezidivrisiko einer Frau zu bestimmen.

- Die Entscheidungshilfe stellt den Frauen Handwerkszeug zur Verfügung, das sie benötigen, um mithilfe ihres Rezidivrisikos eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie treffen zu können:
 - Die Entscheidungshilfe veranschaulicht grafisch unterstützt auf einer Doppelseite an 3 Beispielen für die Rezidivrisiken 5 %, 10 % und 20 %, wie sich das Ausgangsrisiko für Rezidive auf den möglichen Nutzen einer Chemotherapie auswirkt.

- Die Entscheidungshilfe klärt schematisch über den möglichen Schaden einer Chemotherapie auf und unterscheidet lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche sowie akute und langfristige Nebenwirkungen.
- Die Entscheidungshilfe widmet einen eigenen Abschnitt dem Abwägen von Nutzen und Schaden einer Chemotherapie.
- Die Entscheidungshilfe beschreibt das Rezidivrisiko als einen wichtigen Faktor für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Darüber hinaus macht sie auf weitere mögliche entscheidungsrelevante Faktoren aufmerksam (wie weitere Erkrankungen der Frau, ihre Wertvorstellungen, Wünsche, Sorgen oder ihre Lebenssituation) und betont die Individualität der Entscheidung.
- Die Entscheidungshilfe erklärt, wie ein Rezidivrisiko zu interpretieren ist: als Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv. Mit diesem statistischen Verständnis können die Frauen eine informierte Entscheidung treffen sowohl für oder gegen eine Chemotherapie als auch für oder gegen einen Biomarker-Test.

5.2.2 Definition von niedrigem, mittlerem und hohem Rezidivrisiko

Die Entscheidungshilfe unterscheidet basierend auf den in Abschnitt 4.2.3 dargelegten Überlegungen ein

- niedriges Rezidivrisiko von unter 5 % oder unter 10 %,
- hohes Rezidivrisiko von über 15 % oder über 20 % und
- mittleres Rezidivrisiko von 5 % bis 20 %.

Die Einteilung bietet den Leserinnen eine

- Orientierung bei der Beurteilung des eigenen Rezidivrisikos,
- Orientierung bei der Bewertung der Biomarker-Tests, die das Rezidivrisiko nach eigenen Maßstäben in niedrig und hoch einteilen, und
- Hilfestellung, um die Beratung, Empfehlung oder Bedenken der Ärztin oder des Arztes für oder gegen eine Chemotherapie zu verstehen.

5.2.3 Therapieentscheidung anhand von Biomarker-Tests

Die meisten Hersteller von Biomarker-Tests ziehen bei einem bestimmten Rezidivrisiko eine Grenze und sprechen eine Behandlungsempfehlung aus. Sie ordnen das von ihrem Test ermittelte Rezidivrisiko einer festen Kategorie zu, zum Beispiel der Kategorie „niedriges Rezidivrisiko“ oder „hohes Rezidivrisiko“. (Einige Biomarker-Tests verfügen auch über eine mittlere Kategorie.) Die Grenzen für die Kategorien werden nach eigenen Maßstäben gezogen und können bei verschiedenen Biomarker-Tests unterschiedlich sein. Zudem beruhen die Kategorien in der Regel auf dem Fernrezidivrisiko. Das heißt, die Biomarker-Tests liefern keine Informationen über das Risiko für lokale und lokoregionale Rezidive [16-24].

Die Kategorisierung kann bei den Frauen jedoch den Eindruck erwecken, eindeutig zu sein und die Entscheidung über die weitere Behandlung auf eine verlässlichere Basis zu stellen als eine Entscheidung ohne Biomarker-Test. Diese mögliche Fehleinschätzung wird dadurch gefördert, dass Biomarker-Tests damit beworben werden, die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu erleichtern (siehe Abschnitt 5.1.2). Die mit der Kategorisierung verbundene Behandlungsempfehlung kann dann in den Augen der Frauen wie die „einzig richtige“ erscheinen.

Ohne Biomarker-Test würde eine Frau im Gespräch mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt abwägen, ob für sie bei ihrem Rezidivrisiko eine Chemotherapie infrage kommt oder nicht. Wertvorstellungen und Bedürfnisse der Frau, ihre Sorgen, Wünsche sowie ihre konkrete Lebenssituation würden einbezogen werden.

Dass die Kategorisierung der Biomarker-Tests irreführend sein kann, zeigt die RCT MINDACT für den MammaPrint-Test [2]. Aus den 5-Jahres-Zwischenergebnissen geht hervor, dass von den Frauen, denen gemäß MammaPrint-Test ein niedriges Risiko attestiert wird und die keine Chemotherapie erhalten haben, etwa 10 % innerhalb von 5 Jahren erneut erkranken und / oder sterben und etwa 6 % ein Fernrezidiv bekommen. Als „niedrig“ definiert der Hersteller ein Fernrezidivrisiko von höchstens 10 %. Jegliche Rezidive, die im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen entdeckt und als behandlungsbedürftig eingestuft werden, stellen jedoch patientenrelevante Ereignisse dar. Das bedeutet: Von den Frauen mit „niedrigem Risiko“ gemäß MammaPrint waren bereits nach 5 Jahren 10 % erneut erkrankt und / oder gestorben und es ist zu erwarten, dass nach 10 Jahren Beobachtungszeit mehr als 10 % erneut erkrankt und / oder gestorben sein werden. Aus dem Informationsangebot des Herstellers geht jedoch nicht immer eindeutig hervor, dass die Kategorisierung nur auf Fernrezidiven basiert – und dass sie andere Rezidive außer Acht lässt. Dadurch kann das Risiko, erneut an Brustkrebs zu erkranken, unterschätzt werden.

Bisher konnte nicht gezeigt werden, dass Biomarker-Tests dazu beitragen, die Behandlung zu optimieren und dass sie informierte Entscheidungen unterstützen.

Die Entscheidungshilfe informiert darüber, dass Biomarker-Tests die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie nur auf den ersten Blick erleichtern. Sie klärt darüber auf, dass

- die Kategorisierung des Rezidivrisikos zwar den Eindruck erweckt, eindeutig und richtig zu sein, dass die Einschätzung des Rezidivrisikos – zum Beispiel als „niedrig“ oder „hoch“ – jedoch nach den Maßstäben des Herstellers erfolgt und nicht aufgrund eines allgemeinen wissenschaftlichen Konsenses.
- dass für die Kategorisierung außerdem in der Regel nur das Rückfallrisiko für Fernrezidive herangezogen wird, wodurch das Rückfallrisiko unterschätzt wird.
- dass die Behandlungsempfehlung auf der herstellerbasierten Kategorisierung des Rezidivrisikos fußt, ohne weitere individuelle Aspekte der Frau zu berücksichtigen, wie

ihre persönliche Bewertung der Vor- und Nachteile einer Chemotherapie vor dem Hintergrund ihrer Wertvorstellungen, Bedürfnisse, Wünsche und Sorgen.

5.2.4 Evidenz zu den Vor- und Nachteilen von Biomarker-Tests auf Basis des Abschlussberichts D14-01

Insgesamt lagen für keinen der Biomarker-Tests aussagekräftige Daten zu Nutzen und Schaden vor.

Die im Abschlussbericht D14-01 eingeschlossenen Prognosestudien liefern keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung. Zum einen haben sie einen hohen Anteil von Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt [34-42]. Zum anderen fehlen Prognosestudien, die untersucht haben, ob Biomarker-Tests das Rezidivrisiko präziser vorhersagen können, als es mit den klinisch-pathologischen Kriterien möglich ist. Daraus folgt:

- Es ist unklar, ob Biomarker-Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifizieren können, deren Rezidivrisiko so gering ist, dass sie auf eine Chemotherapie verzichten können.
- Es ist unklar, ob Biomarker-Tests das Rezidivrisiko präziser vorhersagen können, als es mit den klinischen-pathologischen Kriterien möglich ist.

Die Daten der 2 eingeschlossenen RCTs sind nur bedingt aussagekräftig:

- Die RCT Martin 2014 [43] (10 Jahre Beobachtungszeit) konnte keinen Nutzen des EndoPredict-Tests für die Auswahl zwischen 2 Chemotherapien zeigen. Ein Vergleich zwischen einer Strategie mit EndoPredict-Test zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie lag nicht vor.
- Die laufende RCT MINDACT [2] untersucht den Effekt einer Chemotherapie verglichen mit keiner Chemotherapie bei Frauen, bei denen sich die Ergebnisse des MammaPrint-Tests und des an Adjuvant Online! angelehnten Verfahrens (Auswertung der klinisch-pathologischen Kriterien) unterscheiden und zu unterschiedlichen Behandlungsempfehlungen führen. Dadurch beschränkt die RCT MINDACT ihre Aussagekraft auf Frauen mit diskordanten Ergebnissen beider Testverfahren. Da der Adjuvant-Online!-Rechner nicht mehr im Internet zur Verfügung steht, bleibt unklar, welche Rezidivrisiken bei der Anwendung des an Adjuvant! Online angelehnten Algorithmus als niedrig beziehungsweise hoch eingestuft wurden.
 - Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse der noch laufenden RCT MINDACT deuten nicht auf einen Nutzen des Biomarker-Tests MammaPrint hin. Aus ihnen geht hervor, dass mit etwa 3 zusätzlichen Rezidiven und mit etwa einem zusätzlichen Todesfall zu rechnen ist, wenn 100 Frauen aufgrund des MammaPrint-Testergebnisses „niedriges Rezidivrisiko“ auf eine Chemotherapie verzichten. Aufgrund der Unsicherheit könnten es aber auch 6 zusätzliche Rezidive aller Art und 3 zusätzliche Todesfälle sein. Es ist

denkbar, dass es in der Gesamtbewertung einer Chemotherapie für eine Frau unter diesen Umständen nicht infrage kommt, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

- Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse lassen ebenfalls nicht erwarten, dass nach 10 Jahren Beobachtungszeit ein Nutzen für Patientinnen abgeleitet werden kann, bei denen aufgrund des MammaPrint-Tests eine Chemotherapie vermieden wird (siehe Abschnitt 5.2.3).

Die Entscheidungshilfe stellt den Frauen Handwerkszeug zur Verfügung, das sie dazu befähigt einzuschätzen, wie ein mit einem Biomarker ermitteltes Rezidivrisiko und die darauf basierende Behandlungsempfehlung zu bewerten sind. Die Entscheidungshilfe informiert darüber, dass

- Biomarker-Tests nicht vorhersagen können, ob eine ganz bestimmte Frau einen Rückfall haben wird oder nicht. Daraus resultiert, dass sie auch nicht vorhersagen können, ob eine ganz bestimmte Frau eine Chemotherapie benötigt oder nicht.
- unklar ist, ob Biomarker-Tests das Rezidivrisiko präziser vorhersagen können, als es mit den klinischen-pathologischen Kriterien möglich ist. Verschiedene Biomarker-Tests können zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

5.3 Qualitative Nutzertestung

Auf Basis der Ergebnisprotokolle zur qualitativen Nutzertestung (siehe Abschnitt B.3) wurden die Informationsmaterialien überarbeitet.

Bei der Auswertung der Protokolle wurde die medizinische Vorgeschichte der Testerinnen einbezogen. Außerdem wurde berücksichtigt, dass Testerin Nr. 282 (Testpersonen-Infopaket Nr. 24) nach Angaben des externen Dienstleisters meinungsbildend war. Die anderen Testerinnen ihrer Fokusgruppe stimmten ihren Aussagen überwiegend zu oder widersprachen ihr nicht. Testerin 468 der gleichen Fokusgruppe vertrat hingegen inhaltlich eine Gegenposition.

Überdies wurde berücksichtigt, dass Testerin 722 (Testpersonen-Infopaket Nr. 25) an triple-negativem Brustkrebs erkrankt war sowie eine Mutation des BRCA-Gens aufwies und eindeutig nicht der Zielgruppe der Entscheidungshilfe entspricht. Nach Angaben des externen Dienstleisters war sie während des Gesprächs emotional sehr erregt, wich wiederholt von den Inhalten der Entscheidungshilfe ab und fokussierte auf triple-negativen Brustkrebs.

Übergreifende Erkenntnisse aus der qualitativen Nutzertestung

Aus den Ergebnisprotokollen geht hervor, dass die Testerinnen nicht ausreichend zuordnen können, an welche Zielgruppe sich die Entscheidungshilfe wendet. Ihnen ist außerdem nicht klar, welche Position die Entscheidungshilfe beziehungsweise der Ersteller der Entscheidungshilfe gegenüber Biomarker-Tests vertritt. Es scheint sie zu verwirren, dass in einer Entscheidungshilfe über Biomarker-Tests diese erst am Ende thematisiert werden und

dann zwar neutral bewertet werden, dabei aber keine eindeutigen / sicheren Aussagen möglich sind.

Diese Erkenntnisse verdeutlichen, wie wichtig ein begleitendes ärztliches Gespräch ist. Es ist vorgesehen, dass die Entscheidungshilfe die ärztliche Aufklärung über Biomarker-Tests unterstützt. Idealerweise wird sie eingebettet in ein umfassendes Gespräch über die Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie und die Beratung, ob die Frau zur Abschätzung ihres persönlichen Rezidivrisikos – zusätzlich zu den klinisch-pathologischen Kriterien – einen biomarkerbasierten Test einsetzen möchte. Dass die Frauen an der Bedeutung der klinisch-pathologischen Kriterien und ihres Rezidivrisikos grundsätzlich interessiert sind, geht aus der Nutzertesting hervor. Allerdings scheinen diese Informationen derzeit nicht gemeinhin im ärztlichen Beratungsgespräch verankert zu sein.

Die Unzufriedenheit der Frauen mit der Entscheidungshilfe spiegelt die unbefriedigende Evidenzlage wider. Die Frauen werden vor die Wahl gestellt, ob sie einen Biomarker-Test machen wollen oder nicht, und wünschen sich eine klare Aussage, ob dieser für sie sinnvoll ist oder nicht. Stattdessen müssen sie erfahren, dass unklar ist, ob Biomarker-Tests das Rezidivrisiko präziser vorhersagen können, als es mit den klinischen-pathologischen Kriterien möglich ist, und dass für Biomarker-Tests kein Nutzen für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie abgeleitet werden kann. Diesen Konflikt kann eine Entscheidungshilfe nur ansatzweise lösen.

Für die Akzeptanz der Entscheidungshilfe könnte es hinderlich sein, dass Biomarker-Tests gemäß der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zum Mammakarzinom in der Versorgung ihren Platz haben. In dieser Fassung von August 2017 wurde Konsens erzielt, dass ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen verschiedener Biomarker-Tests für Frauen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten vorliegt, sodass Biomarker-Tests eingesetzt werden können (Empfehlungsgrad 0) [44].

Die Nutzertesting lässt insgesamt den Schluss zu, dass die Entscheidungshilfe ihren Zweck unter geeigneten Bedingungen erfüllen kann. Sie kann die medizinischen Grundlagen für die Entscheidungsfindung für oder gegen einen Biomarker-Test (sowie für und gegen eine Chemotherapie) verständlich vermitteln.

Änderungen der Informationsmaterialien

Die Änderungen der Informationsmaterialien auf Basis der Nutzertesting sind im Folgenden zusammengefasst.

- In der Entscheidungshilfe wurde eine kurze Definition von frühem Brustkrebs ergänzt. Dadurch wird Frauen, denen dieser Begriff nicht geläufig ist, verdeutlicht, an wen genau sich die Entscheidungshilfe wendet.
- Es wurde in der Einleitung ergänzt, dass sich die Entscheidungshilfe in 2 Teile gliedert. Es wird erklärt, dass sich der erste Teil mit den medizinischen Grundlagen befasst, die für das weitere Verständnis der Inhalte erforderlich sind. Erst im zweiten Teil geht es um Biomarker-Tests und ihre Möglichkeiten beziehungsweise Grenzen.
- Bereits in der Einleitung werden Biomarker-Tests kritisch bewertet. So werden die Leserinnen nicht erst am Ende der Entscheidungshilfe erfahren, dass Biomarker-Tests ihre Hoffnungen nicht erfüllen können.
- Es wurde im Text ergänzt, dass die Möglichkeit besteht, sich eine zweite Meinung einzuholen.
- Es wurden verschiedene redaktionelle Änderungen vorgenommen, um das Verständnis zu erleichtern oder zu verbessern, zum Beispiel:
 - Die Formulierung, dass ein Rückfall schwieriger zu behandeln ist als Krebs, der das erste Mal auftritt, wurde geändert. In den Augen der Teilnehmerinnen war sie nicht verständlich beziehungsweise verharmloste sie ein Rezidiv.
 - Um Missverständnisse über den möglichen Effekt einer Chemotherapie vorzubeugen, wurde die angenommene, durchschnittliche Risikoreduktion von etwa 30 % als „ein Drittel“ angegeben.
 - Die Erläuterung der verschiedenen Biomarker-Tests wurde etwas gestrafft. Testerinnen, denen kein Biomarker-Test angeboten wurde, überforderte die Darstellung der Biomarker-Tests, während Testerinnen, die sich bereits mit Biomarker-Tests auseinandergesetzt hatten, die Darstellung als gut bewerteten.
 - Der Aspekt, dass eine Chemotherapie eine (psychische) Belastung für die Frauen darstellt, wurde hervorgehoben.
 - Es wurden Fachbegriffe besser ausgearbeitet.

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Nach der Operation eines frühen Brustkrebses stehen die Frauen vor der schwerwiegenden und komplexen Entscheidung, ob sie eine Chemotherapie in Anspruch nehmen sollen oder nicht. Die Bewertung der Vor- und Nachteile einer Chemotherapie basiert auf einer teils unsicheren Datenlage und auf statistischen Wahrscheinlichkeiten. Sie ist außerdem vielschichtig und von individuellen Aspekten einschließlich der Wertvorstellungen und der Bedürfnisse einer Frau abhängig. Die Entscheidung dürfte für viele Frauen trotz ärztlicher Unterstützung schwierig sein.

Biomarker-Tests werden in erster Linie als Test beworben, der den Frauen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie erleichtert. Die Frage nach der Anwendung eines Biomarker-Tests stellt sich den Frauen zu einer Zeit, die gewöhnlich von Angst, Unsicherheit, Überforderung und Überbelastung der Frau geprägt ist [12-14,28,33,45]. In dieser Zeit sind viele Frauen vermutlich empfänglich für die Werbeversprechen der Hersteller und hinterfragen sie nicht. Frauen, die einen Biomarker-Test angewendet haben, folgen häufig der Behandlungsempfehlung des Test-Herstellers [28,45-47]. Umso wichtiger ist es, den Frauen die Grenzen von Biomarker-Tests aufzuzeigen, mit dem Ziel, ihnen ein realistisches Bild zu vermitteln.

Um im Hinblick auf Biomarker-Tests eine informierte Entscheidung treffen zu können, muss den Frauen bekannt sein, welche Informationen ihnen ohne Biomarker-Test zur Verfügung stehen und wie diese Informationen einzuordnen und zu bewerten sind. Deshalb ist es wichtig, dass Frauen verständlich darüber aufgeklärt werden,

- wie hoch ihr (auf den klinisch-pathologischen Kriterien basierendes) Rezidivrisiko ist,
- wie das Rezidivrisiko zu interpretieren ist und
- welche Bedeutung ihm für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zukommt.

Die Entscheidungshilfe kann die ärztliche Beratung zum Rezidivrisiko und zu weiteren Behandlungen unterstützen und ist in Zusammenhang damit zu sehen. Im Rahmen eines patientenzentrierten Gesprächs sollte sie persönlich von der Ärztin oder dem Arzt oder von kompetentem Fachpersonal ausgehändigt werden. Dies stellt nicht nur sicher, dass die Entscheidungshilfe die richtige Zielgruppe erreicht. Es ermöglicht überdies – wie in der aktuellen Leitlinie zum Mammakarzinom gefordert –, die individuellen Belange der Frau wie ihre Ängste, spezifischen Belastungen, Präferenzen und Informationsbedürfnisse zu berücksichtigen [1]. Die Übergabe sollte mit dem Angebot verbunden sein, mögliche Fragen nach der Lektüre zu klären und für die Entscheidungsfindung für oder gegen einen Biomarker-Test unterstützend zur Verfügung zu stehen.

7 Fazit

Es wurde eine Entscheidungshilfe entwickelt, die Frauen mit primärem Mammakarzinom bei der Entscheidung unterstützt, ob sie zur Abschätzung ihres persönlichen Rezidivrisikos einen biomarkerbasierten Test einsetzen wollen. Folgende Themen werden darin adressiert:

- allgemeine Informationen zum Thema früher Brustkrebs
- Informationen zur Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie
- Informationen zu den Vor- und Nachteilen einer Chemotherapie
- Informationen zur Auswertung der klinisch-pathologischen Kriterien sowie zu Biomarker-Tests zur Bestimmung des Rezidivrisikos
- Aussagen zu den Vor- und Nachteilen der Verfahren

Die Nutzertesting zeigt, dass die Entscheidungshilfe ihren Zweck erfüllt.

Die Entscheidungshilfe kann die medizinischen Grundlagen für die Entscheidungsfindung für oder gegen einen Biomarker-Test (sowie für und gegen eine Chemotherapie) verständlich vermitteln. Dies ist die Voraussetzung für eine informierte Entscheidung für oder gegen einen Biomarker-Test. Wichtig ist allerdings, dass die Entscheidungshilfe gezielt im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung eingesetzt wird. Denn die Nutzertesting weist einerseits darauf hin, dass die Entscheidungshilfe das ärztliche Beratungsgespräch ergänzen und unterstützen kann. Andererseits zeigt sie, dass ein Gespräch über die Inhalte der Entscheidungshilfe zwingend erforderlich ist, um die Frauen mit der unbefriedigenden Evidenzlage nicht allein zu lassen und individuelle Fragen zu beantworten.

8 Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf.
2. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717-729.
3. Orucevic A, Bell JL, McNabb AP, Heidel RE. Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted with a novel nomogram using clinicopathologic data. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163(1): 51-61.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag D14-01 [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 457). URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
6. Critical Appraisal Skills Programme. 10 questions to help you make sense of qualitative research: qualitative research checklist [online]. 31.05.2013 [Zugriff: 09.05.2017]. URL: http://media.wix.com/ugd/dded87_29c5b002d99342f788c6ac670e49f274.pdf.
7. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
8. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(16): 1108-1117.
9. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 2015; 24(Suppl 2): S149-S153.
10. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(1): 72-80.
11. National Cancer Institute. Cancer treatment: side effects [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 14.09.2017]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>.

12. Berman MB. The experience of fear of cancer recurrence among early-stage breast cancer survivors [Dissertation]. Berkeley: Wright Institute; 2013.
13. Klimek Yingling JA. Negotiating emotional order: a grounded theory of the survivorship process in women who have completed treatment for breast cancer. Newark: The State University of New Jersey; 2013. URL: <https://rucore.libraries.rutgers.edu/rutgers-lib/40413/PDF/1/>.
14. Trusson D, Pilnick A, Roy S. A new normal?: Women's experiences of biographical disruption and liminality following treatment for early stage breast cancer. Soc Sci Med 2016; 151: 121-129.
15. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, Jannink I, Van de Velde CJ, Liefers GJ et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev 2014; 40(8): 1005-1018.
16. Nanostring Technologies. Prognostic information to enhance treatment decisions: Prosigna annotated patient report [online]. 2013 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: https://www.nanostring.com/application/files/5714/9262/8774/Prosigna_Annotated_Patient_Report_US.PDF.
17. NanoString Technologies. Packungsbeilage: Prosigna-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik [online]. 11.2016 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: http://prosigna.com/docs/PI/Package_Insert_Prosigna_Assay_German.pdf.
18. Genomic Health. Besser entscheiden über die weitere Behandlung Ihrer Patientinnen: der Oncotype DX Text erlaubt die individuelle Beurteilung des zu erwartenden Nutzens einer Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium [online]. 2012 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: http://www.oncotypeiq.com/-/media/Files/oncotypedx/Breast/Germany/Brochures/Leave-Behind-Brochure_20121031_DE.pdf.
19. Genomic Health. Oncotype DX breast recurrence score: eine Informationsbroschüre von GenomicHealth [online]. 2016 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: [http://www.meine-therapieentscheidung.de/-/media/International_Images_Files_KW/DE_D_Patient%20Education%20Brochure%20\(002\).pdf](http://www.meine-therapieentscheidung.de/-/media/International_Images_Files_KW/DE_D_Patient%20Education%20Brochure%20(002).pdf).
20. American Diagnostica. FAQ: häufig gestellte Fragen (FAQ) zum FEMTELLE Test [online]. [Zugriff: 16.10.2017]. URL: <http://www.femtelle.de/de/aerzte-laboratorien/FAQ.php>.
21. American Diagnostica. FEMTELLE uPA/PAI-1-Test: es muss nicht immer Chemotherapie sein; nutzen Sie den neuen FEMTELLE-Test zum Zeitpunkt der ersten Operation [online]. 2003 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: <http://www.femtelle.de/de/patienten-selbsthilfegruppen/Broschueren-Bestellung.php>.

22. Agendia. Hilfe bei der Entscheidung: brauche ich eine Chemotherapie? [online]. 2017. URL: <http://www.mammaprint.de/wp-content/uploads/2017/08/MammaPrint-Brochure-DACH.pdf>.
23. Agendia. Test results [online]. [Zugriff: 16.10.2017]. URL: <http://www.agendia.com/healthcare-professionals/breast-cancer/test-results/>.
24. Agendia. Diagnose Brustkrebs... was nun? [online]. 2015 [Zugriff: 16.10.2017]. URL: http://www.agendia.com/media/404276-Folder-A4_DUI.pdf.
25. Pellegrini I, Rapti M, Extra JM, Petri-Cal A, Apostolidis T, Ferrero JM et al. Tailored chemotherapy based on tumour gene expression analysis: breast cancer patients' misinterpretations and positive attitudes. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012; 21(2): 242-250.
26. O'Brien MA, Ellis PM, Whelan TJ, Charles C, Gafni A, Lovrics P et al. Physician-related facilitators and barriers to patient involvement in treatment decision making in early stage breast cancer: perspectives of physicians and patients. *Health Expect* 2013; 16(4): 373-384.
27. Bombard Y, Rozmovits L, Trudeau M, Leighl NB, Deal K, Marshall DA. Access to personalized medicine: factors influencing the use and value of gene expression profiling in breast cancer treatment. *Curr Oncol* 2014; 21(3): e426-e433.
28. Bombard Y, Rozmovits L, Trudeau ME, Leighl NB, Deal K, Marshall DA. Patients' perceptions of gene expression profiling in breast cancer treatment decisions. *Curr Oncol* 2014; 21(2): e203-e211.
29. Cheng T, Jackman M, McQuestion M, Fitch M. 'Knowledge is power': perceived needs and preferred services of male partners of women newly diagnosed with breast cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22(12): 3175-3183.
30. Curtis R, Groarke A, McSharry J, Kerin M. Experience of breast cancer: burden, benefit, or both? *Cancer Nurs* 2014; 37(3): E21-E30.
31. Engelhardt EG, Pieterse AH, Han PK, Van Duijn-Bakker N, Cluitmans F, Maartense E et al. Disclosing the uncertainty associated with prognostic estimates in breast cancer: current practices and patients' perceptions of uncertainty. *Med Decis Making* 2017; 37(3): 179-192.
32. Flanagan J, Tetler D, Winters L, Post K, Habin K. The experience of initiating oral adjuvant treatment for estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2016; 43(4): E143-E152.
33. Thewes B, Lebel S, Seguin Leclair C, Butow P. A qualitative exploration of fear of cancer recurrence (FCR) amongst Australian and Canadian breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2016; 24(5): 2269-2276.
34. Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination; decision summary; assay and instrument combination template [online]. [Zugriff: 30.06.2017]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

35. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(11): djw149.
36. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stöger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1298-1305.
37. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 6012-6020.
38. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1405-1410.
39. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339-345.
40. Nanostring Technologies. Prediction of late distant recurrence for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone using ABCSG-8 data: clinical study report [unveröffentlicht].
41. Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST): clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
42. SgROI DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067-1076.
43. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38.

44. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Konsultationsfassung S3-Leitlinie: Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 0.4.1 [online]. 08.2017 [Zugriff: 12.09.2017]. URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/LL_Mammakarzinom_Langversion_Konsultationsfassung_Version_0.4.1.pdf.
45. Evans CN, Brewer NT, Vadaparampil ST, Boisvert M, Ottaviano Y, Lee MC et al. Impact of genomic testing and patient-reported outcomes on receipt of adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156(3): 549-555.
46. Leggett LE, Lorenzetti DL, Noseworthy T, Tiwana S, Mackean G, Clement F. Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3): 457-465.
47. Schneider JG, Khalil DN. Why does Oncotype DX recurrence score reduce adjuvant chemotherapy use? *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(3): 1125-1132.
48. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically relevant qualitative studies in MEDLINE. *Stud Health Technol Inform* 2004; 107(Pt 1): 311-316.
49. Wilczynski NL, Marks S, Haynes RB. Search strategies for identifying qualitative studies in CINAHL. *Qual Health Res* 2007; 17(5): 705-710.
50. McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for retrieving qualitative studies in PsycINFO. *Eval Health Prof* 2006; 29(4): 440-454.

9 Studienlisten

9.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (Zielpopulation)

1. Holmberg C. No one sees the fear: becoming diseased before becoming ill; being diagnosed with breast cancer. *Cancer Nurs* 2014; 37(3): 175-183.
2. Roberts MC, Bryson A, Weinberger M, Dusetzina SB, Dinan MA, Reeder-Hayes K et al. Oncologist`s barriers and facilitators for Oncotype DX use: qualitative study. *Int J Technol Assess Health Care* 2016; 32(5): 355-361.
3. Spellman E, Sulayman N, Eggly S, Peshkin BN, Isaacs C, Schwartz MD et al. Conveying genomic recurrence risk estimates to patients with early-stage breast cancer: oncologist perspectives. *Psychooncology* 2013; 22(9): 2110-2116.

Nicht E2 (Thema)

1. Augestad MT, Hoberg-Vetti H, Bjorvatn C, Sekse RJ. Identifying needs: a qualitative study of women's experiences regarding rapid genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer in the DNA BONus Study. *J Genet Couns* 2017; 26(1): 182-189.
2. Beryl LL, Rendle KA, Halley MC, Gillespie KA, May SG, Glover J et al. Mapping the decision-making process for adjuvant endocrine therapy for breast cancer: the role of decisional resolve. *Med Decis Making* 2017; 37(1): 79-90.
3. Brauer ER, Ganz PA, Pieters HC. "Winging it": how older breast cancer survivors persist with aromatase inhibitor treatment. *J Oncol Pract* 2016; 12(12): e991-e1000.
4. Cahir C, Dombrowski SU, Kelly CM, Kennedy MJ, Bennett K, Sharp L. Women's experiences of hormonal therapy for breast cancer: exploring influences on medication-taking behaviour. *Support Care Cancer* 2015; 23(11): 3115-3130.
5. Drageset S, Lindstrom TC, Giske T, Underlid K. Women's experiences of social support during the first year following primary breast cancer surgery. *Scand J Caring Sci* 2016; 30(2): 340-348.
6. Drageset S, Lindstrom TC, Underlid K. "I just have to move on": women's coping experiences and reflections following their first year after primary breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs* 2016; 21: 205-211.
7. Engqvist Boman L, Sandelin K, Wengström Y, Silen C. Patients' learning and understanding during their breast cancer trajectory. *Patient Educ Couns* 2017; 100(5): 795-804.
8. Fenlon D, Reed E, Blows E, Scanlon K, Wray J, Dewey A. Moving forward: a qualitative research inquiry to inform the development of a resource pack for women following primary breast cancer treatment. *J Psychosoc Oncol* 2015; 33(1): 85-105.

9. Freidus RA. Experiences of men who commit to romantic relationships with younger breast cancer survivors: a qualitative study. *J Psychosoc Oncol* 2017; 35(4): 494-512.
10. Hahn EE, Munoz-Plaza C, Wang J, Garcia Delgadillo J, Schottinger JE, Mittman BS et al. Anxiety, culture, and expectations: oncologist-perceived factors associated with use of nonrecommended serum tumor marker tests for surveillance of early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 2017; 13(1): e77-e90.
11. Kaphingst KA, Ivanovich J, Biesecker BB, Dresser R, Seo J, Dressler LG et al. Preferences for return of incidental findings from genome sequencing among women diagnosed with breast cancer at a young age. *Clin Genet* 2016; 89(3): 378-384.
12. Meiser B, Gleeson M, Watts K, Peate M, Zilliacus E, Barlow-Stewart K et al. Getting to the point: what women newly diagnosed with breast cancer want to know about treatment-focused genetic testing. *Oncol Nurs Forum* 2012; 39(2): E101-E111.
13. Meiser B, Quinn VF, Gleeson M, Kirk J, Tucker KM, Rahman B et al. When knowledge of a heritable gene mutation comes out of the blue: treatment-focused genetic testing in women newly diagnosed with breast cancer. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(11): 1517-1523.
14. O'Brien MA, Charles C, Whelan TJ, Ellis PM, Gafni A, Lovrics P. Women's perceptions of their involvement in treatment decision making for early stage breast cancer. *Support Care Cancer* 2013; 21(6): 1717-1723.
15. Ristevski E, Regan M, Birks D, Steers N, Byrne A. A qualitative study of rural women's views for the treatment of early breast cancer. *Health Expect* 2015; 18(6): 2928-2940.
16. Zilliacus E, Meiser B, Gleeson M, Watts K, Tucker K, Lobb EA et al. Are we being overly cautious? A qualitative inquiry into the experiences and perceptions of treatment-focused germline BRCA genetic testing amongst women recently diagnosed with breast cancer. *Support Care Cancer* 2012; 20(11): 2949-2958.

Nicht E3 (Studententyp)

1. DeFrank JT, Salz T, Reeder-Hayes K, Brewer NT. Who gets genomic testing for breast cancer recurrence risk? *Public Health Genomics* 2013; 16(5): 215-222.
2. Leggett LE, Lorenzetti DL, Noseworthy T, Tiwana S, Mackean G, Clement F. Experiences and attitudes toward risk of recurrence testing in women with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3): 457-465.
3. Marshall DA, Deal K, Bombard Y, Leighl N, MacDonald KV, Trudeau M. How do women trade-off benefits and risks in chemotherapy treatment decisions based on gene expression profiling for early-stage breast cancer? A discrete choice experiment. *BMJ Open* 2016; 6(6): e010981.
4. Silva SM, Crespo C, Canavarro MC. Pathways for psychological adjustment in breast cancer: a longitudinal study on coping strategies and posttraumatic growth. *Psychol Health* 2012; 27(11): 1323-1341.

5. Taha SA, Matheson K, Anisman H. Everyday experiences of women posttreatment after breast cancer: the role of uncertainty, hassles, uplifts, and coping on depressive symptoms. *J Psychosoc Oncol* 2012; 30(3): 359-379.

Nicht E7 (Studienqualität)

1. Geyer S, Koch-Giesselmann H, Noeres D. Coping with breast cancer and relapse: stability of coping and long-term outcomes in an observational study over 10 years. *Soc Sci Med* 2015; 135: 92-98.

2. Harder H, Ballinger R, Langridge C, Ring A, Fallowfield LJ. Adjuvant chemotherapy in elderly women with breast cancer: patients' perspectives on information giving and decision making. *Psychooncology* 2013; 22(12): 2729-2735.

3. Hubbard G, Venning C, Walker A, Scanlon K, Kyle RG. Supportive care needs of women with breast cancer in rural Scotland. *Support Care Cancer* 2015; 23(6): 1523-1532.

4. Miller LE. Young breast cancer survivors' experiences of uncertainty. *J Appl Commun Res* 2015; 43(4): 429-449.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 Suchstrategien der fokussierten Informationsbeschaffung nach qualitativen Studien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 23, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 3 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 23, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 23, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Qualitative Studien: Wong 2004 [48] – High specificity [two or more terms], high sensitivity [single term]

#	Searches
1	Breast Neoplasms/
2	(early* and (breast adj3 cancer*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	Gene Expression Profiling/
5	Decision Making/
6	Chemotherapy, Adjuvant/
7	(gene* adj3 expression*).ab,ti.
8	(decision* adj3 (aid* or making*)).ab,ti.
9	(treatment* or chemotherap*).ab,ti.
10	or/4-9
11	exp Qualitative Research/
12	(qualitative or themes).tw.
13	interview*.mp.
14	or/11-13
15	and/3,10,14
16	15 and (english or german).lg.
17	..1/ 16 yr=2007-Current

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (breast [TIAB] AND cancer* [TIAB])
#2	Search (gene [TIAB] AND expression* [TIAB])
#3	Search (decision* [TIAB] AND (aid* [TIAB] OR making* [TIAB]))
#4	Search (treatment* [TIAB] OR chemotherap* [TIAB])
#5	Search (#1 AND (#2 OR #3 OR #4))
#6	Search (qualitative[tiab] OR themes[tiab] OR interview*[tiab])
#7	Search (#5 AND #6)
#8	Search (#7 NOT Medline[sb])
#9	Search (#8 AND (english[la] OR german[la]))
#10	Search (#9 AND 2007:2017 [dp])

3. Cinahl

Suchoberfläche: Ebsco

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Qualitative Studien: Wilczynski 2007 [49] – Optimizing difference

#	Query
S2	MH Breast Neoplasms
S3	TI (early* AND (breast N3 cancer*)) OR AB (early* AND (breast N3 cancer*))
S4	S2 OR S3
S5	MH Decision Making
S6	MW Chemotherapy
S7	TI gene* N3 expression* OR AB gene* N3 expression*
S8	TI (decision* N3 (aid* OR making*)) OR AB (decision* N3 (aid* OR making*))
S9	TI (treatment* OR chemotherap*) OR AB (treatment* OR chemotherap*)
S10	S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9
S11	MH audiorecording
S12	TX interview
S13	TX qualitative stud*

#	Query
S14	MH qualitative studies+
S15	S11 OR S12 OR S13 OR S14
S16	S4 AND S10 AND S15
S17	S16 AND (LA english OR LA german)
S18	S17 AND (PY 2007-2017)

4. PsycInfo

Suchoberfläche: Ovid

- PsycINFO <1806 to March Week 3 2017>

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Qualitative Studien: Mc Kibbon 2006 [50] – Optimizing difference

#	Searches
1	Breast Neoplasms/
2	(early* and (breast adj3 cancer*)).ab,ti.
3	or/1-2
4	Coping Behavior/
5	Decision Making/
6	Chemotherapy/
7	(gene* adj3 expression*).ab,ti.
8	(decision* adj3 (aid* or making*)).ab,ti.
9	(treatment* or chemotherap*).ab,ti.
10	or/4-9
11	Qualitative Research/
12	(experiences or interview* or qualitative).tw.
13	interview*.mp.
14	or/11-12 [McKibbon –Kombination Single term strategies, Two or more term strategies]
15	and/3,10,14
16	15 and (english or german).lg.
17	..l/ 16 yr=2007-Current

Anhang B – Qualitative Nutzertestung

B.1 – Diskussionsleitfaden

Wissen

- Wenn Sie die Broschüre zunächst einmal insgesamt betrachten – welchen Eindruck haben Sie von der Broschüre?
- Und nun eine erste Frage zu dem Inhalt der Broschüre: Welche Informationen aus der Broschüre sind Ihnen persönlich zu diesem Thema wichtig?
- Bitte sagen Sie doch einmal mit Ihren eigenen Worten, worum es Ihrer Meinung nach in der Broschüre geht.
- Was haben Sie aus der Broschüre Neues gelernt?
- Gibt es wichtige Informationen zum Thema Rückfallrisiko und Biomarker-Tests, die Sie in der Broschüre vermisst haben?

Verständlichkeit

- Wie gut werden die Inhalte erklärt? Sind sie verständlich?
- Welche Sätze oder Formulierungen waren schwer verständlich? Gab es schwierige Sätze (z. B. Schachtelsätze, zu lange Sätze)?
- Gab es in dem Text Wörter, die Sie nicht kannten und die nicht ausreichend erklärt wurden? Wenn ja, welche waren das?
- Bitte formulieren Sie mit eigenen Worten, was ein niedriges, was ein mittleres und was ein hohes Rückfallrisiko für Sie ist.
- Bitte beschreiben Sie die Abbildung auf der Doppelseite 5 und 6 mit Ihren eigenen Worten.
- Wie beurteilen Sie die Abbildung insgesamt?
- Hilft sie dabei, die Vorteile einer Chemotherapie bei den 3 unterschiedlichen Rückfallrisiken gut zu verstehen? Wenn nicht, warum nicht?
- Hätten Sie sich zusätzliche Abbildungen/Tabellen gewünscht? Zu welchem Aspekt? Oder ist die Abbildung überflüssig?
- Wie beurteilen Sie die Übersicht über die verschiedenen Biomarker-Tests?
- Wie wichtig sind diese Informationen für Sie? Sind bestimmte Informationen zu den Biomarker-Tests überflüssig oder zu knapp dargestellt?
- Wie ist der Text geschrieben (z. B. einfühlsam, neutral/objektiv, bevormundend ...)?

Aufbau und Struktur

- Weckt die Überschrift Interesse zum Weiterlesen?

- Entspricht die Überschrift auch den Informationen, die im Text stehen?
- Wenn nein, hätten Sie eine Idee für eine andere Formulierung?
- Wie beurteilen Sie die Länge der Broschüre?

Abschließende Bewertungen

- Wenn Sie noch einmal an die gesamte Broschüre denken, welche Gefühle hat der Text bei Ihnen ausgelöst?
- Sind die Informationen in der Broschüre glaubwürdig? Wenn ja, was genau macht sie glaubwürdig? Wenn nein, was genau macht sie unglaubwürdig?
- Glauben Sie, dass die Broschüre helfen kann, in einem Gespräch mit Ärztinnen und Ärzten gezielte Fragen zu stellen?
- Glauben Sie, dass die Broschüre dabei unterstützen kann, Erklärungen von Ärztinnen und Ärzten besser zu verstehen?
- Wird die Broschüre dabei helfen, mit der Familie und Freundinnen und Freunden über die Erkrankung zu sprechen?
- Würden Sie die Broschüre Ihren Familienangehörigen, Freundinnen und Freunden und Bekannten weiterempfehlen?
- Glauben Sie, dass die Broschüre bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie helfen kann?

Besonderes

B.2 – Testversion der Entscheidungshilfe

Pflichttext / G-BA-Text

Früher Brustkrebs:

Was kann ich von
Biomarker-Tests erwarten?

ENTWURF

Liebe Leserinnen,

wenn Brustkrebs in einem frühen Stadium entdeckt wird, kann der Tumor häufig durch eine Operation vollständig entfernt werden. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass der Krebs trotzdem zurückkehrt. Ob eine vorbeugende Chemotherapie sinnvoll ist, hängt vor allem davon ab, wie hoch das Risiko für solch einen Rückfall ist.

Diese Broschüre richtet sich an gesetzlich krankenversicherte Frauen mit frühem Brustkrebs, die sich für oder gegen eine Chemotherapie entscheiden müssen.

Diese Broschüre informiert darüber,

- wie das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt wird,
- warum das Rückfallrisiko die weitere Behandlung beeinflusst,
- wie gut eine Chemotherapie vor einem Rückfall schützen kann und
- wie das Rückfallrisiko mit Biomarker-Tests bestimmt wird.

Diese Informationen sollen Sie dabei unterstützen, die Bedeutung des Rückfallrisikos zu verstehen und die Möglichkeiten und Grenzen von Biomarker-Tests einzuschätzen.

Was ist ein Rückfall (Rezidiv)?

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“. Ein Rückfall ist schwieriger zu behandeln als Krebs, der das erste Mal auftritt.

Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?

Ärztinnen und Ärzte beurteilen das Rückfallrisiko anhand bestimmter klinischer Kriterien. Diese werden nach der Operation bei jeder Frau bestimmt, unter anderem anhand einer Gewebeprobe des Tumors:

- **Hormonempfindlichkeit:** Hatte der Tumor Andockstellen für Hormone wie Östrogen und Progesteron (hormonrezeptor-positiver Brustkrebs)?
- **Differenzierungsgrad:** Wie stark haben sich die Tumorzellen verändert?
- **Lymphknotenbefall:** Waren Lymphknoten betroffen? Wenn ja, wie viele?
- **Tumorgröße:** Wie groß war der Tumor?
- **Tumorausbreitung:** Hatte sich der Krebs bereits im Körper ausgebreitet und Metastasen gebildet?
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Wie schnell haben sich die Tumorzellen vermehrt (Ki67-Wert)?
- **Wachstumsfaktor:** Hatte der Tumor Andockstellen für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER 2 neu)?
- **Alter:** Wie alt ist die Frau? Hatte sie bereits ihre letzte Regelblutung?

Spezielle Tabellen und Rechner können Ärztinnen und Ärzte bei der Abschätzung des Rückfallrisikos unterstützen. Sie bewerten dann, ob eine Frau ein eher niedriges, mittleres oder hohes Rückfallrisiko hat.

Manchmal wird Frauen mit frühem Brustkrebs ergänzend zu dieser Routineuntersuchung ein Biomarker-Test angeboten. Mehr Informationen zu Biomarker-Tests finden sie ab Seite 9.

Was bedeutet ein niedriges oder hohes Rückfallrisiko?

Wenn die klinischen Kriterien auf ein niedriges oder hohes Rückfallrisiko hinweisen bedeutet das:

- **Niedriges Rückfallrisiko:** Das ermittelte Rückfallrisiko ist so niedrig, dass die Ärztin oder der Arzt von einer Chemotherapie abrät. Eine Chemotherapie macht es zwar etwas weniger wahrscheinlich, dass der Krebs wiederkehrt. Aus ärztlicher Sicht überwiegen aber die Nebenwirkungen der Chemotherapie. Einige Fachleute sprechen von einem „niedrigen Rückfallrisiko“, wenn innerhalb von 10 Jahren weniger als 5 von 100 Frauen erneut an Krebs erkranken. Andere ziehen die Grenze bei 10 von 100 Frauen.
- **Hohes Rückfallrisiko:** Das ermittelte Rückfallrisiko ist so hoch, das die Ärztin oder der Arzt eine Chemotherapie empfiehlt. Bei einem hohen Rückfallrisiko verringert eine Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall deutlich. Aus ärztlicher Sicht überwiegen die Vorteile der Chemotherapie. Viele Ärztinnen und Ärzte empfehlen eine Chemotherapie, wenn innerhalb von 10 Jahren mehr als 15 von 100 Frauen erneut an Krebs erkranken. Andere ziehen die Grenze bei 20 von 100 Frauen.

Nicht nur das Rückfallrisiko, auch andere Faktoren beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Dies können zum Beispiel die persönlichen Vorstellungen einer Frau und ihre gesundheitliche Verfassung sein.

In einem Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt lassen sich die unterschiedlichen Aspekte abwägen. Jede Frau kann für sich entscheiden, wie sehr sie in die Entscheidung eingebunden werden möchte und ob sie der ärztlichen Empfehlung folgen will oder nicht.

Was bedeutet ein mittleres Rückfallrisiko?

Bei einigen Frauen zeigt die Auswertung der klinischen Kriterien weder ein niedriges, noch ein hohes Rückfallrisiko. Wenn das Rückfallrisiko zwischen diesen beiden Bereichen liegt, spricht man von einem „mittleren Rückfallrisiko“.

Das Rückfallrisiko einer Frau liegt häufiger im mittleren Bereich, wenn drei Kriterien zutreffen:

- Der Tumor war hormonrezeptor-positiv.
- Der Tumor hatte keine Andockstellen für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER 2 neu-negativer Brustkrebs).
- Es waren höchstens drei Lymphknoten befallen.

Ärztinnen und Ärzten fällt eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie dann häufig schwerer. Dafür gibt es zwei Gründe:

- **Das Rückfallrisiko zu bestimmen, ist schwieriger:** Verschiedene der auf Seite 2 beschriebenen klinischen Kriterien widersprechen sich. Es waren zum Beispiel keine Lymphknoten befallen, die Tumorzellen hatten sich aber stark verändert. Dies erfordert eine besonders sorgfältige Auswertung, etwa mithilfe eines speziellen Rechners.
- **Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ist schwieriger:** Haben die Belastungen und möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie mehr Gewicht? Oder die Chance, das Rückfallrisiko zu verringern? Bei einem mittleren Rückfallrisiko fällt es oft besonders schwer, die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie abzuwägen.

Wie stark senkt eine Chemotherapie das Rückfallrisiko?

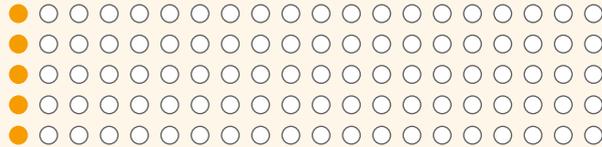
Eine Chemotherapie kann das Rückfallrisiko einer Frau um etwa 30 % verringern. Was das für eine Frau bedeutet, hängt davon ab, wie hoch ihr Rückfallrisiko ist. Auf den folgenden Seiten drei konkrete Beispiele:

Wichtig ist: Das Rückfallrisiko sagt aus, wie wahrscheinlich es ist, dass eine Frau erneut an Krebs erkrankt. Ob der Krebs bei einer ganz bestimmten Frau wiederkehrt, lässt sich nicht vorhersagen.

Rückfallrisiko beträgt 5 %

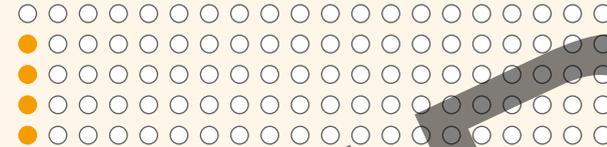
Ohne Chemotherapie:

Etwa 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.

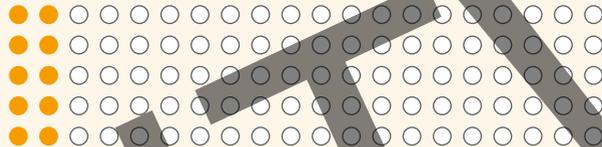


▶ Bei einem Rückfallrisiko von 5 % kann eine Chemotherapie etwa 1 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

Rückfallrisiko beträgt 10 %

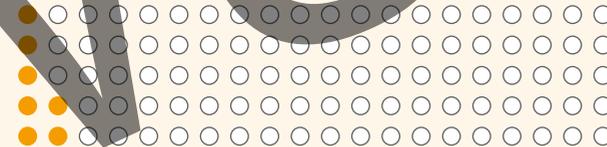
Ohne Chemotherapie:

Etwa 10 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.



Mit Chemotherapie:

Etwa 7 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.

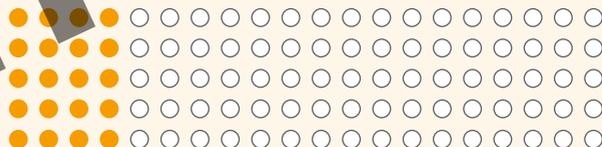


▶ Bei einem Rückfallrisiko von 10 % kann eine Chemotherapie etwa 3 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

Rückfallrisiko beträgt 20 %

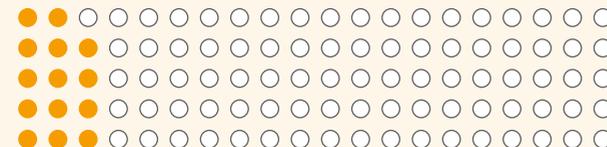
Ohne Chemotherapie:

Etwa 20 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.



Mit Chemotherapie:

Etwa 14 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren einen Rückfall.



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

Welche Nebenwirkungen hat eine Chemotherapie?

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie hängen davon ab, welche Wirkstoffe eingesetzt werden und wie viele Behandlungszyklen sie umfasst. Pauschale Angaben zur Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen sind kaum möglich. Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie lassen sich aber grob in drei Gruppen einteilen:

- **Nebenwirkungen, die häufig auftreten, aber nicht lebensbedrohlich sind:** Sehr viele Frauen haben typische Nebenwirkungen. Ihnen ist übel, sie müssen sich übergeben, ihre Haare fallen aus oder sie sind erschöpft. Die Therapie kann zudem psychisch belastend sein und die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Mit dem Ende der Therapie klingen die meisten dieser Beschwerden wieder ab.
- **Nebenwirkungen, die lebensbedrohlich sein können:** Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 10 von 100 Frauen innerhalb eines Jahres aufgrund der Chemotherapie ins Krankenhaus oder in die Notaufnahme müssen. Ein häufiger Grund hierfür ist, dass eine Chemotherapie das Immunsystem so stark schwächt, dass der Körper selbst normalerweise harmlose Infektionen nicht mehr ausreichend abwehren kann. Wenn typische Nebenwirkungen besonders stark ausgeprägt sind, können sie ebenfalls lebensbedrohlich sein, zum Beispiel extreme Übelkeit und Erbrechen.
- **Nebenwirkungen, die nach der Chemotherapie das Leben beeinträchtigen können:** Wie häufig solche Nebenwirkungen auftreten, ist kaum erforscht. Schwere Komplikationen nach der Therapie sind zwar selten, wiegen aber besonders schwer. Zu ihnen zählen zum Beispiel Nervenschäden. Sie können dazu führen, dass das Gefühl beispielsweise in den Fingern für lange Zeit verloren geht. Auch Herzschäden sind möglich. Es wird geschätzt, dass etwa 3 von 100 Frauen damit zu tun haben. Eine Chemotherapie erhöht zudem das Risiko, dass Jahre später Blutkrebs (Leukämie) auftritt. Daran erkranken aber deutlich weniger als 1 von 100 Frauen.

Wichtig für Frauen mit Kinderwunsch: Eine Chemotherapie kann den weiblichen Zyklus stören, sodass die Regelblutung ausbleibt oder die Wechseljahre vorzeitig einsetzen. Wenn sich eine Frau noch Kinder wünscht, ist es daher sinnvoll, sich vor einer Chemotherapie beraten zu lassen.

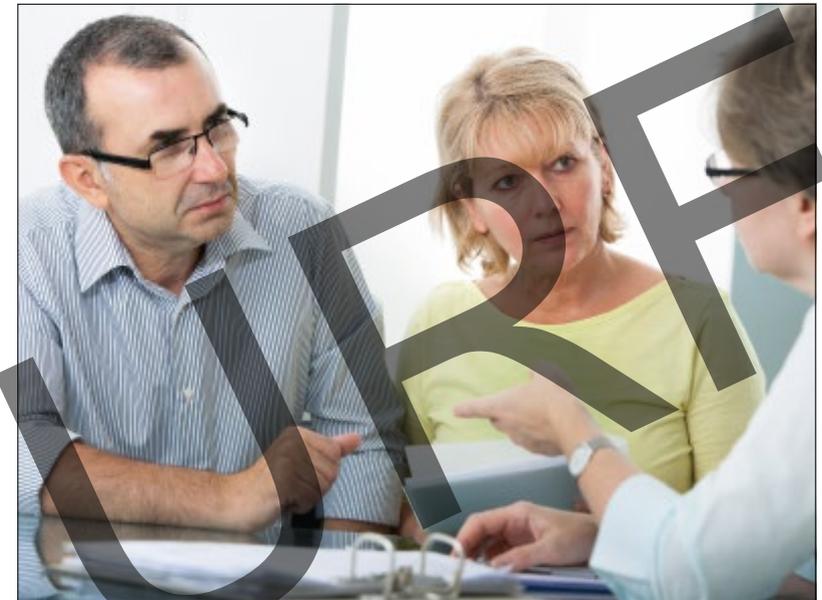


Foto: AlexRaths / iStock / Thinkstock

Abwägen von Vor- und Nachteilen

Die entscheidende Frage ist: „Hat eine Chemotherapie für mich mehr Vor- oder mehr Nachteile?“ Die Antwort auf diese Frage kann von Frau zu Frau unterschiedlich ausfallen – und auch von Arzt zu Arzt. Die Antwort hängt vor allem von der Höhe des Rückfallrisikos ab. Je höher das Rückfallrisiko ist, desto größer ist der mögliche Nutzen einer Chemotherapie. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto schwerer wiegen die möglichen Nachteile einer Chemotherapie. Auch wie sehr die Sorge um einen Rückfall eine Frau belastet oder wie sie die Nebenwirkungen einer Chemotherapie für sich persönlich einschätzt, spielt eine Rolle. Die Lebenssituation, zum Beispiel ob eine Frau Kinder versorgt, kann die Abwägung ebenfalls beeinflussen. Hier gibt es kein richtig oder falsch.

Die Abwägung ist oft schwer, doch keine Frau muss sie allein bewältigen. Sie kann sich mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt besprechen und sich die Unterstützung holen, die sie benötigt.

Wie wird das Rückfallrisiko mit Biomarker-Tests bestimmt?

Manchmal wird Frauen mit frühem Brustkrebs ergänzend zur Auswertung der klinischen Kriterien ein Biomarker-Test angeboten. Die Hoffnung ist, dass diese Tests das Rückfallrisiko zuverlässiger bestimmen können und die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie erleichtern. Bislang ist aber nicht nachgewiesen, dass Biomarker-Tests dies können.

Auch für einen Biomarker-Test wird wie für die Bestimmung der klinischen Kriterien eine Gewebeprobe des Tumors benötigt, die gewöhnlich nach einer Brustoperation vorliegt. Mit dem Biomarker-Test werden weitere Eigenschaften untersucht, die etwas über das Rückfallrisiko einer Frau aussagen sollen. Dies können zum Beispiel bestimmte Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen sein. Viele Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests. Sie untersuchen, ob verschiedene Gene in den Krebszellen besonders aktiv sind.

Mit den Ergebnissen der Biomarker-Tests wird dann abermals abgeschätzt, wie hoch das Rückfallrisiko einer Frau ist.

Sind Biomarker-Tests besser als die klinischen Kriterien?

Auch Biomarker-Tests können nicht vorhersagen, ob eine bestimmte Frau einen Rückfall haben wird oder nicht. Deshalb können sie auch nicht eindeutig klären, welche Frau eine Chemotherapie benötigt. Mit Biomarker-Tests lassen sich wie mit den klinischen Kriterien nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln.

Derzeit ist unklar, ob einer der Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässiger vorhersagen kann, als dies anhand klinischer Kriterien möglich ist. Verschiedene Biomarker-Tests werden zurzeit noch im Rahmen von Studien untersucht.

Helfen Biomarker-Tests bei der Therapieentscheidung?

Auch Biomarker-Tests ermitteln ein Rückfallrisiko. Häufig erfahren die Frauen aber nur, ob ihr Risiko „niedrig“ oder „hoch“ eingeschätzt wird. Diese Einschätzung ist normalerweise mit einer Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie verbunden:

- Fällt das Rückfallrisiko in die Kategorie „niedrig“, raten Ärztinnen und Ärzte von einer Chemotherapie ab.
- Fällt das Rückfallrisiko in die Kategorie „hoch“, empfehlen Ärztinnen und Ärzte eine Chemotherapie.

Auf den ersten Blick scheinen die Tests die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu erleichtern. Aber: Was ein „niedriges“ und was ein „hohes“ Risiko ist, legen die Hersteller nach eigenen Maßstäben fest. Die Grenzen können sich sogar von Test zu Test unterscheiden.

Mit anderen Worten: Die Tests geben normalerweise bei einem bestimmten Rückfallrisiko eine Behandlungsempfehlung – ohne zu wissen, ob sie den Vorstellungen einer Frau entspricht. Die Behandlungsempfehlung berücksichtigt weder die Lebenssituation einer Frau, noch ihre Wünsche oder wie sie die Vor- und Nachteile der Chemotherapie für sich bewertet. Deshalb ist vor dem Test ein ärztliches Gespräch über diese individuellen Aspekte erforderlich. Ziel ist zu klären, ob die Einschätzung des Biomarker-Tests den Vorstellungen einer Frau entspricht.

Werden die Kosten für Biomarker-Tests übernommen?

Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten für Biomarker-Tests in der Regel nicht. Es gibt jedoch Ausnahmen: Sie können sich bei Ihrer Krankenkasse erkundigen, ob diese die Kosten für einen bestimmten Biomarker-Test übernimmt oder unter welchen Bedingungen.

Biomarker-Tests sind unterschiedlich teuer. Einige kosten mehrere 1000 Euro.

Eigenschaften ausgewählter Biomarker-Tests

MammaPrint

Der MammaPrint-Test wird für Frauen mit frühem Brustkrebs angeboten, deren Tumor höchstens 5 cm groß war und bei denen höchstens drei Lymphknoten befallen waren. Es handelt sich um einen Genexpressionstest, der die Aktivität von 70 Genen misst. In der Gewebeprobe muss der Tumoranteil mindestens 30 % betragen.

Der Test ermittelt das Rückfallrisiko einer Frau und teilt es einer von zwei Kategorien zu:

- „Niedrig“ bedeutet laut Herstellerangaben, dass höchstens 10 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren einen Rückfall bekommen.
- „Hoch“ bedeutet laut Herstellerangaben, dass über 29 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren einen Rückfall bekommen.

Oncotype DX

Der Oncotype DX-Test wird für Frauen mit frühem, hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs angeboten, bei denen höchstens drei Lymphknoten befallen waren. Oncotype DX ist ein Genexpressionstest, der die Aktivität von 21 Genen misst.

Der Test ermittelt das Rückfallrisiko einer Frau und teilt der Ärztin oder dem Arzt einen sogenannten Recurrence Score mit, der in etwa dem Rückfallrisiko entspricht:

- Aus den Herstellerangaben lässt sich ableiten, dass bei einem niedrigen Recurrence Score in den nächsten 10 Jahren höchstens 12 von 100 Frauen einen Rückfall haben.
- Aus den Herstellerangaben lässt sich ableiten, dass bei einem mittleren Recurrence Score in den nächsten 10 Jahren höchstens 21 von 100 Frauen einen Rückfall haben.
- Aus den Herstellerangaben lässt sich ableiten, dass bei einem hohen Recurrence Score in den nächsten 10 Jahren mehr als 21 von 100 Frauen einen Rückfall haben.

Endopredict

Der Endopredict-Test wird für Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs angeboten, bei denen höchstens drei Lymphknoten befallen waren. Der Test untersucht acht Tumorgene. Er kann bei der Auswertung auch die Tumorgöße und die Anzahl befallener Lymphknoten berücksichtigen. In der Gewebeprobe muss der Tumoranteil mindestens 30 % betragen.

Der Test ermittelt das Rückfallrisiko einer Frau und teilt es einer von zwei Kategorien zu:

- „Niedrig“ bedeutet laut Herstellerangaben, dass höchstens 10 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren einen Rückfall bekommen
- „Hoch“ bedeutet laut Herstellerangaben, dass über 10 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren einen Rückfall bekommen.

Femtele

Der Femtele-Test (uPA/PAI-1 Test) wird Frauen mit frühem Brustkrebs angeboten, deren Tumorzellen nur mäßig verändert und bei denen keine Lymphknoten befallen waren. Der Test sucht nach zwei Eiweißen, die das Tumorzellwachstum begünstigen. Voraussetzung für den Test ist, dass frisches oder direkt nach der Entnahme gefrorenes Tumorgewebe verfügbar ist.

Der Test ermittelt die Konzentration der Eiweiße Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) und teilt sie einer von zwei Kategorien zu:

- Niedrige Werte der Eiweiße deuten laut Herstellerangaben auf ein niedriges Rückfallrisiko in den nächsten 10 Jahren hin. Die Hersteller geben aber nicht an, was sie als niedriges Rückfallrisiko betrachten.
- Hohe Werte deuten laut Herstellerangaben hingegen auf ein erhöhtes Rückfallrisiko hin. Die Hersteller geben aber nicht an, was sie als erhöhtes Rückfallrisiko betrachten.

Die wichtigsten Informationen:

- Das Rückfallrisiko ist ein wichtiger Faktor für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto weniger wahrscheinlich ist es, dass eine Frau von der Chemotherapie profitiert.
- Das Rückfallrisiko wird routinemäßig anhand klinischer Kriterien bestimmt.
- Welches Rückfallrisiko einer Frau so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichtet, ist individuell. Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich bewertet.
- Biomarker-Tests bestimmen das Rückfallrisiko mit eigenen Methoden. Es ist unklar, ob sie es besser vorhersagen können, als dies anhand der klinischen Kriterien möglich ist.
- Nicht nur das Rückfallrisiko, auch andere Faktoren beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Das Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt kann helfen, diese abzuwägen. Die Webseite gesundheitsinformation.de bietet außerdem eine Entscheidungshilfe an.

Platz für Ihre Fragen / Notizen

Quellen:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf

Weitere Informationsmaterialien

- Entscheidungshilfe auf gesundheitsinformation.de
www.gesundheitsinformation.de/entscheidungshilfe
- Brustkrebsinformation auf gesundheitsinformation.de
www.gesundheitsinformation.de/brustkrebs
- Brustkrebsinformation des Krebsinformationsdienstes
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs>

B.3 – Ergebnisprotokolle

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

Testpersonen-Infopaket Nr. 24, 09.08.2017

	Tester Nr. 471	Tester Nr. 655	Tester Nr. 970	Tester Nr. 468	Tester Nr. 282
Merkmale					
Geschlecht	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Alter	20-25	60-65	60-65	65-70	65-70
Nationalität	Deutsch	Deutsch	Deutsch	Deutsch	Deutsch
Bildungsstand					
(Noch)kein Schulabschluss					
Haupt-/Volksschule/ polytech. Oberschule					
Realschule		•			
Fachschulabschluss					
Abitur /Fachabitur	•			•	•
(Fach-)Hochschulstudium			•		
Anderer Abschluss					
Berufsgruppe					
Hausfrau					
Angestellter		•			•
Arbeiter					
Selbstständiger					
Beamter			•		
Schüler(in) / Auszubildende(r)	•				
Student/-in					
Sonstiges				•	
Weitere Merkmale					
Chronisch erkrankt	•	•		•	•
Mitglied SH-Gruppe			•		
Bezug zum Thema	Gesundheits- und Krankenpflegerin in der Frauenklinik, Onkologie	Früher Brustkrebs mit OP (2015), Biomarker-Test wurde nicht angeboten	Früher Brustkrebs mit OP (2012), Biomarker-Test wurde nicht angeboten, Chemotherapie	Früher Brustkrebs (2016) mit Amputation, keine Chemotherapie oder Bestrahlung, Biomarker-Test wurde nicht angeboten	Früher Brustkrebs mit Amputation (2013), Biomarker-Test wurde nicht angeboten, Chemotherapie
Internetzugang (auch über Dritte)	•	•	•	•	•
Besonderes					

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

Leitfragen	
Wissen	
<p>Welchen Eindruck haben Sie von der Broschüre?</p>	<p>Testerin 282: „Im Prinzip finde ich die Broschüre gut, [...] im Prinzip finde ich es sehr gut, eine solche Broschüre überhaupt rauszugeben.“</p> <p>Testerin 468: „Nein, ich sehe das nicht so. Ich habe mich gefragt, was will mir die Broschüre sagen.“</p> <p>Dazu Testerin 471: „Ich sehe das auch so wie Testerin 468, weil es werden die Risikofaktoren beschrieben, es wird der Biomarker beschrieben, aber zum Schluss ist jetzt nicht wirklich rausgekommen, ist jetzt dieser Biomarker besser, ist er nicht besser, was ist diese Aussage, Chemotherapie ja oder nein, was sind die Nebenwirkungen?“</p> <p>Testerin 468: „Ich fand es eher verwirrend, für mich war das so, Biomarker habe ich noch nie von gehört, gibt es, aber es macht eigentlich keinen Sinn laut dieser Broschüre, weil es ja gar keine richtigen Resultate bringt. Ist das jetzt wieder so eine IGeL-Leistung, habe ich gedacht, die die Ärzte sich dann in die Tasche schaufeln und davor gab es ja diese Kriterien mit dieser Rückfallquote, das verunsichert auch eher. Aber es hat mich wieder bestärkt in meiner persönlichen Entscheidung gegen Chemotherapie, gegen Medikamente, [...] was will mir diese Broschüre jetzt eigentlich vermitteln? Das ist mir nicht klar.“</p> <p>Testerin 282: „Es kommt ja auch immer darauf an, wann man diese Broschüre kriegt. Kriege ich die jetzt vor dem ganzen Procedere oder kriege ich die vielleicht, wenn ich operiert bin [...], das ist ja schon eine Überlegung wert, das kann man nicht dem Arzt überlassen [...]. Und wenn man dann so eine Broschüre hat, wo eben die einzelnen Marker aufgelistet sind, nach welchen Kriterien die dann auch greifen, dann hilft es vielleicht sich zu entscheiden [...].“</p>
<p>Bitte sagen Sie doch einmal mit Ihren eigenen Worten, worum es Ihrer Meinung nach in der Broschüre geht.</p>	<p>Testerin 282: „Ich verstehe die Broschüre als Vermittler zwischen soll ich Chemo machen oder soll ich Chemo nicht machen und um das eben noch zu beschleunigen, kann ich eben diese Biomarker-Tests machen und dann wird mir unter Umständen noch an die Hand gegeben, dein Risiko ist so besonders hoch, mach lieber die Chemotherapie.“</p>
<p>Welche Informationen aus der Broschüre sind Ihnen persönlich zu diesem Thema wichtig?</p>	<p>Testerin 468: „Die Broschüre hat eigentlich das bestärkt, was ich intuitiv schon gedacht habe. Das es alles nichts bringt.“</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

<p>Was haben Sie aus der Broschüre Neues gelernt?</p>	<p>Testerin 468: „Ich habe neu gelernt, dass es diese Biomarker gibt, ich habe schon mal was davon gehört, dass man es genetisch testen kann, aber ich wusste nicht, dass es sich dabei um Biomarker handelt.“</p> <p>Testerin 970: „Ja, geht mir auch so, ich habe das erste Mal von Biomarker-Tests gehört.“</p> <p>Testerin 655: „Ich kannte diese Biomarker-Tests auch nicht.“</p> <p>Testerin 471 und Testerin 282 haben nichts Neues gelernt.</p>
<p>Gibt es wichtige Informationen zum Thema Rückfallrisiko und Biomarker-Tests, die Sie in der Broschüre vermisst haben?</p>	<p>Testerin 282: „Mir hat schon gefehlt, was ich gegen diese Rückfälle tun kann, also seine Ernährung umstellen oder sich mehr bewegen, positiveres Denken, Stressabbau [...]. Man muss ja die persönliche Einstellung und die Voraussetzungen ändern. Denn ich sehe das ganzheitlich. Denn meine Entscheidung zu einer Chemotherapie ist ja jetzt nicht nur davon abhängig ob ich einen Biomarker-Test mache oder nicht.“</p> <p>Die anderen Testerinnen widersprechen dieser Aussage, sie haben diese Informationen hier nicht erwartet, da es um Biomarker-Tests geht.</p> <p>Testerin 468: „Auf Seite zwei, sollte man schon mal ganz kurz hinschreiben, was kann ich von Biomarker-Tests erwarten, sonst dürfte das hier auf Seite zwei nicht stehen. Also man kann kurz schreiben, um was handelt es sich. Die Biomarker-Tests kommen mir zu weit hinten vor. Denn vorne geht es einfach nur um Krebs und das Risiko.“</p> <p>Testerin 471: „Also ich hätte den roten Kasten mit ‚Wichtig ist:...‘ auf Seite vier, unten vor die Erklärungen von niedrigem, mittlerem und hohem Rückfallrisiko gesetzt, es gehört doch zur Erklärung des Rückfallrisikos.“</p>
<p>Verständlichkeit</p>	
<p>Wie gut werden die Inhalte erklärt? Sind sie verständlich?</p>	<p>Testerin 282: „ [Seite zwei, erster Absatz] ‚Ein Rückfall ist schwieriger zu behandeln als Krebs, der das erste Mal auftritt.‘ Das muss man erläutern? Das verstehe ich nicht.“</p> <p>Dazu Testerin 655: „Das habe ich auch nicht verstanden, da wird man richtig im Regen stehen gelassen.“</p> <p>Testerin 471: „Was ich auch ein bisschen komisch fand, [Seite sieben, erster Absatz]: ‚Pauschale Angaben zur Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen sind kaum</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>möglich.‘, aber dann wird in den Absätzen darunter z.B. gesagt, Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 10 von 100 Frauen innerhalb eines Jahres auf Grund der Chemotherapie wieder ins Krankenhaus gehen. Erst sagt man es können keine Zahlen genannt werden, dann tun sie es aber doch.“</p> <p>Testerin 655: „Ansonsten ist der Text verständlich.“</p> <p>Dazu Testerin 970: „Mal abgesehen von diesen Fachausdrücken [Seite elf, zwölf] finde ich den Text auch verständlich.“</p>
<p>Welche Sätze oder Formulierungen waren schwer verständlich? Gab es schwierige Sätze (z.B. Schachtelsätze, zu lange Sätze)?</p>	<p>Testerin 282: „Warum richtet sich die Broschüre nur an gesetzlich krankenversicherte Frauen [Seite eins, zweiter Absatz]? Das verstehe ich nicht.“</p> <p>Testerin 282: „Auf Seite neun, vorletzter Absatz: ‚Mit Biomarker-Tests lassen sich wie mit den klinischen Kriterien nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln.‘ Das ist auch schon wieder eine Tendenz, warum soll man das machen?“</p>
<p>Gab es in dem Text Wörter, die Sie nicht kannten und die nicht ausreichend erklärt wurden? Wenn ja, welche waren das?</p>	<p>Testerin 471: „Seite zwei unter ‚Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt‘ da steht unter Wachstumsgeschwindigkeit ‚humane epidermale...‘ Was heißt das? Da hätte ich mir noch mal eine Erklärung gewünscht.“</p> <p>Testerin 468: „Diese Aussagen auf Seite elf und zwölf sind doch sehr medizinisch und man muss sich da doch sehr durcharbeiten. Vom Prinzip her habe ich das schon verstanden, aber ich könnte das jetzt nicht referieren (lacht).“</p> <p>Dazu Testerin 655: „Ohne ärztliche Hilfe versteht man das [die Erklärungen] nicht.“</p>
<p>Bitte formulieren Sie mit eigenen Worten, was ein niedriges, was ein mittleres und was ein hohes Rückfallrisiko für sie ist.</p>	<p>Testerin 471: „Beim niedrigen Rückfallrisiko steht, einige Fachleute sprechen von 5 von 100 Frauen, andere von 10 von 100 Frauen, ja was denn nun? Wo liege ich denn dann? Kann man da nicht den Mittelwert nehmen, also 7,5 von 100. Da muss man doch dann aber das größere Maß nehmen, also 10 von 100 [...].“</p> <p>Testerin 655: „Ich finde das sehr schwer, ich kann das so ad hoc nicht.“</p> <p>Testerin 282: „Eigentlich ist es doch wie es hier abgebildet ist, beim ersten ist das Rückfallrisiko 5% innerhalb von 10 Jahren, also 5 Leute von 100 bekommen wieder einen Krebs, das mittlere Risiko wäre dann 10 von 100 Leuten bekommen einen Krebs und das richtig hohe Risiko, da bekommen 20 von 100 Frauen einen Rückfall. Und dabei kommt es auch darauf an, wie der Krebs geartet ist, letztendlich.“</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>Testerin 468: „Auf Seite zwei steht ‚Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt‘ im vorletzten Absatz ‚Spezielle Tabellen und Rechner können Ärztinnen und Ärzte...‘ Aber ich würde ja auch gerne wissen, wie ist mein Rückfallrisiko, das geht jetzt nicht aus dem ganzen hervor. Ich wüsste jetzt nicht, wenn ich nicht das Tumorboard hätte und die Infos und dann könnte ich mich in dieser Broschüre gar nicht einordnen. Aber man kann sich ja selber nicht einordnen.“</p> <p>Dazu Testerin 970: „Doch ich konnte mich bei dem mittleren Risiko einordnen mit den Angaben meiner alten Unterlagen [...]. Diese drei Kriterien passten auf mich. Dann weiß ich jetzt, dass ich im mittleren Rückfallrisiko bin. Das wusste ich vor dem Lesen der Broschüre nicht [...].“</p> <p>Dazu Testerin 655: „Und eigentlich muss man sich doch vor der OP in ein Risiko einordnen oder nicht? [...] Und dann macht man diese Tests mit diesem entnommenen Gewebe?“</p> <p>Testerin 655 hat das Procedere, wann man den Biomarker-Test durchführt, nicht verstanden.</p>
<p>Bitte beschreiben Sie die Abbildung auf der Doppelseite 5 und 6 mit Ihren eigenen Worten.</p>	<p>Testerin 970: „Ich habe ja damals eine Chemotherapie bekommen, weil die Ärzte mir das empfohlen haben und hätte ich diese Abbildung damals gesehen, hätte mich das nur verunsichert, weil ich finde, mit oder ohne Chemotherapie, so ein großer Unterschied ist das gar nicht mit dem Rückfallrisiko [...].“</p> <p>Testerin 282: „Ich finde die Abbildung deshalb gut, weil sie sehr plastisch zeigt, wie viele Frauen mit oder ohne Chemotherapie welches Rückfallrisiko haben. Vielleicht hilft es auch bei der Entscheidung zu Gunsten einer Chemotherapie.“</p>
<p>Wie beurteilen Sie die Abbildung insgesamt?</p>	<p>Testerin 468: „Ich finde die Abbildung sehr übersichtlich.“</p> <p>Alle Testerinnen stimmen dieser Aussage zu.</p> <p>Testerin 970: „Aber ich fand die Abbildung auch beängstigend [...]. Für mich war das keine gute Sache sich damit wieder zu beschäftigen.“</p> <p>Testerin 471: „Die Abbildung fand ich auch gut, so wie sie dargestellt ist. Ich finde aber, die Hinführung zu der Abbildung nicht so gelungen, entweder lässt man das weg ‚Wie stark senkt eine Chemotherapie das Rückfallrisiko‘ oder man schreibt da etwas mehr zur Erklärung.“</p> <p>Dazu Testerin 468: „[Seite vier, letzter Absatz] ‚Eine Chemotherapie kann das Rückfallrisiko einer Frau um</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>etwa 30% verringern.' Das ist doch der beste Fall, der hier angenommen wird und wenn man dann die Abbildung sieht, relativiert sich das ja.“</p>
<p>Hilft sie dabei, die Vorteile einer Chemotherapie bei den 3 unterschiedlichen Rückfallrisiken gut zu verstehen? Wenn nicht, warum nicht?</p>	<p>Testerin 468: „Aber die Abbildung spricht doch gegen eine Chemotherapie. Es sei denn, man ist im höheren Rückfallrisiko.“</p> <p>Alle übrigen Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p> <p>Testerin 471: „Da steht ja auch, dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf. Ja, soll ich es jetzt machen oder soll ich es nicht machen? Sind die Nebenwirkungen jetzt stärker? Das macht Angst.“</p> <p>Testerin 468: „Es hört sich eher so an wie ‚mach es nicht.‘“</p> <p>Testerin 282: „Ich finde die Broschüre sagt eher, macht die Chemotherapie, damit ihr keinen Rückfall bekommt. Denn auf Seite zwei steht ja ganz klar, ein Rückfall ist schwieriger zu behandeln als Krebs, der das erste Mal auftritt.“</p> <p>Die Testerinnen sind sich darin einig, dass der Text bei einem niedrigen und mittleren Risiko eher gegen eine Chemotherapie spricht, trotz der Zahlen.</p> <p>Testerin 282: „Das ist ja auch eine persönliche Angelegenheit. Ich wollte eine Chemotherapie, weil ich alles an Risiko ausschließen wollte und da hätte mich auch nicht so ein Testergebnis abgehalten. Deswegen habe ich auch die Brust amputieren lassen. Aber es geht schon aus dieser Broschüre hervor, dass man schon sagt, der Arzt muss letztendlich [...] das Gespräch führen und der Arzt muss es ausloten, also was will die Frau oder wie soll es weitergehen [...].“</p> <p>Die Frauen reden über ihre Brustkrebserkrankung und deren Ursachen.</p>
<p>Hätten Sie sich zusätzliche Abbildungen/Tabellen gewünscht? Zu welchem Aspekt? Oder ist die Abbildung überflüssig?</p>	<p>Testerin 468: „Ich hätte mir zu den Seiten 11 und 12, zu den Biomarker-Tests, noch gut eine Tabelle vorstellen können, dass man das so gegenüber stellt.“</p> <p>Dazu Testerin 282: „Wenn das hier zu knapp dargestellt ist, ist doch der Arzt wieder gefragt als Vermittler um das zu erklären. Im Grunde genommen geht es ja nur darum, wie viele Gene gemessen werden und es kommt ja letztlich immer nur auf den Krebs drauf an und die Zahl der Lymphdrüsen, die mit befallen sind. Ich glaube, man kann da keine Tabelle draus machen.“</p>
<p>Wie beurteilen Sie die Übersicht über die verschiedenen Biomarker-Tests?</p>	<p>Testerin 655: „Die Auflistung der einzelnen Tests überfordert mich als medizinischer Laie. Also es ist verwirrend.“</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>Testerin 970: „Mir war es zu wissenschaftlich, medizinisch. Ich wollte gar nicht weiterlesen.“</p> <p>Testerin 655: „Ich war auch erstaunt, dass auf Seite zwei steht: ‚Mehr Informationen zu Biomarker-Tests finden sie ab Seite 9.‘ Huch, wieso kommt das erst auf Seite neun, das war doch das Thema. Das war schon sehr merkwürdig.“</p> <p>Testerin 282: „Ich finde die Aufklärung über die einzelnen Tests und wozu die in der Lage sind, sehr gut, weil man dann unter Umständen eben weiß, ich habe nun den und den Befund, das wird einem ja mitgeteilt [...] und dann weiß ich ja, bei dem und dem Befund, würde der Test schon gut sein. Also ich persönlich finde es gut.“</p>
<p>Wie wichtig sind diese Informationen für Sie? Sind bestimmte Informationen zu den Biomarker-Tests überflüssig oder zu knapp dargestellt?</p>	<p>Testerin 471: „Ich finde auch, dass man diese ganzen Informationen hätte weglassen sollen [Seite 11,12]. Und eher schreiben sollen, verschiedene Hersteller bieten verschiedene Biomarker an und die sind für verschiedene Gruppen ausgelegt. Das ist doch Aufgabe des Arztes zu sagen, welcher jetzt für wen sinnvoll ist.“</p> <p>Testerin 468: „Besonders bei diesem Femtelle. Da steht ja unten, dass der Hersteller nicht angibt, was er als erhöhtes Risiko betrachtet. [...] Und das finde ich eigenartig. Also wenn der Hersteller das nicht angibt, da frage ich mich, was soll dieser Test.“</p> <p>Dazu Testerin 282: „Das sehe ich auch so.“</p> <p>Testerin 655: „Ich würde gerne noch die Preisspanne für Biomarker-Tests wissen, die ist nicht angegeben.“</p>
<p>Wie ist der Text geschrieben (z.B. einfühlsam, neutral/objektiv, bevormundend,...)?</p>	<p>Testerin 468: „Ich finde auch, dass diese Nebenwirkungen der Chemo runtergeredet werden, Seite sieben, weil das hört sich so harmlos an [...]“</p> <p>Dazu Testerin 282: „Ja, das stimmt. Man sollte es realistisch betrachten. Da steht zum Beispiel: ‚Mit dem Ende der Therapie klingen die meisten dieser Beschwerden wieder ab.‘ Das stimmt so nicht, denn dieses Fatigue-Syndrom hält noch mindestens anderthalb Jahre danach an.“</p> <p>Dazu Testerin 468: „Meine Schwester hat nach der Chemo immer noch keine Haare [...] und kriegt auch keine mehr.“</p> <p>Testerin 468 erzählt von persönlichen Erfahrungen mit der Chemotherapie.</p> <p>Testerin 468: „Also ich bin mir noch nicht sicher, ob das [die Broschüre] von den Herstellern geschrieben wurde oder ob das gegen die Hersteller geschrieben wurde.“</p> <p>Testerin 282: „Es soll ja letztlich auch pro solcher Tests</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>sein, oder nicht?“</p> <p>Dazu Testerin 970: „Also direkt als Werbebroschüre habe ich es nicht gesehen, weil da so viele Zweifel drin sind. [...] Haben da vielleicht die Krankenkassen die Finger im Spiel, denn die wollen das ja nicht bezahlen.“</p> <p>Dazu Testerin 655: „Nee, ich habe das auch nicht als Werbebroschüre empfunden.“</p> <p>Testerin 471: „Das war auf gar keinen Fall neutral geschrieben, weil auf der Seite vier, was bedeutet ein mittleres Risiko, da wirkt jetzt der Arzt nicht so als vertrauenserweckend [...], der wird da so ein bisschen runter gemacht, weil es ihm schwer fällt eine Entscheidung oder eine Empfehlung zu geben, aber warum soll er meine Entscheidung treffen? Das wird so runtergespielt. Und auf Seite zehn ‚Helfen Biomarker-Tests bei der Therapieentscheidung?‘ Das war so eine Aussage, alles oder nichts. Ja, man kann es machen, man kann es aber auch nicht machen. Es war so nichts aussagend, aber es war auch nicht neutral, aber es war gegen die Tests. Es war nicht so neutral, dass man sagt, wie viele haben davon einen Nutzen gehabt, wie viele nicht.“</p> <p>Testerin 282: „[...] Man muss sich da schon ganz schön durchboxen, damit nicht über einen bestimmt wird. Es ist unheimlich wichtig, dass die Frauen aufgeklärt sind und dass sie ihre Position vertreten können. Deshalb finde ich die Broschüre gut.“</p> <p>Dazu Testerin 468: „Ja, aber ganz ehrlich, in dieser Verfassung in der man dann ist, ist man gar nicht in der Lage. Denn es fehlt einfach die Kraft dazu. Deswegen finde ich auch diesen Satz auf Seite drei: ‚Nicht nur das Rückfallrisiko, auch andere Faktoren beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie.‘ Das ist dann etwas zynisch, das können zum Beispiel die persönlichen Vorstellungen einer Frau und ihre gesundheitliche Verfassung sein. Wie bitte ist denn meine gesundheitliche Verfassung, wenn ich gerade eine Krebs-OP hatte? Aber man hat doch gar nicht die Kraft, sich selbst durchzusetzen gegen dieses Tumorboard. Es wird hier verharmlost, es könnte ruhig etwas krasser geschrieben sein, wie es wirklich ist.“</p> <p>Testerin 282: „Es ist auf jeden Fall von jemandem geschrieben worden, der es [Brustkrebs] nicht hatte.“</p>
Aufbau und Struktur	
Weckt die Überschrift Interesse zum Weiterlesen?	Die Testerinnen sagen, dass die Überschrift Interesse zum Weiterlesen weckt.
Entspricht die Überschrift auch den Informationen, die im Text	Testerin 468: „Ja, die Biomarker werden ja hinten

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

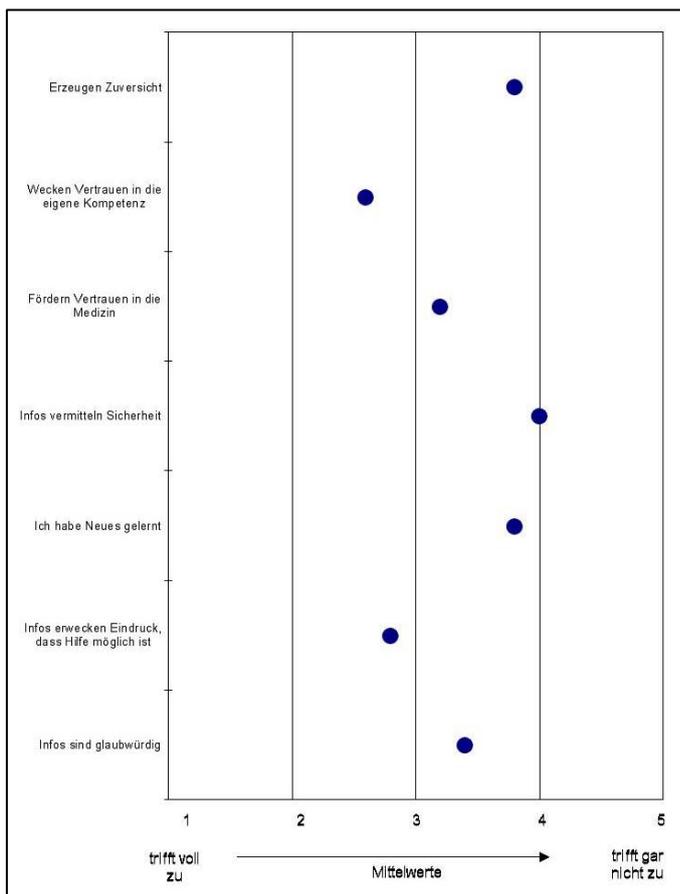
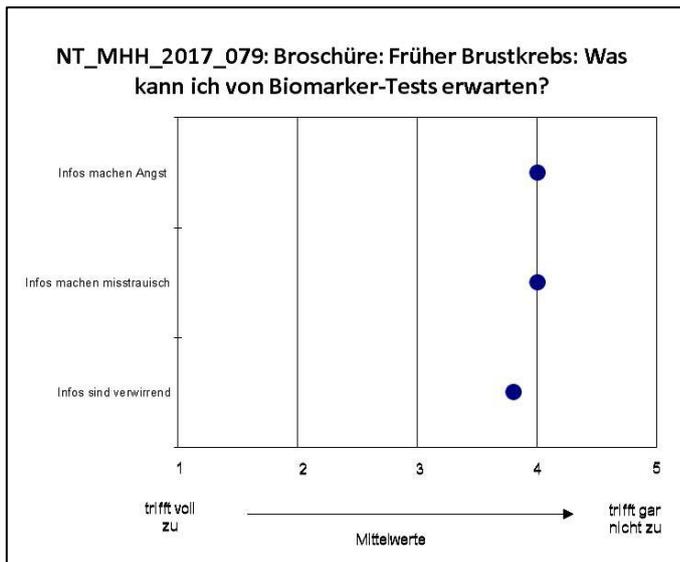
<p>stehen?</p>	<p>erklärt und dann weiß man, was man davon zu erwarten hat, nämlich nichts.“</p> <p>Alle übrigen Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p>
<p>Wenn nein, hätten Sie eine Idee für eine andere Formulierung?</p>	<p>Testerin 468: „Was mich noch irritiert hatte, war ‚Früher Brustkrebs‘, da dachte ich, was meinen die denn? Bin ich denn jetzt überhaupt gemeint, weil ich bin ja schon eine ältere Frau. Das habe ich nicht verstanden. Hat ‚früher Brustkrebs‘ was mit dem Alter zu tun, also so nach dem Motto, früher hatte ich mal Brustkrebs.“</p> <p>Alle übrigen Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p> <p>Testerin 970: „Ja, oder man schreibt ‚Brustkrebs im frühen Stadium‘ oder ‚früh erkannter Brustkrebs‘.“</p>
<p>Wie beurteilen Sie die Länge der Broschüre?</p>	<p>Testerin 471: „Ich fand die Broschüre zu lang, denn als ich die letzte Seite gelesen habe, fiel mir auf, dass man sich die Seiten vorher, hätte sparen können. Das ‚Abwägen von Vor- und Nachteilen‘ kann raus, das ist doch eh klar. Und unter ‚Helfen Biomarker-Tests bei der Therapieentscheidung‘ steht: ‚Mit anderen Worten: Die Tests geben...‘ da dachte ich auch so, dass kann auch weg, erstmal macht die Frau die Tests nicht selber und was der Biomarker dann für eine Therapie vorschlägt, das muss sie doch natürlich mit ihrem Arzt besprechen. Weil man sitzt ja nicht zu Hause, testet das und überlegt dann, ach ja...“</p> <p>Testerin 282: „Auf Seite zwei, wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt, das fand ich sehr gut, dass das da steht. Im Prinzip finde ich die Länge sehr gut, viel länger dürfte es nicht sein, weil die Leute dann nicht dabei bleiben. Ich finde es schon richtig.“</p>
<p>Abschließende Bewertungen</p>	
<p>Wenn Sie noch einmal an die gesamte Broschüre denken, welche Gefühle hat der Text bei Ihnen ausgelöst?</p>	<p>Testerin 655: „[Die Broschüre löst] Eher Verwirrung [aus].“</p> <p>Testerin 468: „Ganz viele Fragezeichen [hat die ausgelöst]. Obwohl die Broschüre, dass was ich eh schon dachte, bestätigt hat. Letztlich hat man nie den Benefit, kriege ich es oder kriege ich es nicht [Ein Rezidiv]. Man bezahlt sehr viel Geld und hat trotzdem keine richtige Gewissheit. [...] Vielleicht ist das auch eine Broschüre von Ärzten, die davor warnen, dass man solche Biomarker-Tests macht.“</p>
<p>Sind die Informationen in der Broschüre glaubwürdig?</p>	<p>Die Testerinnen finden die Informationen in der Broschüre glaubwürdig.</p>
<p>Glauben Sie, dass die Broschüre helfen kann, in einem Gespräch mit Ärzten</p>	<p>Die Testerinnen sagen: „Ja.“</p>

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

gezielte Fragen zu stellen?	
Glauben Sie, dass die Broschüre dabei unterstützen kann, Erklärungen von Ärzten besser zu verstehen?	<p>Testerin 970: „Nein, ich denke nicht.“</p> <p>Testerin 471: „Es wäre eigentlich eine Vorlage für den Arzt, wo er sich dran lang hangeln könnte, um das quasi zu erklären. Aber es ist ja nicht so, dass die Broschüre mir das erklärt, was mein Arzt mir erzählt.“</p> <p>Alle übrigen Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p>
Wird die Broschüre dabei helfen, mit der Familie und Freunden über Biomarker-Tests zu sprechen?	<p>Testerin 655: „Mit betroffenen Freundinnen würde ich sofort über diese Tests sprechen, sonst nicht. Also mit der Familie würde ich nicht darüber sprechen.“</p> <p>Testerin 468: „Ansonsten hilft die Broschüre nicht. Man würde ja nicht mit seiner Familie oder seinem Partner über das Thema diskutieren, also mache ich jetzt einen Biomarker-Test oder nicht oder nicht und was bringt der. Da redet man ja eher mit dem Arzt drüber.“</p> <p>Testerin 970: „Das [die Tests] [die Tests] könnte man super in Selbsthilfegruppen diskutieren.“</p> <p>Testerin 282: „Ich würde da auf jeden Fall mit der Familie drüber sprechen, auch über die Biomarker-Tests [...], aber das würde ich unabhängig von der Broschüre machen. Die Broschüre wäre dann ein Hilfsmittel um zu sehen, welche Tests es noch gibt. Vielleicht hätte ich mich dann damals anders entschieden.“</p>
Würden Sie die Broschüre Ihren Familienangehörigen, Freunden und Bekannten weiterempfehlen?	<p>Die Testerinnen würden die Broschüre weiterempfehlen.</p> <p>Testerin 282: „Die Broschüre sollte in Krankenhäusern ausliegen.“</p>
Glauben Sie, dass die Broschüre bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie helfen kann?	<p>Testerin 970: „Nein, das verwirrt mich eher, ich war froh, dass ich die Broschüre damals nicht hatte.“</p> <p>Testerin 282: „Mir hätte die Broschüre geholfen, mich für den Biomarker-Test und für eine Chemotherapie zu entscheiden.“</p> <p>Testerin 655: „Ich hätte mich gegen eine Chemotherapie entschieden.“</p> <p>Testerin 471 und Testerin 468 hätten sich gegen eine Chemotherapie entschieden, aber auch gegen einen Biomarker-Test.</p>
Besonderes	

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

Zusammenfassende Bewertung



Bei der Interpretation der Grafik ist zu beachten, dass für die kritischen Aspekte (Angst, Misstrauen und Verwirrung) der „gewünschte Wert“ gegen 5 tendieren sollte, bei den positiven Aspekten (Zuversicht, Vertrauen, Sicherheit, Glaubwürdigkeit etc.) gegen 1.

NT_MHH_2017_079: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

NT_MHH_2017_079: Darstellung der Bewertung pro Tester entsprechend des genutzten Fragebogens

	Tester 468	Tester 655	Tester 282	Tester 970	Tester 471
Ich habe Neues gelernt	2	2	5	1	3
Infos sind verwirrend	3	3	4	4	5
Infos sind glaubwürdig	2	2	1	2	2
Infos vermitteln Sicherheit	4	4	1	4	4
Infos machen misstrauisch	5	4	5	4	2
Infos erzeugen Zuversicht	3	4	4	4	4
Infos machen Angst	4	3	5	3	5
Infos wecken Vertrauen in eigene Kompetenz	1	3	1	3	5
Infos fördern Vertrauen in die Medizin	2	4	3	3	4
Infos erwecken Eindruck, dass Hilfe möglich ist	3	3	2	3	3

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

Testpersonen- Infopaket Nr. 25, 10.08.2017

	Tester Nr. 475	Tester Nr.721	Tester Nr.722	Tester Nr.723	Tester Nr.724
Merkmale					
Geschlecht	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Alter	40-45	65-70	50-55	60-65	65-70
Nationalität	Deutsch	Deutsch	Deutsch	Deutsch	Deutsch
Bildungsstand					
(Noch)kein Schulabschluss					
Haupt-/Volksschule/ polytech. Oberschule					
Realschule					•
Fachschulabschluss					
Abitur /Fachabitur		•	•	•	
(Fach-)Hochschulstudium	•				
Anderer Abschluss					
Berufsgruppe					
Hausfrau		•		•	
Angestellter	•		•		•
Arbeiter					
Selbstständiger					
Beamter					
Schüler(in) / Auszubildende(r)					
Student/-in					
Sonstiges					
Weitere Merkmale					
Chronisch erkrankt	•			•	
Mitglied SH-Gruppe			•	•	•
Bezug zum Thema	Testerin hatte im Mai 2016 ein Rezidiv in der Brust, welches operativ entfernt wurde. MammaPrint wurde angeboten und durchgeführt. Anschließend keine Chemotherapie.	Testerin hatte 2011 Brustkrebs, kein Lymphknotenbefall. Oncotype DX ergibt geringes Risiko. Anschließend keine Chemotherapie.	Testerin hatte 2009 triple negatives Mamma-Ca, Stratifyer: Mammatyper und Immunotyper, anschließend Chemotherapie.	Testerin hatte 2013 Brustkrebs, Ablatio, kein Lymphknotenbefall. Endopredict-Test ergibt geringes Risiko. Anschließend keine Chemotherapie.	Testerin 2009 von Brustkrebs betroffen. Biomarker-Test abgelehnt, sowie Chemotherapie. Testerin leitet Selbsthilfegruppe für Patientinnen mit Brustkrebs.
Internetzugang (auch über Dritte)	•	•	•	•	•
Besonderes			BRCA-Gen Trägerin, Entfernung Eierstöcke		

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

Leitfragen	
Wissen	
<p>Welchen Eindruck haben Sie von der Broschüre?</p>	<p>Testerin 475: „Also erstmal habe ich das Gefühl, dass in der Kürze der Broschüre, versucht wird, das Thema sehr ausführlich zu bearbeiten. Auf mich hat die Broschüre zugewandt gewirkt und das es auch sorgfältig erstellt ist.“</p> <p>Testerin 722: „Wer kriegt diese Broschüre? Es kriegen sämtliche triple negativen die Broschüre nicht, weil die Chemo kriegen. Die HER2 positiven kriegen auch niemals die Broschüre und die G1 Damen mit 100% Hormonrezeptoren tendenziell auch nicht. Es geht eigentlich um die Unterscheidung luminal A und B und das müsste prägnanter sein, also dass nicht jede Frau diese Broschüre greift und die triple negativen denken, ach ich kann die Chemo auch sein lassen. Der Adressat muss besser definiert sein.“</p>
<p>Bitte sagen Sie doch einmal mit Ihren eigenen Worten, worum es Ihrer Meinung nach in der Broschüre geht.</p>	<p>Testerin 722: „Es geht in der Broschüre darum, den Frauen eine zusätzliche Entscheidungsmöglichkeit in die Hand zu geben, damit sie sich sicherer fühlen, sich für oder gegen eine Chemotherapie zu entscheiden. Die Tests sind gut dargestellt, die die es gibt. Das war gut.“</p> <p>Testerin 475: „Bei mir ist es so angekommen, dass es sich erstmal stark damit befasst zu erklären, was man unter Rückfallrisiko eigentlich versteht, damit man im Folgenden auch nachvollziehen kann, was diese Biomarker-Tests eigentlich sagen, wie man die interpretieren kann. Aber es geht auch klar daraus hervor, dass die Tests unsicher sind.“</p> <p>Alle übrigen Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p>
<p>Welche Informationen aus der Broschüre sind Ihnen persönlich zu diesem Thema wichtig?</p>	<p>Testerin 475: „Ich fand die Darstellung der Biomarker-Tests eigentlich noch mal ganz gut [...], das fand ich persönlich noch mal wichtig.“</p> <p>Testerin 724: „Also was bringt eine Chemo, so von der Menge an Personen [zeigt auf Grafik, Seite fünf/sechs], [...] ähnlich wie bei einer Mammographie. Also wenn ich pro Chemotherapie bin, dann verunsichert mich das noch mehr, weil ich sehe dann, mit Chemo geht es mir auch nicht so viel besser. Und wenn ich gegen Chemo bin, dann ist das natürlich eine Bestätigung.“</p> <p>Testerin 723: „Die Damen, die sehr viel Angst vor einer Chemotherapie haben, die sollten die Broschüre vielleicht gar nicht bekommen. [...] Inwiefern sollte man in so eine Broschüre ruhig reinschreiben, dass die Frau</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>auch für sich selber trotzdem entscheiden muss, hat sie jetzt so eine große Angst vor dem Krebs und will den mit allen Mitteln eliminieren, dann sollte sie die Chemo auch machen oder sagt sie, Mensch nee, Chemotherapie hat auch viele Nebenwirkungen, dann braucht sie sich letztlich auch über Biomarker-Tests nicht zu informieren. Das wäre mir wichtig, wenn man das noch erwähnt.“</p> <p>Testerin 722: „Ich finde, man sollte schon in der Broschüre schreiben, dass es nicht nur ein Rückfallrisiko gibt, also ein Rezidiv in Form von Metastasierung, sondern, dass es auch mit dem Tod einhergeht [...]. Denn es wird ja hier so niedlich dargestellt, es ist ein bisschen schwieriger zu behandeln, mehr aber auch nicht. Man sollte Frauen schon die Konsequenzen mitteilen. Es ist so ein bisschen verharmlosend geschrieben.“</p>
<p>Was haben Sie aus der Broschüre Neues gelernt?</p>	<p>Die Testerinnen haben bezüglich der Biomarker-Tests Neues gelernt. Die Testerinnen kannten nicht alle Tests und was die an unterschiedlichen Genen messen und was sie miteinbeziehen.</p> <p>Testerin 475: „Und was ich neu gelernt habe ist, das die Leute dieses niedrige Rückfallrisiko unterschiedlich einschätzen [...]. Da hätte ich gedacht, dass es einheitlicher ist [mal 5 von 100 Frauen, mal 10 von 100 Frauen].“</p>
<p>Gibt es wichtige Informationen zum Thema Rückfallrisiko und Biomarker-Tests, die Sie in der Broschüre vermisst haben?</p>	<p>Testerin 723: „Seite vier, letzter Absatz: ‚Eine Chemotherapie kann das Rückfallrisiko einer Frau um etwa 30% verringern.‘ Worauf beziehen sich diese 30%? Bezieht sich das jetzt nur auf die hormonrezeptor-positiven Frauen oder ist sind da eben auch die triple-negativen und HER2 neu-positiven auch mit drin? Woraus setzen sich diese 30% zusammen? [...] Eigentlich ist es komisch, dass es für gesetzlich Krankenversicherte nicht übernommen wird, denn es würde ja Kosten für die Chemo sparen.“</p> <p>Testerin 721: „Bei mir kam so ein Geschmäcke hoch, was will die Broschüre eigentlich. Für wen und warum? Es hat mir auch nicht die Info gebracht, also hier wird immer von Rückfallrisiko gesprochen und in der bildhaften Darstellung vermittelt, damit könnten wir z.B. eine Frau retten. Aber es geht ja weniger um das Rückfallrisiko als um diese Individualisierung, dieses Testen von individuellen Eigenschaften und man kann es nicht pauschal sagen. Dass man nach den Eigenschaften des Tumors guckt, das ist das Wesentliche. Und das ist mir hier zu sehr ausgeblendet. Das heißt, es wird mal in einem Satz erwähnt, aber die ganze Darstellung vorher ist nur auf Risiko allgemein</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>bezogen. Das bringt für den Test nichts an Information.“</p> <p>Die Testerinnen haben sich parallel anderweitig über Biomarker-Tests aufgeklärt.</p> <p>Testerin 722: „Ich halte die Broschüre auch für veraltet und unmodern. Ich habe Ihnen mal aktuelle Zahlen mitgebracht, die sind auch in den AGO-Leitlinien drin, also z.B. der Oncotype. Das ist völlig veraltet, es ist nicht nur ‚nice to have‘, diese Biomarker-Tests, es ist mittlerweile in den Leitlinien.“</p> <p>Testerin 722 erzählt von ihren Erfahrungen mit dem Biomarker-Test (Stratifyer: Mammatyper und Immunotyper).</p> <p>Testerin 475: „Auf Seite drei, erster Absatz steht: ‚Einige Fachleute sprechen von...‘ Da wäre es schön zu wissen, wer das eigentlich ist und wo das herkommt [...]. Wer sind diese Fachleute. Und bei den Biomarker-Tests wäre es nochmal interessant zu erfahren, warum hat man genau diese vorgestellt, gibt es noch 20 andere Tests, warum steht dieser Stratifyer [von Testerin 722] da zum Beispiel nicht? Und gibt es eine Einschätzung, ob Kassen das übernehmen? Also ist das in der Diskussion?“</p>
<p>Verständlichkeit</p>	
<p>Wie gut werden die Inhalte erklärt? Sind sie verständlich?</p>	<p>Testerin 723: „Auf Seite zwei steht: ‚Differenzierungsgrad: Wie stark haben sich die Tumorzellen verändert?‘ Das ist mir für einen Laien zu wenig, was heißt das ‚verändert‘? Dass es bei einem G1 dem normalen Gewebe relativ nahe ist, bei einem G3 vollkommen entartete Zellen sind, das geht da so nicht draus hervor.“</p>
<p>Welche Sätze oder Formulierungen waren schwer verständlich? Gab es schwierige Sätze (z.B. Schachtelsätze, zu lange Sätze)?</p>	<p>Testerin 722: „Im Text waren Dopplungen drin. Auf einer Seite steht genau das Gleiche zweimal. Seite neun [erster Absatz: ‚Bislang ist aber nicht nachgewiesen, dass Biomarker-Tests dies können.‘ und dann steht das unten auch nochmal: ‚Auch Biomarker-Tests können nicht vorhersagen, ob eine bestimmte Frau einen Rückfall haben wird oder nicht.‘ und darunter steht nochmal: ‚Derzeit ist unklar, ob einer der Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässiger vorhersagen kann...‘ Also es steht dreimal auf der gleichen Seite. Auf Seite 13 steht es nochmal. Das ist so predigend und es stimmt einfach nicht mehr im Jahr 2017. Und es stimmt auch nicht mehr, dass man von der Chemotherapie großartig erbrechen muss. Das ist nicht mehr so, es muss sich heute keiner mehr übergeben. Das ist die ganz große Ausnahme, denn es gibt ‚Imment‘, das ist ein Anti-Brechmittel [...].“</p> <p>Dazu Testerin 723: „Es hört sich so ein bisschen</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>negativ an, also gegen die Biomarker-Tests.“</p> <p>Testerin 723: „Der Text sieht so aus, als wenn die Biomarker-Tests in Konkurrenz zu den klinischen Werten stehen und das ist eben nicht so.“</p> <p>Testerin 723: „Auf Seite sieben, vorletzter Absatz: ‚Schwere Komplikationen nach der Therapie sind zwar selten, wiegen aber besonders schwer. Zu ihnen zählen zum Beispiel Nervenschäden.‘ Das ist meines Erachtens zu positiv dargestellt, weil es ja auch einige Frauen gibt, bei denen die Nervenschäden nicht wieder zurückgehen oder es ist wirklich irreversibel. Es kommt nicht so selten vor.“</p> <p>Testerin 722: „Aus eigener Erfahrung: Man hat ein Chemobrain, man hat Wortfindungsstörungen, das ist Fakt. Das habe ich heute noch. Und mir tun alle Gelenke weh, die Chemo macht die Gelenke kaputt, das geht ja auch auf die Gelenkschleimhäute. Das fehlt hier.“</p> <p>Testerin 723: „Auch Seite sieben steht: ‚Eine Chemotherapie erhöht zudem das Risiko, dass Jahre später Blutkrebs (Leukämie) auftritt.‘ Das ist mir zu vage, was heißt das Jahre später? Und auf Seite acht: ‚Die Antwort auf diese Frage kann von Frau zu Frau unterschiedlich ausfallen – und auch von Arzt zu Arzt.‘ Mit würde es gefallen, wenn der Frau gesagt wird, hole Dir doch eine Zweit- oder Drittmeinung ein. Frag doch nochmal einen anderen Arzt, wie sieht er das [...]“</p> <p>Testerin 722: „Auf Seite acht, erster Absatz, da ist ein Satz der geht so echt nicht: ‚Die Lebenssituation, zum Beispiel, ob eine Frau Kinder versorgt, kann die Abwägung ebenfalls beeinflussen.‘ Also ich sehe das so, eine Frau, die Kinder versorgt, ist tendenziell eher jung und ich finde, gerade wenn sie Kinder hat, sollte man sie, wenn der Tumor das hergibt, Richtung Chemo drängen und ihr nicht die Wahl lassen, ja, also wenn du jetzt Kinder zu betreuen hast, dann mach die Chemo nicht, sonst kriegst du die Kinder nicht betreut. Es ist Fakt, dass die Krankenkasse die Haushaltshilfe zahlt [...] also den Satz würde ich so nicht bringen, denn die Kinder wollen ja ihre Mutter behalten [...]“</p> <p>Dazu Testerin 721: „Es geht ums Überleben, erste Priorität und nicht um die Lebenssituation der Frau [...]“</p> <p>Dazu Testerin 723: „Das sehe ich anders, denn die ganze Broschüre wendet sich ja an die Frauen, bei denen das unklar ist, also von daher hat mir das auch nicht gut gefallen, aber jetzt zu sagen, wer kleine Kinder hat, macht auf jeden Fall die Chemo, das ist wieder zu verallgemeinernd.“</p>
--	---

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>Testerin 722: „Ja, aber desto jünger die Frau, desto aggressiver der Krebs. Die haben entweder triple-negativ oder HER2, die haben nicht diese luminal A's [...]. Je jünger desto höher ist das Risiko, dass es erblich bedingt ist.“</p> <p>Testerin 724: „Auf Seite zehn steht: ‚Häufig erfahren die Frauen aber nur, ob ihr Risiko ‚niedrig‘ oder ‚hoch‘ eingeschätzt wird.‘ Aber das ist doch schon eine ganze Menge, warum steht da ‚nur‘. Also wenn ich ‚niedrig‘ eingeschätzt werde, habe ich doch ein gutes Gefühl und umgekehrt ist es doch auch wichtig zu wissen. Also da fragen sich doch bestimmt viele Frauen, warum soll ich das jetzt machen. Das ist doch eine gute Entscheidungshilfe, dieser Biomarker-Test.“</p>
<p>Gab es in dem Text Wörter, die Sie nicht kannten und die nicht ausreichend erklärt wurden? Wenn ja, welche waren das?</p>	<p>Die Testerinnen haben keine Schwierigkeiten mit Fremdwörtern.</p>
<p>Bitte formulieren Sie mit eigenen Worten, was ein niedriges, was ein mittleres und was ein hohes Rückfallrisiko für sie ist.</p>	<p>Testerin 475: „Das niedrige Rückfallrisiko wird benannt, wenn 5 bis 10 von 100 Frauen neu erkranken oder ein Rezidiv bekommen und bei einem hohen Risiko geht man innerhalb von zehn Jahren von 15 bis 20 von 100 Frauen aus, aber das hat ja auch was mit der Tumorklassifikation zu tun. Daher kommt ja auch das mittlere Risiko, die einen Rezeptoren sind positiv, die anderen sind negativ, Größe und Metastasen Bildung spielt da mit rein. [...] Blöd ist halt das dieses mittlere Rückfallrisiko einfach was ist, wo man keine klare Entscheidung ja oder nein treffen kann [...]. Aber ich finde es wird nochmal deutlich, dass man einen Entscheidungsspielraum hat und eine gute Beratung braucht.“</p> <p>Alle übrigen Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p>
<p>Bitte beschreiben Sie die Abbildung auf der Doppelseite 5 und 6 mit Ihren eigenen Worten.</p>	<p>Testerin 724: „Also ich finde das sehr anschaulich, positiv.“</p> <p>Testerin 722: „Man versteht es im Text besser als hinterher diese Grafiken. Die Grafiken haben mir nicht gefallen. Ich hätte mir entweder eine Kaplan-Meier-Kurve vorstellen können oder ein Balkendiagramm. Aber das finde ich nicht anschaulich.“</p> <p>Testerin 723: „Ja, ich habe da auch lange daran rumgebastelt, was ich eigentlich gut finde, ist die Tatsache, dass wirklich Zahlen genannt werden. Man sieht halt in der Grafik, dass mit Chemotherapie eine Person bei einem niedrigen Rückfallrisiko, davon profitiert. Oder eben gerade drei Personen, bei einem mittleren Rückfallrisiko. Das finde ich sehr ehrlich.“</p> <p>Testerin 475: „Das Problem ist ja, man redet immer von</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>einem Rückfallrisiko, was ich definieren muss und dann sagt man mit Chemotherapie ist es um 20% geringer. Und dann bezieht sich das ja immer auf das Risiko und nicht auf das allgemeine Rezidiv und das finde ich, ist schön dargestellt, weil man sieht, dass diese Rückfallrisikominimierung manchmal gar nicht so stark ist [...] und mit jeder Chemotherapie kauft man sich neue Risiken ein und das hilft so ein bisschen bei der Abwägung. Ich bin mir nicht sicher, ob es vielleicht ein bisschen dazu führt, die Wirkungen der Chemotherapie zu unterschätzen, weil die Chemotherapie ja eigentlich nicht ganz unwichtig ist in Bezug auf Metastasenbildung. Hier geht es nur um die Rezidivbildung und die Chemotherapie kann ja Metastasen verhindern und [...] das ist ja ein wichtiger Punkt und das fliegt ja so ein bisschen runter. Das könnte so ein bisschen dazu führen, dass man denkt, die Chemo brauche ich eh nicht, dass finde ich ein bisschen gefährlich. Das muss man vielleicht noch ein bisschen erweitern, dass die Chemotherapie noch einen anderen Grund hat. Nicht dass ich Chemotherapie so toll finde, aber die sind nicht ganz unwichtig.“</p>
<p>Wie beurteilen Sie die Abbildung insgesamt?</p>	<p>Testerin 722: „Mir hat sie nicht gefallen, ich möchte das prägnanter haben. Die nimmt auch zu viel Raum ein, finde ich.“</p> <p>Testerin 723: „Ich finde die Abbildung gut.“</p> <p>Testerin 475: „Ich finde die Grafik auch gut, ich konnte das auch nachvollziehen.“</p>
<p>Hilft sie dabei, die Vorteile einer Chemotherapie bei den 3 unterschiedlichen Rückfallrisiken gut zu verstehen?</p>	<p>Testerin 722: „Nee, weil eigentlich muss man ja rechnen. Hier unten bei den 20% finde ich nicht. Da muss einem erst mal klar werden, hier links sind es vier Balken und da [rechts] sind es nur drei Balken. Man muss schon sehr genau hingucken, um den Unterschied zu erkennen [...]. Da muss man schon sehr genau hingucken. Ich finde es überflüssig.“</p> <p>Testerin 721: „Ich muss bei der Grafik wirklich rechnen, ich kriege das nicht mit einem Auge hin. Ich finde es total unübersichtlich.“</p> <p>Testerin 723: „Eigentlich würde der Text reichen [...]. Ich finde das alles sehr objektiv, dass eben auch gezeigt wird, dass die Chemotherapie so sehr viel Rückfallrisiko nicht senkt.“</p> <p>Testerin 475: „Ich finde, die Unterschiede werden schon deutlich, es macht schon einen gewaltigen Unterschied. Aber vielleicht sollte man das nur mit 20 oder 30 Frauen darstellen, dann ist es einfacher zu erkennen [...].“</p>
<p>Hätten Sie sich zusätzliche</p>	<p>Bis auf Testerin 723 und Testerin 475 wünschen sich</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

<p>Abbildungen/Tabellen gewünscht? Zu welchem Aspekt? Oder ist die Abbildung überflüssig?</p>	<p>die Testerinnen keine zusätzlichen Abbildungen/Tabellen.</p> <p>Testerin 475: „Vielleicht wäre es wirklich sinnvoll, eine Abbildung da rein zu machen, an welcher Stelle Chemotherapie in diesem therapeutischen Schema vielleicht auch greift. Also nochmal deutlich zu machen, es ist nur ein Punkt, den man sich hier anguckt. Das kann man ja bildlich darstellen, es gibt ja so Therapieschemata.“</p> <p>Testerin 723: „Da wünsche ich mir eine Abbildung zu den Biomarker-Tests. Da habe ich so eine schöne Grafik vor Augen, wie sich das Ergebnis dann eben zusammensetzt [...].“</p>
<p>Wie beurteilen Sie die Übersicht über die verschiedenen Biomarker-Tests?</p>	<p>Testerin 723: „Also ich hätte mir die Biomarker-Tests noch ein bisschen aussagekräftiger vorgestellt. Es ist mir zu wenig.“</p> <p>Dazu Testerin 721: „Ja, das stimmt. Ich wüsste gerne mehr über die Tests.“</p> <p>Testerin 475: „Ich finde es ganz gut dargestellt, aber es geht ja daraus hervor, dass die Tests alle sehr unsicher sind und [...] dass es auch danach sehr schwierig ist, irgendwas zu entscheiden. Wenn man als Hochrisiko eingestuft wird, dann macht es wirklich Sinn mit allem darauf zu ballern, aber ob man nur über die Biomarker-Tests dahin kommt oder aber vorher schon zu der gleichen Einschätzung gekommen wäre. Das wäre ja vielleicht auch interessant, aber wenn es dazu was gibt, müsste es hier auftauchen.“</p>
<p>Wie wichtig sind diese Informationen für Sie? Sind bestimmte Informationen zu den Biomarker-Tests überflüssig oder zu knapp dargestellt?</p>	<p>Testerin 722: „Ich denke, man muss die Tests weiter nach vorne holen und nicht so am Ende, [...] das muss viel prägnanter weiter vorne stehen. Denn es geht ja eigentlich um die Tests. Die Tests wollen ja die größte Gruppe des Brustkrebses unterscheiden, nämlich die G2 [Grading 2] und das sind 60 Prozent. Das könnte man auch mal erwähnen. Ich finde, man müsste die Tests mehr pushen, weil sie eine hervorragende Ergänzung zu konventionellen Untersuchungen sind. Wir reden immer von individualisierter Medizin und dann gehört das auch dazu, wer A sagt muss auch B sagen [...].“</p> <p>Testerin 723: „Was kosten denn die einzelnen Biomarker-Tests? Das wäre noch interessant.“</p> <p>Testerin 724: „Was ich nicht verstehe, bei den Tests, Seite elf, zwölf: ‚In der Gewebeprobe muss der Tumoranteil mindestens 30 % betragen.‘ Was bedeutet das? Sie brauchen also das Gewebe nach der OP. Es ist nicht ausreichend erklärt.“</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

<p>Wie ist der Text geschrieben (z.B. einfühlsam, neutral/objektiv, bevormundend,...)?</p>	<p>Testerin 723: „Ich finde, der Text ist sehr neutral geschrieben.“</p> <p>Testerin 721: „Seite neun steht: ‚Sind Biomarker-Tests besser als die klinischen Kriterien? Was sind klinische Kriterien? Und warum ist ein Biomarker-Test nicht auch so etwas, das ist doch auch nur eine Form der Untersuchung, die als klinisches Kriterium genauso gilt. Warum wird das so formuliert? Da steckt für mich eine Wertung drin. Ich habe das auf Seite 9,10 und 11 als eine Abwertung empfunden.“</p> <p>Dazu Testerin 724: „Ja, das stimmt. Das habe ich auch so empfunden.“</p> <p>Testerin 722: „Der Molekularpathologie gehört die Zukunft, das ist einfach Fakt und auf Seite neun steht: ‚Sind Biomarker-Tests besser als die klinischen Kriterien?‘ Diese Frage würde ich mit definitiv ‚Ja‘ beantworten, denn diese Tests sind besser.“</p> <p>Dazu Testerin 723: „Nein, sie [die Biomarker-Tests] sind nicht besser [...]. Das eine geht nicht ohne das andere, sie sind ergänzend [...]. Es müsste da stehen, dass es keine Konkurrenz ist. Für diejenigen, die voller Angst sind und eine Chemotherapie unbedingt wollen, und für die anderen, die sich eben nicht sicher sind, sollte ein Biomarker-Test gemacht werden.“</p> <p>Dazu Testerin 721: „[Seite neun, letzter Absatz] Ja, es klingt hier aber raus, sowohl als auch, also nehmen wir lieber einen Biomarker oder nehmen wir lieber die klinischen Kriterien, also entweder oder. Da ist von der Formulierung her eine Wertung drin.“</p> <p>Testerin 724: „Der Ki-67 ist ja wichtig, um das Wachstumsverhalten einzuschätzen und der wird ja auch klinisch festgestellt. Das muss ja trotzdem gemacht werden.“</p> <p>Testerin 475: „Ich hatte ja schon gesagt, ich finde den Text zugewandt. Ich hatte das Gefühl, der Text spricht mit mir. Ich fand den schon auch recht neutral formuliert. Ich hatte nicht das Gefühl, sie [die Tests] sind gut, sie sind schlecht, [...] ich fand das gar nicht wertend.“</p>
<p>Aufbau und Struktur</p>	
<p>Weckt die Überschrift Interesse zum Weiterlesen?</p>	<p>Die Testerinnen beantworten die Frage mit „Ja.“</p> <p>Testerin 724: „Was heißt jetzt ‚Früher Brustkrebs?‘“</p> <p>Dazu Testerin 723: „Die Frage stellte sich mir auch.“</p> <p>Die Testerinnen sprechen über die Definition von ‚frühem Brustkrebs‘, die Moderation erläutert das.</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

<p>Entspricht die Überschrift auch den Informationen, die im Text stehen?</p>	<p>Testerin 723: „Nicht genug [die Überschrift entspricht nicht den Informationen im Text], es ist nicht ausreichend und es beantwortet nicht genug meine Fragen.“</p> <p>Alle Testerinnen stimmen der Aussage zu.</p> <p>Testerin 475: „Ich würde sagen, es wird schon das beantwortet, was in der Überschrift steht. Es ist viel Hinführung zum Thema selber, aber das braucht es ja eigentlich auch, um zu verstehen, wie ich die Tests interpretieren kann.“</p>
<p>Wenn nein, hätten Sie eine Idee für eine andere Formulierung?</p>	<p>Testerin 722: „Ja, die passt ja nicht, weil die Zielgruppe nicht definiert ist, denn jede Frau mit frühem Brustkrebs wird sich die Broschüre nehmen und das wäre falsch. [...]</p> <p>„Hormonrezeptor (HR)-positiver und HER2-negativer Brustkrebs – Was kann ich...“. Dann frage ich mich auch, dieses [Wort] ‚früher‘, das führt in die Irre. Wer weiß schon [...] was ‚früher Brustkrebs‘ bedeutet. Es ist einfach nur eine Übersetzung von primär, sprich nicht metastasiert, aber das kann man anders schreiben, man muss es anders schreiben. Vorschlag für neue Überschrift: ‚Diagnose: Brustkrebs – Haben Sie einen HR-positiven, HER2 neu-negativen Brustkrebs – Erfahren Sie hier Informationen über Biomarker-Tests.‘“</p>
<p>Wie beurteilen Sie die Länge der Broschüre?</p>	<p>Testerin 722: „Wenn die Grafiken weg wären, wäre es schon ok oder wenn man die Grafiken kleiner macht.“</p> <p>Testerin 723: „Und man müsste die Dopplungen rausnehmen, ansonsten ist es in Ordnung.“</p>
<p>Abschließende Bewertungen</p>	
<p>Wenn Sie noch einmal an die gesamte Broschüre denken, welche Gefühle hat der Text bei Ihnen ausgelöst?</p>	<p>Testerin 721: „Ich hatte beim Durchlesen eher das Gefühl, es bringt mir mehr Verunsicherung und weniger Informationen, die ich eigentlich haben möchte. Die Konkretisierung der Information fand ich nicht ausreichend. Und ich habe mich auch gefragt, für welche Zielgruppe ist das? Für wen ist das eigentlich? Und mit welchem Infogehalt gehe ich jetzt eigentlich da raus, wenn ich es gelesen habe und der Infogehalt war für mich nicht ausreichend und teilweise irreführend.“</p> <p>Dazu Testerin 722: „Es war ein bisschen wischi waschi [geschrieben]. Ich habe nach der Broschüre noch sehr viel Aufklärungsbedarf, mir ist sie zu kindlich geschrieben, so niedlich. Ich finde, das man nicht sagt, was ein Rezidiv in Form von Metastasen bedeutet, dass könnte ja die eine oder andere Frau nochmal gründlicher zum Nachdenken bringen, [...] wenn da nur steht [...], ein Rückfall ist schwieriger zu behandeln als</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

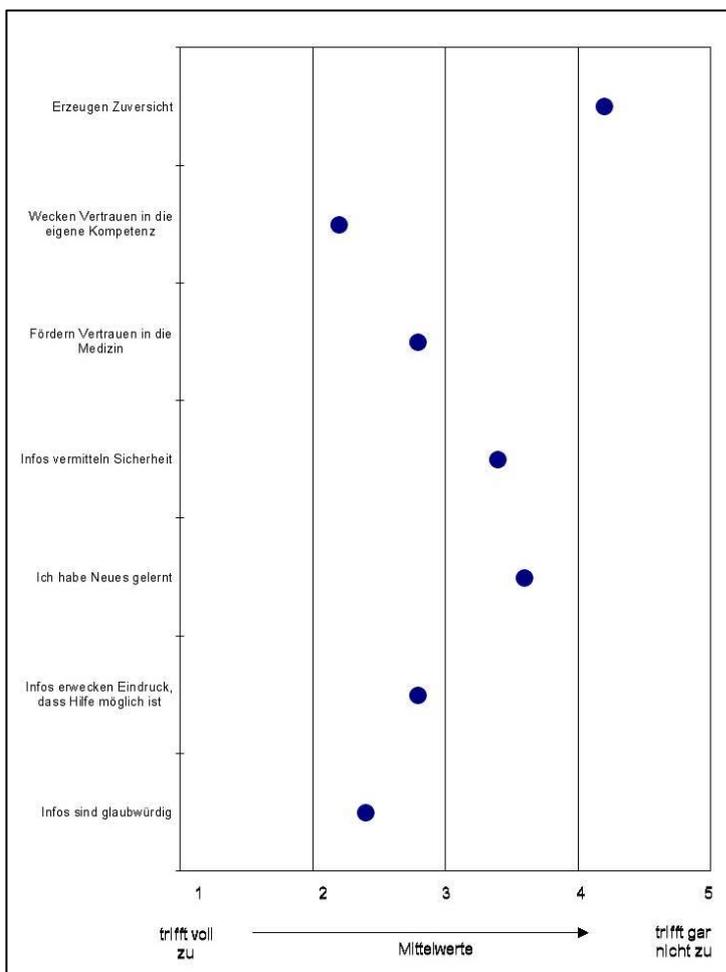
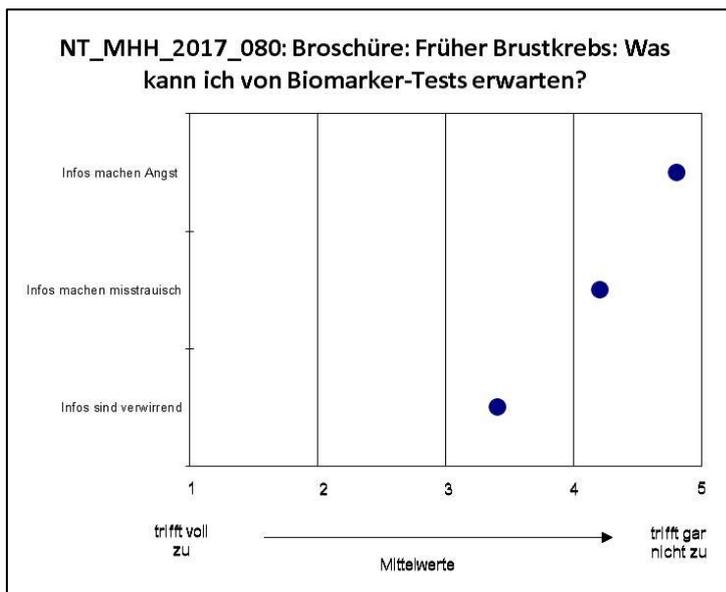
	<p>Krebs, der das erste Mal auftritt.“</p> <p>Dazu Testerin 723: „Ich finde die Broschüre gar nicht so verkehrt geschrieben, für eine Frau, die am Anfang ihrer Behandlung steht.“</p>
<p>Sind die Informationen in der Broschüre glaubwürdig? Wenn ja, was genau macht sie glaubwürdig? Wenn nein, was genau macht sie unglaubwürdig?</p>	<p>Testerin 722: „Mir kommt das alles etwas veraltet vor. Ich glaube, das wurde letztes Jahr geschrieben und konzipiert und es kommen ja immer neue Leitlinien raus, an denen man sich orientieren sollte.“</p> <p>Die Testerinnen sprechen über S3-Leitlinien.</p> <p>Testerin 723: „[...] So teils teils glaubwürdig.“</p> <p>Testerin 721: „Man bezieht sich ja auf Daten vom IQWiG, das ist ja komisch. Sind da jetzt alle Studien drin enthalten, die es jetzt gibt? Woraus setzt sich das [der Abschlussbericht_Biomarker bei primären Mammakarzinom] zusammen? Diese Quellenangabe gefällt mir nicht, das ist nicht transparent [...]. Ich muss mir das dann ja runterladen, so viel Zeit habe ich ja nicht.“</p> <p>Testerin 475: „Schön wäre es, wenn man noch mal auf die Zahlen eingeht, also wo kommen die her, also diese 5 von 100 oder 10 von 100, Seite drei [niedriges Rückfallrisiko]. Das schränkt die Glaubwürdigkeit schon ein bisschen ein. Aber ich habe schon insgesamt das Gefühl [...], dass es glaubwürdig ist.“</p>
<p>Glauben Sie, dass die Broschüre helfen kann, in einem Gespräch mit Ärzten gezielte Fragen zu stellen?</p>	<p>Testerin 723: „Es ist eher die Frage, inwiefern die Ärzte die Fragen beantworten können, weil sie sitzen ja nicht dem Onkologen gegenüber, sondern einem Gynäkologen, der das auch gar nicht so genau weiß.“</p> <p>Testerin 723: „Das Schlimme ist, dass die Ärzte ja auch nicht immer top informiert sind. Ein Onkologe, der hat Gehirntumore, Magen, Niere, was weiß ich, der kann nicht immer ‚up to date‘ für Brustkrebs sein. [...] Die Broschüre ist nicht gut genug, um Fragen zu stellen. Das erwarte ich nur von einem Brustkrebszentrum, dass die mir alle meine Fragen beantworten.“</p> <p>Testerin 475: „Ich glaube schon, dass die Broschüre helfen kann, in einem Gespräch gezielt Fragen zu stellen [...]“</p>
<p>Glauben Sie, dass die Broschüre dabei unterstützen kann, Erklärungen von Ärzten besser zu verstehen?</p>	<p>Testerin 475: „Mir würde die Broschüre helfen, alles besser zu verstehen.“</p> <p>Dazu Testerin 724: „Die Erklärungen, die ein Arzt abgibt, verstehe ich trotzdem nicht. Es sei denn ich habe das irgendwo schriftlich und kann nachgucken, was heißt denn dieses Wort, was ist der Begriff, was ist die Abkürzung.“</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

	<p>Testerin 722: „Nein, es fehlt zu viel in dieser Broschüre oder so ein Wort wie Differenzierungsgrad ist nicht wirklich irgendwo aufgeschlüsselt [...].“</p> <p>Testerin 721: „Das Buch mit dem ich immer gut zu Recht gekommen bin, ist das ‚Über-Lebensbuch Brustkrebs: Die Anleitung zur aktiven Patientin.‘ von Ursula Goldmann-Posch. Da ist mir die Broschüre zu undifferenziert.“</p> <p>Die Testerinnen sprechen über das Buch, alle kennen es.</p>
<p>Wird die Broschüre dabei helfen, mit der Familie und Freunden über die Erkrankung zu sprechen?</p>	<p>Testerin 722: „Nein.“</p> <p>Testerin 723: „Wenn die Biomarker besser beschrieben sind, vielleicht. So werden alle sagen, dann bin ich genauso schlau wie vorher.“</p> <p>Testerin 475: „Das sehe ich nicht so, mir wird die Broschüre helfen, mich mit der Familie auszutauschen.“</p>
<p>Würden Sie die Broschüre Ihren Familienangehörigen, Freunden und Bekannten weiterempfehlen?</p>	<p>Bis auf Testerin 475 würden die Testerinnen die Broschüre nicht weiterempfehlen.</p> <p>Testerin 475: „Für welche, die sich dafür interessieren, ja warum nicht.“</p>
<p>Glauben Sie, dass die Broschüre bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie helfen kann?</p>	<p>Testerin 722: „Mir hätte die Broschüre nicht geholfen, weil sie mich über die wahren Konsequenzen in Form Rezidiven und Metastasen nicht aufgeklärt haben. Ich denke auch, es ist eine emotionale Angelegenheit. Das kann man mit so einer Broschüre nicht machen, wenn jemand vom Bauchgefühl sagt, nein, ich mache die [Chemotherapie] nicht, natürlich auch den entsprechenden Tumor im Hintergrund hat, dann wird ihr die Broschüre auch nicht helfen.“</p> <p>Testerin 723: „Es ist nicht genug Information, um sich für oder gegen etwas zu entscheiden [...].“</p> <p>Testerin 475: „Ich glaube, sie hilft, das Feld, in dem man sich da bewegt zu erklären, [...]. Wobei die Broschüre in jedem Fall hilft, ist sich für oder gegen einen Biomarker-Test zu entscheiden beziehungsweise wie ich den interpretiere [...] direkt eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu treffen, [dass] finde ich nicht.“</p>
<p>Besonderes</p>	<p>Testerin 722: „In der Broschüre fehlt: Hinweis auf Zweitmeinung, für seine Rechte eintreten, für sich kämpfen, das Krebs auch tödlich enden kann. Da müssen mehr Warnungen rein.“</p>

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

Zusammenfassende Bewertung



Bei der Interpretation der Grafik ist zu beachten, dass für die kritischen Aspekte (Angst, Misstrauen und Verwirrung) der „gewünschte Wert“ gegen 5 tendieren sollte, bei den positiven Aspekten (Zuversicht, Vertrauen, Sicherheit, Glaubwürdigkeit etc.) gegen 1.

NT_MHH_2017_080: Broschüre: Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten?

NT_MHH_2017_080: Darstellung der Bewertung pro Tester entsprechend des genutzten Fragebogens

	Tester 724	Tester 721	Tester 722	Tester 723	Tester 475
Ich habe Neues gelernt	2	3	5	4	4
Infos sind verwirrend	3	3	3	4	4
Infos sind glaubwürdig	2	3	3	2	2
Infos vermitteln Sicherheit	2	4	3	3	5
Infos machen misstrauisch	5	3	5	3	5
Infos erzeugen Zuversicht	4	4	5	3	5
Infos machen Angst	5	5	4	5	5
Infos wecken Vertrauen in eigene Kompetenz	1	2	2	3	3
Infos fördern Vertrauen in die Medizin	2	3	3	3	3
Infos erwecken Eindruck, dass Hilfe möglich ist	2	4	3	2	3

Anhang C – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ in der Version 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kreienberg, Rolf	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Schulte, Hilde	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: 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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

Anhang D – Entscheidungshilfe

Pflichttext / G-BA-Text

Früher Brustkrebs:

Was kann ich von
Biomarker-Tests erwarten?

Liebe Leserin,

wenn Brustkrebs in einem frühen Stadium entdeckt wird, kann der Tumor häufig durch eine Operation vollständig entfernt werden. Es ist aber trotzdem möglich, dass der Krebs zurückkehrt. Wie hoch das Risiko für solch einen Rückfall ist, ist wichtig für die weitere Behandlung – vor allem für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Deshalb wird das Rückfallrisiko bei jeder Frau nach einer Operation routinemäßig bestimmt.

Diese Broschüre richtet sich an Frauen mit frühem Brustkrebs, die vor der Frage stehen, ob sie zusätzlich einen Biomarker-Test machen wollen. Auch Biomarker-Tests ermitteln ein Rückfallrisiko. Ob sie dies besser können als die üblichen Untersuchungen, ist allerdings unklar.

Die Broschüre besteht aus zwei Teilen.

Der erste Teil beschreibt,

- warum das Rückfallrisiko für die weitere Behandlung wichtig ist,
- wie es routinemäßig ermittelt wird und
- welche Vor- und Nachteile eine Chemotherapie hat.

Der zweite Teil erklärt,

- wie Biomarker-Tests das Rückfallrisiko ermitteln,
- wie die Hersteller der Tests daraus eine Behandlungsempfehlung ableiten und
- wie Biomarker-Tests zu bewerten sind.

Diese Informationen sollen Sie dabei unterstützen, die Möglichkeiten und Grenzen von Biomarker-Tests realistisch einzuschätzen.

Früher Brustkrebs: Von „frühem Brustkrebs“ spricht man, wenn sich der Krebs auf einen begrenzten Bereich der Brust beschränkt und keine Metastasen gebildet hat. Es können allerdings einige Lymphknoten der Achselhöhle betroffen sein.

Was ist ein Rückfall (Rezidiv)?

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.

Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?

Ärztinnen und Ärzte beurteilen nach der Operation das Rückfallrisiko der Frau. Dafür werten sie verschiedene klinische Kriterien aus:

- **Hormonempfindlichkeit:** Hatte der Tumor Andockstellen für Hormone wie Östrogen und Progesteron (hormonrezeptor-positiver Brustkrebs)?
- **Differenzierungsgrad:** Wie stark haben sich die Tumorzellen verändert?
- **Lymphknotenbefall:** Waren Lymphknoten betroffen? Wenn ja, wie viele?
- **Tumorgröße:** Wie groß war der Tumor?
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Wie schnell haben sich die Tumorzellen vermehrt (Ki67-Wert)?
- **Wachstumsfaktor:** Hatte der Tumor Andockstellen für den Wachstumsfaktor HER2/neu?
- **Alter:** Wie alt ist die Frau? Hatte sie bereits ihre letzte Regelblutung?

Viele dieser klinischen Kriterien werden anhand einer Gewebeprobe des Tumors bestimmt, die nach der Operation vorliegt.

Spezielle Tabellen und Rechner können die Abschätzung des Rückfallrisikos unterstützen. Ärztinnen und Ärzte bewerten dann, ob eine Frau ein eher niedriges, mittleres oder hohes Rückfallrisiko hat.

Was bedeutet ein niedriges oder hohes Rückfallrisiko?

Ein niedriges oder hohes Rückfallrisiko bedeutet für die weitere Behandlung:

- **Niedriges Rückfallrisiko:** Das ermittelte Rückfallrisiko ist so niedrig, dass die Ärztin oder der Arzt von einer Chemotherapie abrät. Eine Chemotherapie macht es zwar etwas weniger wahrscheinlich, dass der Krebs wiederkehrt. Aus ärztlicher Sicht überwiegen aber die Nebenwirkungen der Chemotherapie. Einige Fachleute sprechen von einem „niedrigen Rückfallrisiko“, wenn innerhalb von 10 Jahren weniger als 5 von 100 Frauen erneut an Krebs erkranken. Andere ziehen die Grenze bei 10 von 100 Frauen.
- **Hohes Rückfallrisiko:** Das ermittelte Rückfallrisiko ist so hoch, das die Ärztin oder der Arzt eine Chemotherapie empfiehlt. Bei einem hohen Rückfallrisiko verringert eine Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall deutlich. Aus ärztlicher Sicht überwiegen die Vorteile der Chemotherapie. Viele Ärztinnen und Ärzte empfehlen eine Chemotherapie, wenn innerhalb von 10 Jahren mehr als 15 von 100 Frauen erneut an Krebs erkranken. Andere ziehen die Grenze bei 20 von 100 Frauen.

Nicht nur das Rückfallrisiko, auch andere Faktoren beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Dies können zum Beispiel weitere Erkrankungen der Frau, ihre Lebenssituation oder ihre persönlichen Vorstellungen sein.

In einem Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt lassen sich die unterschiedlichen Aspekte abwägen. Jede Frau kann für sich entscheiden, wie sehr sie in die Entscheidung eingebunden werden möchte und ob die ärztliche Empfehlung für sie passt oder nicht.

Wichtig ist: Das Rückfallrisiko sagt aus, wie wahrscheinlich es ist, dass eine Frau erneut an Krebs erkrankt. Ob der Krebs bei einer ganz bestimmten Frau wiederkehrt, lässt sich nicht vorhersagen.

Was bedeutet ein mittleres Rückfallrisiko?

Einige Frauen haben weder ein niedriges, noch ein hohes Rückfallrisiko. Wenn das Rückfallrisiko zwischen diesen beiden Bereichen liegt, spricht man von einem „mittleren Rückfallrisiko“.

Das Rückfallrisiko einer Frau liegt häufiger im mittleren Bereich, wenn drei Kriterien zutreffen:

- Der Tumor war hormonrezeptor-positiv.
- Der Tumor hatte keine Andockstellen für den Wachstumsfaktor HER2/neu (HER2/neu-negativer Brustkrebs).
- Es waren höchstens drei Lymphknoten befallen.

Ärztinnen und Ärzten fällt eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie dann häufig schwerer. Dafür gibt es zwei Gründe:

- **Das Rückfallrisiko zu bestimmen, ist schwieriger:** Verschiedene der auf Seite 2 beschriebenen klinischen Kriterien weisen in unterschiedliche Richtungen. Es sind zum Beispiel keine Lymphknoten befallen, die Tumorzellen haben sich aber stark verändert. Dies erfordert eine besonders sorgfältige Auswertung, etwa mithilfe eines speziellen Rechners.
- **Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ist schwieriger:** Haben die Belastungen und möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie mehr Gewicht? Oder die Chance, das Rückfallrisiko zu verringern? Bei einem mittleren Rückfallrisiko fällt es oft besonders schwer, die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie abzuwägen.

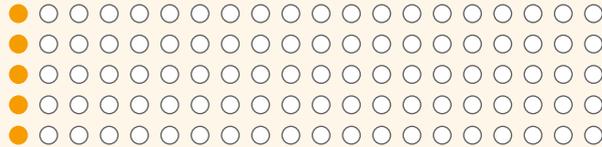
Was kann ich von einer Chemotherapie erwarten?

Eine Chemotherapie kann das Rückfallrisiko einer Frau um etwa ein Drittel verringern. Was das für eine Frau bedeutet, hängt davon ab, wie hoch ihr Rückfallrisiko ist. Im Folgenden drei konkrete Beispiele:

**Rückfallrisiko
beträgt 5 %**

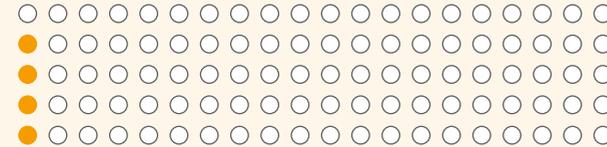
Ohne Chemotherapie:

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.

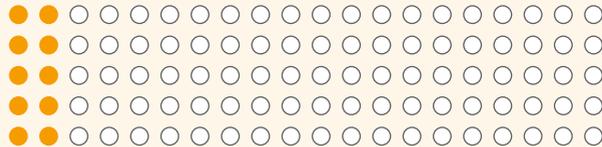


▶ Bei einem Rückfallrisiko von 5 % kann eine Chemotherapie etwa 1 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

**Rückfallrisiko
beträgt 10 %**

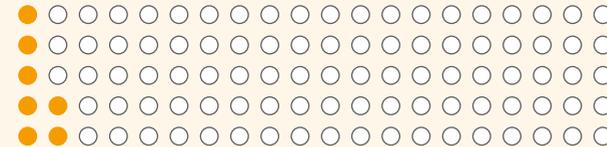
Ohne Chemotherapie:

10 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren
einen Rückfall.



Mit Chemotherapie:

7 von 100 Frauen haben innerhalb von 10 Jahren
einen Rückfall.

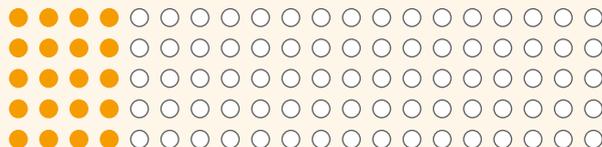


▶ Bei einem Rückfallrisiko von 10 % kann eine Chemotherapie 3 von 100 Frauen vor einem Rückfall schützen. Dafür nehmen alle 100 Frauen mögliche Nebenwirkungen in Kauf.

**Rückfallrisiko
beträgt 20 %**

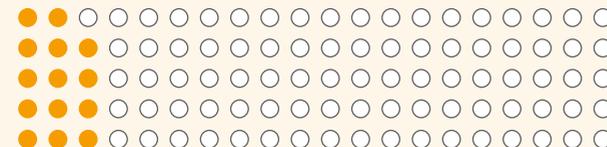
Ohne Chemotherapie:

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.

Welche Nachteile hat eine Chemotherapie?

Eine Chemotherapie ist psychisch belastend und beeinträchtigt die Lebensqualität einer Frau. Darüber hinaus geht sie mit verschiedenen Nebenwirkungen einher.

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie hängen davon ab, welche Wirkstoffe eingesetzt werden und wie viele Behandlungszyklen sie umfasst. Sie lassen sich grob in drei Gruppen einteilen:

- **Nebenwirkungen, die häufig auftreten, aber nicht lebensbedrohlich sind:** Sehr viele Frauen haben für eine Chemotherapie typische Nebenwirkungen. Ihnen ist zum Beispiel übel, ihre Haare fallen aus oder sie sind erschöpft. Diese Nebenwirkungen können unterschiedlich lang anhalten.
- **Nebenwirkungen, die lebensbedrohlich sein können:** Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 10 von 100 Frauen innerhalb eines Jahres aufgrund der Chemotherapie ins Krankenhaus oder in die Notaufnahme müssen. Ein häufiger Grund hierfür ist, dass eine Chemotherapie das Immunsystem so stark schwächt, dass der Körper selbst normalerweise harmlose Infektionen nicht mehr ausreichend abwehren kann. Wenn typische Nebenwirkungen besonders stark ausgeprägt sind, können sie ebenfalls lebensbedrohlich sein, zum Beispiel extreme Übelkeit und Erbrechen.
- **Nebenwirkungen, die nach der Chemotherapie das Leben beeinträchtigen können:** Wie häufig solche Nebenwirkungen auftreten, ist kaum erforscht. Schwere Komplikationen nach der Therapie sind zwar selten, wiegen aber besonders schwer. Zu ihnen zählen zum Beispiel Nervenschäden. Sie können dazu führen, dass das Gefühl beispielsweise in den Fingern für lange Zeit verloren geht. Auch Herzschäden sind möglich. Es wird geschätzt, dass etwa 3 von 100 Frauen davon betroffen sind. Eine Chemotherapie erhöht zudem das Risiko, dass Jahre später Blutkrebs (Leukämie) auftritt. Daran erkranken aber deutlich weniger als 1 von 100 Frauen.

Wichtig für Frauen mit Kinderwunsch: Eine Chemotherapie kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Sie kann dazu führen, dass die Regelblutung ausbleibt oder die Wechseljahre vorzeitig einsetzen. Wenn sich eine Frau noch Kinder wünscht, ist es daher sinnvoll, sich vor einer Chemotherapie beraten zu lassen.



Foto: AlexRaths / iStock / Thinkstock

Abwägen von Vor- und Nachteilen

Die entscheidende Frage ist: „Hat eine Chemotherapie für mich mehr Vor- oder mehr Nachteile?“ Die Antwort auf diese Frage kann von Frau zu Frau unterschiedlich ausfallen – und auch von Arzt zu Arzt. Die Antwort hängt vor allem von der Höhe des Rückfallrisikos ab. Je höher das Rückfallrisiko ist, desto größer ist der mögliche Nutzen einer Chemotherapie. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto schwerer wiegen die möglichen Nachteile einer Chemotherapie.

Darüber hinaus spielen verschiedene persönliche Aspekte eine Rolle, beispielsweise wie sehr die Sorge um einen Rückfall eine Frau belastet oder wie sie die Nebenwirkungen einer Chemotherapie für sich persönlich einschätzt. Die aktuelle Lebenssituation kann die Abwägung ebenfalls beeinflussen. Hier gibt es kein richtig oder falsch.

Die Abwägung ist oft schwer, doch keine Frau muss sie allein bewältigen. Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, jeder Frau die Unterstützung zu geben, die sie benötigt. Es kann auch hilfreich sein, bei einer anderen Ärztin oder einem anderen Arzt eine Zweitmeinung einzuholen.

Wie wird das Rückfallrisiko mit Biomarker-Tests bestimmt?

Biomarker-Tests funktionieren ähnlich wie die klinischen Kriterien: Auch für einen Biomarker-Test wird eine Gewebeprobe des Tumors benötigt. Diese liegt gewöhnlich aus der Brustoperation vor.

Auch Biomarker-Tests werten bestimmte Eigenschaften des Tumors aus, die etwas über das Rückfallrisiko einer Frau aussagen sollen. Dies können zum Beispiel bestimmte Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen sein. Viele Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests. Sie untersuchen, ob verschiedene Gene in den Krebszellen besonders aktiv sind.

Können Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässig bestimmen?

Es ist nicht nachgewiesen, dass einer der Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässiger vorhersagen kann, als dies anhand klinischer Kriterien möglich ist. Verschiedene Biomarker-Tests können auch zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Die Biomarker-Tests MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna und Femtelle werden zurzeit aber noch im Rahmen von Studien untersucht.

Außerdem berücksichtigen die Hersteller der Biomarker-Tests in der Regel nur Fernrezidive, wenn sie das Rückfallrisiko ermitteln. Örtliche und regionale Rückfälle lassen sie außer Acht. Dadurch unterschätzen Biomarker-Tests das Risiko, erneut an Brustkrebs zu erkranken.

Auch Biomarker-Tests können nicht vorhersagen, ob eine bestimmte Frau tatsächlich einen Rückfall haben wird oder nicht. Deshalb können sie auch nicht eindeutig klären, welche Frau eine Chemotherapie benötigt. Mit Biomarker-Tests lassen sich wie mit den klinischen Kriterien nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln.

Helfen Biomarker-Tests bei der Behandlungsentscheidung?

Biomarker-Tests werden häufig mit dem Versprechen beworben, die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu erleichtern. Auf den ersten Blick scheinen die Tests dies auch zu tun. Denn häufig erfahren Frauen nur, ob ihr Risiko für einen Rückfall „niedrig“ oder „hoch“ eingeschätzt wird. Diese Einschätzung verbindet der Hersteller mit einer Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie:

- Fällt das Risiko in die Kategorie „niedrig“, rät er von einer Chemotherapie ab.
- Fällt das Risiko in die Kategorie „hoch“, empfiehlt er eine Chemotherapie.

Dieses Vorgehen lässt die Behandlungsempfehlung zuverlässiger erscheinen als sie ist. Denn was ein „niedriges“ und was ein „hohes“ Risiko ist, legen die Hersteller nach eigenen Maßstäben fest – es gibt keine eindeutige, wissenschaftliche Grundlage. Die Einteilung kann sich sogar von Test zu Test unterscheiden.

Die Wertvorstellungen und Bedürfnisse einer Frau, ihre Sorgen, Wünsche und ihre Lebenssituation werden bei diesem Vorgehen nicht berücksichtigt. Deshalb ist für die Entscheidung für oder gegen einen Biomarker-Test ein ärztliches Gespräch erforderlich. Ziel ist zu klären, ob ein Biomarker-Test für eine Frau infrage kommt, wenn ihr diese Grenzen bewusst sind.

Werden die Kosten für Biomarker-Tests übernommen?

Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten für Biomarker-Tests in der Regel nicht. Es gibt jedoch Ausnahmen: Sie können sich bei Ihrer Krankenkasse erkundigen, ob diese die Kosten für einen bestimmten Biomarker-Test übernimmt oder unter welchen Bedingungen.

Biomarker-Tests sind unterschiedlich teuer. Einige kosten mehrere 1000 Euro.

Eigenschaften ausgewählter Biomarker-Tests

MammaPrint

Der MammaPrint-Test wird für Frauen mit frühem Brustkrebs angeboten, deren Tumor höchstens 5 cm groß war und bei denen höchstens drei Lymphknoten befallen waren. Es handelt sich um einen Genexpressionstest, der die Aktivität von 70 Genen misst.

Der Test ordnet das Rückfallrisiko einer Frau laut Herstellerangaben einer von zwei Kategorien zu:

- „Niedrig“ bedeutet, dass durchschnittlich 10 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren ein Fernrezidiv bekommen.
- „Hoch“ bedeutet, dass durchschnittlich 29 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren ein Fernrezidiv bekommen.

Oncotype DX

Der Oncotype-DX-Test wird für Frauen mit frühem, hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs angeboten, bei denen höchstens drei Lymphknoten befallen waren. Oncotype DX ist ein Genexpressionstest, der die Aktivität von 21 Genen misst.

Der Test ermittelt das Rückfallrisiko einer Frau als Punktwert (Score). Die Bewertung des Punktwerts hängt von der Anzahl befallener Lymphknoten ab. Für Frauen, bei denen kein Lymphknoten befallen war, lässt sich beispielsweise aus den Herstellerangaben ableiten:

- Bei einem niedrigen Punktwert werden in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 7 von 100 Frauen ein Fernrezidiv haben.
- Bei einem mittleren Punktwert werden in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 14 von 100 Frauen ein Fernrezidiv haben.
- Bei einem hohen Punktwert werden in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 31 von 100 Frauen ein Fernrezidiv haben.

Prosigna

Der Prosigna-Test (Pam50-Test) wird für Frauen mit frühem, hormonrezeptor-positivem Brustkrebs angeboten. Prosigna ist ein Genexpressionstest, der die Aktivität von 58 Genen untersucht.

Der Test ermittelt ebenfalls das Rückfallrisiko einer Frau als Punktwert (Score). Die Bewertung des Punktwerts hängt von der Anzahl befallener Lymphknoten ab. Für Frauen, bei denen kein Lymphknoten befallen war, lässt sich beispielsweise aus den Herstellerangaben ableiten:

- Bei einem niedrigen Punktwert werden in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 3 von 100 Frauen ein Fernrezidiv haben.
- Bei einem mittleren Punktwert werden in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 10 von 100 Frauen ein Fernrezidiv haben.
- Bei einem hohen Punktwert werden in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 16 von 100 Frauen ein Fernrezidiv haben.

Femtelle

Der Femtelle-Test (uPA/PAI-1-Test) wird Frauen mit frühem Brustkrebs angeboten, deren Tumorzellen nur mäßig verändert und bei denen keine Lymphknoten befallen waren. Der Test sucht nach zwei Eiweißen, die das Tumorzellwachstum begünstigen.

Der Test ermittelt die Konzentration der Eiweiße Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1). Laut Herstellerangaben lassen sich zwei Bereiche abgrenzen:

- Niedrige Werte der Eiweiße deuten auf ein niedriges Rückfallrisiko hin. Der Hersteller gibt aber nicht an, was er als niedriges Rückfallrisiko betrachtet.
- Hohe Werte deuten hingegen auf ein erhöhtes Rückfallrisiko hin. Der Hersteller gibt aber nicht an, was er als erhöhtes Rückfallrisiko betrachtet.

Die wichtigsten Informationen:

- Das Rückfallrisiko ist wichtig für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto geringer ist die Chance, dass eine Chemotherapie für eine Frau Vorteile hat.
- Das Rückfallrisiko wird routinemäßig anhand klinischer Kriterien bestimmt.
- Welches Rückfallrisiko einer Frau so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichtet, ist individuell. Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich bewertet.
- Biomarker-Tests funktionieren ähnlich wie die klinischen Kriterien. Allerdings berücksichtigen die Hersteller in der Regel nur Fernrezidive, wenn sie das Rückfallrisiko ermitteln.
- Es ist nicht nachgewiesen, dass Biomarker-Tests das Rückfallrisiko besser vorhersagen können als die klinischen Kriterien.
- Nicht nur das Rückfallrisiko, auch individuelle Faktoren der Frau beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Das Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt kann helfen, diese abzuwägen.

Die Webseite gesundheitsinformation.de bietet eine Entscheidungshilfe an, die Sie beim Abwägen der Vor- und Nachteile einer Behandlung unterstützen kann.

Platz für Ihre Fragen / Notizen

Quellen:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-03-entscheidungshilfe-zu-biomarker-tests-bei-brustkrebs-addendum-zum-auftrag-d14-01.7874.html>

Weitere Informationsmaterialien

- Entscheidungshilfe auf gesundheitsinformation.de
www.gesundheitsinformation.de/entscheidungshilfe
- Brustkrebsinformationen auf gesundheitsinformation.de
www.gesundheitsinformation.de/brustkrebs
- Brustkrebsinformationen des Krebsinformationsdienstes
www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Addendum zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom

Vom 5. Juli 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 folgenden Beschluss gefasst:

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit einem Addendum zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom beauftragt.

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (Anlage 1) ein Addendum zum Abschlussbericht D14- 01 zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom erstellen.

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Addendum zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom

Vom 5. Juli 2018

Mit Schreiben vom 2. Oktober 2013 wurde durch den GKV-Spitzenverband die Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 135 Absatz 1 SGB V und nach § 137c SGB V beantragt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einem Addendum zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 i.V.m. § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

Auftragsgegenstand und -umfang

Die Bewertung wird im Rahmen eines Addendums zum Abschlussbericht D14-01 zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom durchgeführt.

Hauptgrundlage der Bewertung sind die im Stellungnahmeverfahren eingereichten publizierten Ergebnisse der TAILORx-Studie vom 04. Juni 2018 sowie die publizierten Ergebnisse der Laenkholm-Studie vom 25. Januar 2018.

Die Bewertung soll der Systematik der ursprünglich im Abschlussbericht D14-01 verwendeten entsprechen, um eine Einheitlichkeit des Verfahrens zu gewährleisten.

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA zu erfolgen.

Weitere Auftragspflichten

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

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

Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 5. Juli 2018

Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

III. Quartal 2018 (August 2018)

erfolgen.

IQWiG-Berichte – Nr. 655

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

Addendum

Auftrag: D18-01
Version: 1.1
Stand: 05.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.07.2018

Interne Auftragsnummer:

D18-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieses Addendum wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Markes
- Lars Beckmann
- Daniel Fleer
- Wiebke Sieben

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	5
5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCT – TAILORx.....	5
5.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulation – TAILORx.....	6
5.1.1.2 Vorgehen der Studienautoren zur Beurteilung der Studienergebnisse – TAILORx.....	9
5.1.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – TAILORx	10
5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien.....	10
5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen	12
5.2.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der TAILORx-Studie innerhalb dieser Bewertung	12
5.2.2 In der TAILORx-Studie berichtete Endpunkte	13
5.2.3 Gesamtüberleben	13
5.2.4 Krankheitsfreies Überleben	15
5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	20
5.3 Möglicher Einsatz des Oncotype DX auf Basis der Ergebnisse der TAILORx-Studie	20
5.3.1 Patientinnen, denen auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden kann.....	21
5.3.2 Für welche Patientinnen ist der Test sinnvoll?.....	22
6 Einordnung des Arbeitsergebnisses	24
6.1 Fehlende Vergleiche bei niedrigem und hohem RS	24

6.2	Anmerkung zur klinischen Risikoeinschätzung auf Basis von Ergebnissen in TAILORx.....	24
7	Fazit.....	25
8	Kommentar	26
8.1	Fehlende Auswertungen	26
8.2	Fehlende Erfassung unerwünschter Ereignisse in der Studie TAILORx.....	26
8.3	Ergebnisse der Prognosestudie Laenkhalm 2018.....	26
8.4	Leitlinienvorgaben zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie.....	28
9	Literatur	30
	Anhang A – Sonstige Abbildungen.....	32
	Anhang B – Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze.....	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung – TAILORx	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – TAILORx	8
Tabelle 3: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien – TAILORx.....	9
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25	10
Tabelle 5: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: Gesamtüberleben.....	14
Tabelle 7: Ergebnisse Gesamtüberleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25	14
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: krankheitsfreies Überleben.....	15
Tabelle 9: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25	16
Tabelle 10: Subgruppenanalysen nach RS 11 bis 15, 16 bis 20, 21 bis 25 bei Patientinnen bis 50 Jahre (ITT).....	22
Tabelle 11: Beispielhafte Nichtunterlegenheitsgrenzen für eine Differenz von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren.....	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach Altersgruppen ≤ 50 Jahre, 51 bis 65 Jahre und > 65 Jahre; Effektmaß Hazard Ratio	18
Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach klinischem Risiko; Effektmaß Hazard Ratio	18
Abbildung 3: Fernmetastasen nach 9 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score (RS); für Patientinnen bis 50 Jahre in allen Studienarmen; Modellierung mit einer Regressionsanalyse basierend auf Splines mit 2 Freiheitsgraden, adjustiert für Tumorgröße (≤ 2 cm vs. > 2 cm) und Histologie	32
Abbildung 4: Nichtunterlegenheitsgrenzen für das Hazard Ratio in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren unter chemoendokriner Therapie	34
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Risikodifferenzen nach 5, 9 und 10 Jahren basierend auf der Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze der Studienautoren	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAM50	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RS	Oncotype DX Recurrence Score
SE	Standard Error (Standardfehler)

Kurzfassung

In diesem Addendum zum IQWiG-Abschlussbericht D14-01 [1] werden 2 aktuell publizierte Studien zur Frage des Nutzens von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bewertet. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit einer Nacherhebungsdauer von 9 Jahren (TAILORx-Studie [2]), in der der Oncotype-DX-Test eingesetzt wurde, sowie um eine Prognosestudie (Laenkhalm 2018 [3]), in der der Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay (PAM50) eingesetzt wurde.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- 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

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Methoden

Die diesem Addendum zugrunde liegenden Methoden basieren auf dem Abschlussbericht D14-01 [1] und sind dort dargestellt.

Ergebnisse

TAILORx-Studie

Die TAILORx-Studie verfolgte das für diese Bewertung relevante Ziel zu zeigen, ob eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren Oncotype DX Recurrence Score (RS) von 11 bis 25 der chemoendokrinen Therapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht unterlegen ist. In der Studie gab es 4 prospektiv geplante Studienarme:

- 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 eine
 - rein endokrine Therapie als Intervention oder eine
 - chemoendokrine Therapie als Vergleich.
- Patientinnen mit einem hohen RS größer als 25 erhielten eine chemoendokrine Therapie.

Für die randomisierte Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 zeigt sich nach 9 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie (sowohl in der Intention-to-

treat-Auswertung als auch in der As-treated-Auswertung). Allerdings lässt sich aus den Ergebnissen keine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie für diese Patientinnen ableiten, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Risikodifferenz nach 9 Jahren mehr als die für diese Bewertung herangezogene Grenze von 3 Prozentpunkten beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich nach 9 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie.

Für das krankheitsfreie Überleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 und einem Alter bis 50 Jahre ein Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie, ebenso für Patientinnen vor der Menopause. Diese Patientinnen würden also einen Schaden erleiden, wenn ihnen auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung gegen eine Chemotherapie gegeben werden würde. Für Patientinnen über 50 Jahre (sowie für postmenopausale Patientinnen) lässt sich hingegen eine Nichtunterlegenheit der Behandlung ohne Chemotherapie erkennen.

Für die Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 wurden im Rahmen dieses Berichts folgende Annahmen getroffen.

- Für Patientinnen über 50 Jahre oder postmenopausal: es ist plausibel, dass beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben das Risiko für Ereignisse gegenüber dem RS von 11 bis 25 zumindest nicht ansteigt.
- Für Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal: Modellierungen durch die Studienautoren sowie nach dem RS stratifizierte Analysen erlauben die Annahme, dass in dem niedrigen RS-Bereich von 0 bis 10 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben kein relevanter Vorteil der chemoendokrinen Therapie mehr zu erwarten ist.

Patientinnen über 50 Jahre oder postmenopausal können somit ab einem RS von kleiner als 26 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal können bei einem RS im Bereich von 0 bis 10 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Patientinnen mit einem höheren RS sollte eine Chemotherapie empfohlen werden.

Da es – basierend auf den Ergebnissen der TAILORx-Studie sowie basierend auf begründeten oben beschriebenen Annahmen – sowohl bei den Patientinnen über 50 Jahre als auch bei den jüngeren Patientinnen Subgruppen gibt, die erwägen können auf eine Chemotherapie zu verzichten, sollten alle Patientinnen getestet werden. Davon ausgenommen bleiben selbstverständlich Patientinnen, für die auf Basis klinischer Faktoren keine Unsicherheit hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie besteht. In der TAILORx-Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den gewählten Kriterien zur Bewertung des klinischen Risikos und den Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben.

Somit konnte ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie festgestellt werden. Diese Aussagen beruhen auf den Daten

einer einzelnen Studie (der TAILORx-Studie) und gelten auch nur für Patientinnen ohne befallene Lymphknoten, denn nur diese wurden in der TAILORx-Studie eingeschlossen.

Laenkholm 2018

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in diesem Bericht nicht herangezogen, da keine Ergebnisse zu dem primär relevanten Endpunkt krankheitsfreies Überleben berichtet wurden.

Fazit

Aus der TAILORx-Studie kann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie abgeleitet werden. Dies gilt für den Test Oncotype DX. Das Testergebnis kann Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen. Für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten liegen keine Daten vor.

Grundlage für diese Bewertung waren zum einen Ergebnisse aus den randomisierten Studienarmen der TAILORx-Studie im mittleren RS-Bereich und zum anderen – basierend auf diesen Ergebnissen – Annahmen zur Wirkung der Chemotherapie im niedrigen und im hohen RS-Bereich. Diese Annahmen waren erforderlich, da es für diese beiden RS-Bereiche keine vergleichenden Daten gab. Die getroffenen Aussagen gelten nicht für Patientinnen, für die bereits auf Basis klinischer Faktoren eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann.

Die Daten der Studie Laenkholm 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da in dieser Studie der primär relevante Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht berichtet wurde.

1 Hintergrund

Beim vorliegenden Dokument handelt es sich um ein Addendum zum IQWiG-Abschlussbericht D14-01 [1] zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Der Hintergrund zur Beauftragung des Addendums findet sich in Kapitel 3 dieses Dokuments. Der Hintergrund zum Auftragsgegenstand findet sich im Abschlussbericht D14-01.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- 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

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. Das IQWiG recherchierte und bewertete den aktuellen medizinischen Wissenstand zu biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs und legte dem G-BA die Ergebnisse im Dezember 2016 als Abschlussbericht D14-01 vor [1]. Der G-BA hat mit Schreiben vom 06.07.2018 das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung im Rahmen eines Addendums zum Abschlussbericht D14-01 beauftragt.

Dieses Addendum wurde auf Basis der im Abschlussbericht D14-01 verwendeten Methodik erstellt, an den G-BA übermittelt und wird 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

- Die Bewertung der Zusammensetzung der Population der Studie Laenkhalm 2018 als selektiert und nicht nachvollziehbar wurde korrigiert. In der Version 1.1 des Addendums wird die Studienpopulation als für die Bewertung geeignete nicht selektierte Subgruppe der Zielpopulation eingestuft (siehe Abschnitt 5.1.2).
- In den Abschnitten 5.1.2 und 8.3 wurde detaillierter dargestellt, warum in der Publikation der Studie Laenkhalm 2018 keine verwertbaren Daten zur Bewertung des primär relevanten Endpunktes krankheitsfreies Überleben berichtet wurden.
- Im Abschnitt 8.3 wurde die Interpretation der Ergebnisse der Laenkhalm-Studie ergänzt, in Bezug auf den in der Methodik des Berichts festgelegten Grenzwert erweitert und die Beibehaltung des festgelegten 5 %-Grenzwertes für das 10-Jahres-Rezidivrisiko in Prognosestudien erläutert.

4 Methoden

In Ergänzung zum Abschlussbericht D14-01 [1] werden in diesem Addendum 2 weitere Studien bewertet. Es handelt sich um die im G-BA-Stellungnahmeverfahren eingereichten publizierten Ergebnisse der TAILORx-Studie vom 04.06.2018 sowie die publizierten Ergebnisse der Laekholm-Studie vom 25.01.2018.

Alle hier eingesetzten Methoden wurden bereits im oben genannten Abschlussbericht dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCT – TAILORx

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 1 RCT eingeschlossen: Die TAILORx-Studie (Sparano 2018) verfolgte 2 Ziele: zum einen sollte gezeigt werden, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren Oncotype DX Recurrence Score (RS) von 11 bis 25 der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen ist; damit sollte die Frage beantwortet werden, ob diesen 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 gezeigt werden (prognostische Fragestellung). In der Studie gab es 4 prospektiv geplante Studienarme:

- 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 eine
 - rein endokrine Therapie als Intervention oder eine
 - chemoendokrine Therapie als Vergleich.
- Patientinnen mit einem hohen RS größer als 25 erhielten eine chemoendokrine Therapie.

Insgesamt wurden mehr als 10 000 Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten in die Studie eingeschlossen. Zu der prognostischen Fragestellung waren bereits im Jahr 2015 Ergebnisse publiziert worden [4], wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit von nur 5 Jahren waren diese jedoch nicht im Abschlussbericht D14-01 bewertet worden. Mit der Publikation Sparano 2018 [2] liegen jetzt Ergebnisse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit für alle 4 Studienarme vor. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einem Datenschnitt, der nach dem Erreichen der vorgegebenen Anzahl an 835 Ereignissen des Endpunktes krankheitsfreies Überleben durchgeführt wurde. Die maximale Nachbeobachtungsdauer beträgt ca. 9 Jahre, die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 7,5 Jahre für die randomisierte Population mit einem RS 11 bis 25. Damit entspricht die Nachbeobachtungsdauer nahezu dem Einschlusskriterium einer Nachbeobachtung von 10 Jahren.

Für die Studiengruppen mit niedrigem und hohem RS wurde kein Vergleich durchgeführt; wie oben beschrieben erhielten Patientinnen mit niedrigem RS eine endokrine Therapie und Patientinnen mit hohem RS eine chemoendokrine Therapie. Für eine weitergehende Bewertung dieser Gruppen wäre vor dem Hintergrund des fehlenden Vergleichs eine Auswertung, die die Endpunkte nach klinischer Risikoeinschätzung unterscheidet, insbesondere in der Gruppe der Patientinnen mit RS größer 25 notwendig gewesen. Eine solche Auswertung wurde in der Publikation nicht vorgelegt. Deshalb wurde am 15.06.2018

eine Anfrage an die Studienautoren gestellt, mit der Bitte hier ergänzende Auswertungen vorzulegen. Diese blieb jedoch unbeantwortet.

5.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulation – TAILORx

In der folgenden Tabelle 1 wird zunächst das Design der zu bewertenden Studie charakterisiert. Anschließend folgen eine Darstellung der in der Studie untersuchten Population (Tabelle 2) sowie der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3).

Tabelle 1: Charakterisierung – TAILORx

Studie Biomarker ▫ Therapieentscheidung	Anzahl Patienten	Studiendesign	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
TAILORx Oncotype DX ▫ endokrine Therapie (RS ≤ 10) ▫ endokrine Therapie (RS 11–25) ▫ chemoendokrine Therapie (RS 11–25) ▫ chemoendokrine Therapie (RS ≥ 26)	Gesamt: 10 273 ▫ 1629 ▫ 3458 ▫ 3449 ▫ 1737	▫ prospektiv randomisiert für RS 11–25 ▫ zusätzlich je 1 Studienarm für RS ≤ 10 und RS ≥ 26 (ohne Vergleich)	▫ Australien, Großbritannien, Irland, Kanada, Neuseeland, Peru, Puerto Rico, USA ▫ 2006–2010	▫ bis 835 Ereignisse DFS ^a ▫ maximal 9 Jahre ▫ Median 7,5 Jahre	primär: ▫ DFS ^a sekundär: ▫ fernrezidivfreies Überleben ^b ▫ rezidivfreies Überleben ^c ▫ Gesamtüberleben ^d
<p>a: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines sekundären Tumors (es sei denn es handelt sich um Hautkrebs, außer einem Melanom) oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.</p> <p>B: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes (jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt</p> <p>c: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes (Tod durch Brustkrebs)</p> <p>d: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)</p> <p>DFS: krankheitsfreies Überleben; RS: Recurrence Score</p>					

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – TAILORx

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%)	Prä- / Postmenopausal; n (%)	Klinisches Risiko ^a ; n (% ^b)	Tumorgröße in cm; n (%)	Tumorgrad; n (% ^b)	Östrogenrezeptorstatus; n (%)	Progesteronrezeptorstatus; n (% ^b)
TAILORx ^c endokrine Therapie (RS ≤ 10) ^d	1619	≤ 40; 58 (4)	478 (30) / 1141 (70)	hoch; 345 (21)	≤ 1,0; 202 (12)	G1; 530 (33)	positiv; 1614 (100) negativ; 5 (0)	positiv; 1555 (96) negativ; 28 (2) unbekannt; 36 (2)
		41–50; 371 (23)		niedrig; 1227 (76)	1,1–2,0; 1018 (63)	G2; 931 (58)		
		51–60; 563 (35)		unbekannt; 47 (3)	2,1–3,0; 297 (18)	G3; 111 (7)		
		61–70; 518 (32)			3,1–4,0; 83 (5)	GX; 47 (3)		
		71–75; 109 (7)		≥ 4,1; 19 (1)				
endokrine Therapie (RS 11–25) ^d	3399	≤ 40; 154 (5)	1212 (36) / 2187 (64)	hoch; 842 (25)	≤ 1,0; 446 (13)	G1; 959 (28)	positiv; 3393 (100) negativ; 6 (0)	positiv; 3072 (90) negativ; 267 (8) unbekannt; 60 (2)
		41–50; 985 (29)		niedrig; 2440 (72)	1,1–2,0; 2150 (63)	G2; 1884 (55)		
		51–60; 1235 (36)		unbekannt; 117 (3)	2,1–3,0; 640 (19)	G3; 439 (13)		
		61–70; 868 (26)			3,1–4,0; 122 (4)	GX; 117 (3)		
		71–75; 157 (5)		≥ 4,1; 41 (1)				
chemoendokrine Therapie (RS 11–25) ^d	3312	≤ 40; 157 (5)	1203 (36) / 2109 (64)	hoch; 855 (26)	≤ 1,0; 423 (13)	G1; 934 (28)	positiv; 3309 (100) negativ; 3 (0)	positiv; 2989 (90) negativ; 251 (8) unbekannt; 72 (2)
		41–50; 920 (28)		niedrig; 2359 (71)	1,1–2,0; 2103 (64)	G2; 1837 (55)		
		51–60; 1206 (36)		unbekannt; 98 (3)	2,1–3,0; 625 (19)	G3; 445 (13)		
		61–70; 895 (27)			3,1–4,0; 119 (4)	GX; 96 (3)		
		71–75; 134 (4)		≥ 4,1; 40 (1) unbekannt; 2 (0)				
chemoendokrine Therapie (RS ≥ 26) ^d	1389	≤ 40; 79 (6)	407 (29) / 982 (71)	hoch; 770 (55)	≤ 1,0; 188 (14)	G1; 89 (6)	positiv; 1349 (97) negativ; 40 (3)	positiv; 948 (68) negativ; 405 (29) unbekannt; 36 (3)
		41–50; 330 (24)		niedrig; 589 (42)	1,1–2,0; 741 (53)	G2; 590 (43)		
		51–60; 512 (37)		unbekannt; 30 (2)	2,1–3,0; 348 (25)	G3; 681 (49)		
		61–70; 395 (28)			3,1–4,0; 91 (7)	GX; 29 (2)		
		71–75; 73 (5)		≥ 4,1; 20 (1) unbekannt; 1 (0)				

a: Das klinische Risiko wurde in dieser Studie in Anlehnung an die MINDACT-Studie definiert: als niedriges Risiko gilt geringes Grading und Tumorgröße bis 3 cm; mittleres Grading und Tumorgröße bis 2 cm und hohes Grading bei einer Tumorgröße bis 1 cm; alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko.
b: eigene Berechnung
c: Bei Patientinnen mit einer brusterhaltenden Operation wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.
d: Es lagen keine Angaben zum Anteil der Patienten differenziert nach Zahl der befallenen Lymphknoten und HER2-status vor. (Einschlusskriterium war kein Lymphknotenbefall und HER2-Status negativ.)
GX: unbekannter Tumorgrad; n: Anzahl Patientinnen; N: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen; RS: Oncotype DX Recurrence Score

Tabelle 3: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien – TAILORx

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
TAILORx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 und 75 Jahren ▪ operables, histologisch bestätigtes Mammakarzinom ▪ Vorbehandlung: lokale Operation mit adäquater axiliärer Behandlung oder Mastektomie ▪ Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ ▪ Lymphknotenstatus: negativ ▪ Tumorgöße: 1,1–5 cm ▪ laborgeeignete Tumorgewebeprobe verfügbar ▪ angemessene Organfunktion ▪ mindestens 5 Jahre krankheitsfrei nach vorangegangenen invasiven Karzinomen außer dem kurativ behandelten Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder dem Carcinoma in situ der Zervix ▪ Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangener ipsilateraler, kontralateraler oder bilateraler Brustkrebs, oder vorangegangenes duktales Karzinom in situ ▪ Auftreten von Brustkrebs nach Einnahme eines selektiven Östrogenrezeptormodulators oder Aromatasehemmers zur Brustkrebs-Prävention oder andere Indikationen wie Osteoporose ▪ schwerwiegende Erkrankungen ▪ vorangegangene Bestimmung des Oncotype DX mit einem RS von < 11 oder > 25
HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; RS: Recurrence Score		

5.1.1.2 Vorgehen der Studienautoren zur Beurteilung der Studienergebnisse – TAILORx

Primäres Studienziel war die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie bei Patientinnen mit einem RS 11 bis 25 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Dazu leiten die Studienautoren einen Grenzwert für den p-Wert aus dem adjustierten Log-Rank-Test auf Überlegenheit her [2,5]. Die Grenze ergibt sich aus der Wahl von einem Fehler 1. Art von 0,1 und einem Fehler 2. Art von 0,05, entsprechend einer statistischen Power von 0,95 für einen Test auf Überlegenheit. Der Ausgangswert für die Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 wurde für mehrere a priori geplante Interimsanalysen adjustiert, sodass für die finale Analyse die Grenze bei 0,074 liegt. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis leiten die Studienautoren wegen der großen statistischen Power und des erhöhten Signifikanzniveaus eine Nichtunterlegenheit ab.

Zur Fallzahlplanung für die Nichtunterlegenheitsfragestellung gehen die Autoren dabei von einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,32 für das HR aus. Die Herleitung dieser Grenze beruht auf der Annahme, dass sich das krankheitsfreie Überleben zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie nach 5 Jahren um 3 Prozentpunkte unterscheidet; dabei gehen die Autoren von Raten von 87 % unter endokriner Therapie und von 90 % unter chemoendokriner Therapie aus. Nach 9 Jahren ergibt dies einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarten von ca. 4,9 Prozentpunkten und nach 10 Jahren einen Unterschied von 5,3 Prozentpunkten (vergleiche Abbildung 5 in Anhang B).

5.1.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – TAILORx

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird in Tabelle 4 dargestellt. Es wird als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial ist der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen infolge fehlender Adhärenz zur zugeteilten Behandlung; beide Gruppen unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Größe dieses Anteils an Protokollverletzerinnen: Während aus 3399 der endokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 185 (5,4 %) eine Chemotherapie erhielten, verzichteten von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4 %) auf die Chemotherapie. Dadurch, dass fast 20 % der Patientinnen, die der chemoendokrinen Therapie zugeteilt waren, keine Chemotherapie, sondern nur eine endokrine Therapie erhalten haben, wird in einer ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen. Des Weiteren konnten für große Anteile an Patientinnen keine Ergebnisse im Rahmen der Nachbeobachtung nach 9 Jahren erhoben werden (340 [10,0 %] Patientinnen im endokrinen Therapiearm und 356 [10,7 %] Patientinnen im chemoendokrinen Therapiearm).

Patientinnen und behandelnde Personen waren nicht verblindet, was aber hier angesichts der harten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben, die objektiv gemessen werden können, für das Verzerrungspotenzial nicht maßgeblich ist. Der in der Studie erhobene Endpunkt Lebensqualität wurde in dieser Publikation noch nicht berichtet.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin	Behandelnde Personen			
TAILORx	ja	ja	nein	nein	nein ^a	nein ^b	hoch

a: Der Endpunkt Lebensqualität wurde nicht berichtet.
 b: Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzerinnen führt im Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung zu einer potenziellen Verzerrung.
 RS: Recurrence Score

5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien

TAILORx – Studiengruppen mit RS 0 bis 10 versus ≥ 11

In der Publikation zur prospektiv-randomisierten Studie TAILORx-Studie (Sparano 2018) wurden neben den Ergebnissen aus dem Vergleich der endokrinen Therapie mit der chemoendokrinen Therapie in der Gruppe mit einem mittleren RS nach Oncotype auch Ergebnisse aus den Subgruppen mit niedrigem (≤ 10) beziehungsweise hohem (≥ 26) RS

dargestellt. Den Patientinnen aus der Kohorte mit einem Score ≤ 10 und der Hälfte derer mit einem Score von 11 bis 25 wurde eine endokrine Therapie als alleinige systemische Therapie verordnet (Studiencharakteristika, siehe Abschnitt 5.1.1.1). Im Prinzip eignen sich diese Ergebnisse auch, um den prognostischen Wert des Tests zu bestimmen. Die Bewertung dieser Ergebnisse wurde jedoch nicht anhand der für reine Prognosestudien vorgesehenen Methodik des Abschlussberichts D14-01 durchgeführt. Da zugleich Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich im Wertebereich 11 bis 25 sowie Ergebnisse für die Subgruppe mit einem RS ≥ 26 vorliegen, wurde es für sinnvoll erachtet, alle Ergebnisse inklusiver beider nicht randomisierten Studienarme der Studie TAILORx gemeinsam in Abschnitt 5.2.4 zu betrachten.

Laenkhalm 2018

Bei der Studie Laenkhalm 2018 [3] handelt es sich um die retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben aus einer prospektiv geplanten Kohorte; angewendet und ausgewertet wurde der PAM50 Risk of Recurrence score – auch Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay genannt. In die Kohorte wurden alle postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs aus Dänemark mit folgenden Eigenschaften eingeschlossen: Alter ≥ 50 Jahre mit östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs und mindestens einem weiteren Risikofaktor (entweder eine Tumorgöße über 2 cm, ein Grading 2 oder 3 oder 1 bis 3 betroffene Lymphknoten). Diesen war zwischen Januar 2000 und Dezember 2003 gemäß den damals gültigen Standards der Danish Breast Cancer Cooperative Group eine 5-jährige endokrine Therapie als alleinige systemische Therapie verordnet worden [6]. Bei der Auswertung der Tumorproben wurden nur die HER2/neu-negative Tumoren berücksichtigt. Es handelt sich also um eine Subgruppe aus der Zielpopulation dieser Bewertung (Patientinnen mit primärem Hormonrezeptorpositivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten). Patientinnen mit Tumorgöße ≤ 2 cm und Grading 1 sowie ohne betroffene Lymphknoten wurden im betreffenden Zeitraum laut Danish Breast Cancer Cooperative Group als Niedrig-Risikogruppe bewertet. Diese wurden in der Studie nicht betrachtet, da sie damals standardmäßig keine endokrine Therapie erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie Laenkhalm 2018 war fernrezidivfreies Überleben bestehend aus den Ereignissen Fernrezidive oder Tod durch Brustkrebs. Sekundärer Endpunkt (neben dem Gesamtüberleben) war „time to any recurrence“. Der Endpunkt wird in der Publikation Laenkhalm 2018 nicht näher definiert. Es lässt sich der Publikation aber entnehmen, dass Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs nicht durch den Endpunkt erfasst werden, denn diese werden als konkurrierende Risiken sowohl für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben als auch für den Endpunkt „time to any recurrence“ bezeichnet. Aus der Bezeichnung und der genannten Einschränkung kann man schließen, dass es sich um einen Endpunkt handelt, der ähnlich der Standarddefinition des STEEP-Systems [7] für „recurrence free survival“ (rezidivfreies Überleben) neben den Ereignissen für fernrezidivfreies Überleben zusätzlich ipsilaterale und lokoregionale Rezidive erfasst. Als relevante Zielgröße zur Bewertung von Prognosestudien wurde in der Methodik dieser Bewertung das krankheitsfreie Überleben festgelegt, da nur dieser Endpunkt alle

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

Somit entspricht die Studie Laenkholm 2018 nicht den Einschlusskriterien dieser Bewertung, da keine Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben vorliegen. Daher werden Studiencharakteristika, Verzerrungspotenzial und Ergebnisse der Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht im Ergebnisteil dieses Addendums dargestellt. Die Ergebnisse der Studie Laenkholm 2018 werden aber in Abschnitt 8.3 betrachtet. Dies berücksichtigt die explizite Beauftragung durch den G-BA und entspricht dem Vorgehen bei den ebenfalls als nicht verwertbar eingestuften Prognosestudien im Abschlussbericht D14-01.

5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen

5.2.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der TAILORx-Studie innerhalb dieser Bewertung

Für den Abschlussbericht D14-01 wurde die Entscheidung getroffen, einen Unterschied im krankheitsfreien Überleben von 1 Prozentpunkt nach 10 Jahren in Abwägung gegenüber den (geschätzten) Nebenwirkungen einer Chemotherapie als akzeptabel einzustufen. Im Rahmen dieses Addendums werden für die Bewertung 3 Prozentpunkte als obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Risikodifferenz beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren als Kriterium festgelegt, um dadurch eine in Studien erreichbare und zugleich akzeptable statistische Unsicherheit zu berücksichtigen.

Die Schwelle von 3 Prozentpunkten entspricht der Größenordnung, die von der ASCO als akzeptable Schwelle für die Risikodifferenz bei den Fernrezidiven genannt wird [8]. Die Schwelle bleibt damit deutlich unter der Festlegung der ASCO, weil sie sich auf die Gefahr von jeglichen Rezidiven und Neuerkrankungen und nicht nur auf Fernrezidive bezieht.

In Bezug zu dieser 3 %-Grenze für die Risikodifferenz nach 10 Jahren ist die Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,32 für das HR für die vorliegende Fragestellung aufgrund der zugrunde liegenden Annahmen nicht angemessen. Eine Herleitung einer Nichtunterlegenheitsgrenze für das entsprechende HR hängt von der Wahl eines Basisrisikos ab. Für eine Risikodifferenz von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren ergibt sich beispielsweise, ausgehend von einem Risiko von 81 % nach 10 Jahren unter der chemoendokrinen Therapie, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von ca. HR 1,18; ausgehend von einem Risiko von 86 % nach 10 Jahren unter der chemoendokrinen Therapie ergibt sich eine Nichtunterlegenheitsgrenze von ca. HR 1,24 (vergleiche Tabelle 11 und Abbildung 4 in Anhang B). Aufgrund der Variabilität der Schwelle in Abhängigkeit von den Annahmen über das Basisrisiko für die chemoendokrine Therapie ist die Anwendung einer bestimmten post hoc definierten Nichtunterlegenheitsgrenze für das HR nicht angebracht. Die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit ist daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

Liegen Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben vor, so basieren die Interpretationen der Ergebnisse auf den entsprechenden Risikodifferenzen. Liegen keine Kaplan-Meier-Schätzungen vor, so orientiert sich die Bewertung einer möglichen Nichtunterlegenheit am 95 %-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio.

5.2.2 In der TAILORx-Studie berichtete Endpunkte

Aus der TAILORx-Studie liegen Ergebnisse zu Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, fernrezidivfreiem Überleben und rezidivfreiem Überleben vor. Wie diese Endpunkte in der Studie definiert werden, ist in Tabelle 5 dargestellt. Im Folgenden werden nur noch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben dargestellt.

Tabelle 5: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte

Studie Endpunkt	Definition des Endpunktes
TAILORx	
Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
krankheitsfreies Überleben ^a	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines sekundären Tumors (außer Nichtmelanom-Hautkrebs) oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.
fernrezidivfreies Überleben ^a (im Folgenden nicht dargestellt)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes aufgrund eines Fernrezidivs, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt
rezidivfreies Überleben ^a (im Folgenden nicht dargestellt)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes aufgrund eines Rezidivs
a: Mammografien erfolgten jährlich; weitere bildgebende Verfahren wurden nur eingesetzt, sofern eine Mammografie nicht durchgeführt werden konnte. Die körperlichen Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 5 Jahre alle 3 bis 6 Monate durchgeführt, hiernach jährlich. Diese Intervalle entsprechen in der Größenordnung denen der üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms, was die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestätigt [9-11].	

5.2.3 Gesamtüberleben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25 zum Gesamtüberleben wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 6). Maßgeblich dafür ist der hohe und zwischen den Therapiearmen unterschiedliche Anteil an Protokollverletzerinnen, insbesondere durch Patientinnen mit fehlender Adhärenz gegenüber der randomisierten Therapie.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: Gesamtüberleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TAILORx	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Es liegen keine Angaben dazu vor, ob die Endpunkterheber verblindet waren. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat; RS: Recurrence Score						

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse Gesamtüberleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25

Studie	N	KM (SE)	N	KM (SE)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
		Patientinnen mit Ereignis n (%)		Patientinnen mit Ereignis n (%)		
		Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine vs. endokrine Therapie
TAILORx						
ITT	3312	93,8 (0,5) k. A.	3399	93,9 (0,5) k. A.	0,99 [0,79; 1,22]	0,89
AT	2889	k. A. k. A.	3822	k. A. k. A.	0,97 [0,78; 1,21]	0,78
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS b: Log-Rank-Test, stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS AT: As-treated-Auswertung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat-Auswertung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzungen für die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Ende der Nachbeobachtung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RS: Recurrence Score; SE: Standardfehler für KM						

In der Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 zeigt sich nach 9 Jahren für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für die Intention-to-treat-Auswertung als auch für die As-treated-Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie.

5.2.4 Krankheitsfreies Überleben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25 zum krankheitsfreies Überleben wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 8). Maßgeblich dafür ist der hohe und zwischen den Therapiearmen unterschiedliche Anteil an Protokollverletzerinnen, insbesondere durch Patientinnen mit fehlender Adhärenz gegenüber der randomisierten Therapie.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: krankheitsfreies Überleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TAILORx	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Keine Angabe dazu im Text; grundsätzlich ist eine Verblindung der Auswertung einer Mammografie möglich. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat; RS: Recurrence Score						

Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 9: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25

Studie Auswertung / Subgruppe	N	KM (SE) Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	KM (SE) Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine vs. endokrine Therapie	
TAILORx						
ITT	3312	15,7 (0,8) 400 (12,1)	3399	16,7 (0,9) 436 (12,8)	1,08 [0,94; 1,24]	0,26
AT	2889	k. A. 346 (12,0)	3822	k. A. 490 (12,8)	1,14 [0,99; 1,31]	0,064
Subgruppe TAILORx: Menopausenstatus (ITT)^c						
Prämeno	1203	k. A.	1212	k. A.	1,36 [1,06; 1,75]	0,016 ^d
Postmeno	2109	k. A.	2187	k. A.	0,99 [0,84; 1,17]	0,905 ^d
Subgruppe TAILORx: Alter [Jahre] (ITT)^e						
≤ 50	1077	k. A.	1139	k. A.	1,51 [1,17; 1,96]	0, ^c 002 ^d
51–65	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,89 [0,73; 1,09]	0, ^c 255 ^d
> 65	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,12 [0,81; 1,53]	0, ^c 485 ^d
Subgruppe TAILORx: klinisches Risiko^{f, g} (ITT)						
niedrig	2359	k. A.	2440	k. A.	1,08 [0,91; 1,29]	0,387 ^d
hoch	855	k. A.	842	k. A.	1,05 [0,82; 1,35]	0,701 ^d
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS</p> <p>b: Log-Rank-Test, stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS; p-Werte > 0,074 werden nach den Kriterien der Studie als Nachweis für Nichtunterlegenheit angesehen.</p> <p>c: Heterogenität zwischen den 2 Gruppen: Q = 4,29, p = 0,038, I² = 76,7 %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran</p> <p>d: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>e: Heterogenität zwischen den 3 Altersgruppen: Q = 10,09, p = 0,006, I² = 80,2 %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran</p> <p>f: niedriges Risiko hier in Anlehnung an die MINDACT-Studie definiert als geringes Grading und Tumorgröße bis 3 cm; mittleres Grading und Tumorgröße bis 2 cm und hohes Grading bei einer Tumorgröße bis 1 cm; alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko.</p> <p>g: Heterogenität zwischen den Risikogruppen: Q = 0,03, p = 0,856, I² = 0 %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzungen für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses bis zum Ende der Nachbeobachtung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; Postmeno: Frauen nach der Menopause; Prämeno: Frauen vor der Menopause; RS: Recurrence Score; SE: Standardfehler der Kaplan-Meier-Schätzungen</p>						

Oncotype DX RS 11 bis 25 – Vergleich zwischen endokriner und chemoendokriner Therapie

Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25 sind in Tabelle 9 dargestellt. In der Gesamtgruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 zeigt sich nach 9 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben für die Intention-to-treat-Auswertung (Hazard Ratio [HR] 1,08; 95 %-KI: [0,94; 1,24]; $p = 0,26$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie. Da der dazugehörige p-Wert ($p = 0,26$) größer ist als 0,074, ist das Studienziel nach den Kriterien der Studie erreicht. Dabei ist zu beachten, dass die ITT-Analyse aufgrund der oben beschriebenen Adhärenzprobleme die Hypothese der Nichtunterlegenheit unterstützt. In der As-treated-Auswertung (HR: 1,14; 95 %-KI: [0,99; 1,31]; $p = 0,064$) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Allerdings wurde in dieser Auswertung das Studienziel der Nichtunterlegenheit nach den Kriterien der Studie nicht gezeigt, da der p-Wert ($p = 0,064$) kleiner als 0,074 ist.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben nach 9 Jahren betragen im chemoendokrinen Therapiearm 84,3 % mit einem Standardfehler (SE) von 0,8 und im endokrinen Therapiearm 83,3 % mit einem SE von 0,9. Die Risikodifferenz ergibt 1,00 Prozentpunkte mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-1,36; 3,36]. Wird eine Risikodifferenz von 3 Prozentpunkten zugrunde gelegt (vergleiche Abschnitt 5.2.1), so kann für die gesamte Studienpopulation mit einem RS 11 bis 25 daher nicht ausgeschlossen werden, dass die wahre Differenz mehr als 3 Prozentpunkte beträgt.

Die folgenden Ergebnisse beruhen auf ITT-Analysen. Weitere As-Treated-Auswertungen lagen nicht vor. Da für alle weiteren Vergleiche die Kaplan-Meier-Schätzungen nicht dargestellt wurden, orientiert sich die Bewertung für die Nichtunterlegenheit an den 95 %-Konfidenzintervallen für das Hazard Ratio.

Für Patientinnen bis 50 Jahre zeigt sich ein Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie (HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; $p = 0,002$); ebenso für Patientinnen vor der Menopause (HR: 1,36; 95 %-KI: [1,06; 1,75]; $p = 0,016$).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Patientinnen über 50 Jahre ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapien (HR: 0,95; 95 %-KI: [0,80; 1,13]; vergleiche Abbildung 1). Der Interaktionstest zwischen den Patientinnen ≤ 50 Jahre und > 50 Jahre ist statistisch signifikant (Cochrans Q-Test: $Q = 8,65$, $p = 0,003$, $I^2 = 88,4$ %). Ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt sich für Patientinnen nach der Menopause (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,84; 1,17]). Die obere Grenze des Konfidenzintervalls in Höhe von 1,13 aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Patientinnen über 50 Jahre, bzw. von 1,17 für postmenopausale Frauen liegen in einer Größenordnung, bei der trotz vorliegender Unsicherheit von einer Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie ausgegangen werden kann. Daraus lässt sich für Patientinnen über 50 Jahre ein Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidung (mit dem Oncotype-DX) für oder gegen eine adjuvante

Chemotherapie ableiten; bei einem RS 11 bis 25 können sie erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

Für Patientinnen bis 50 Jahre mit einem RS von 11 bis 25 (und bei prämenopausalen Patientinnen) zeigt sich ein Nachteil der endokrinen Therapie im Vergleich zur chemoendokrinen Therapie. Eine Empfehlung gegen eine Chemotherapie lässt sich daher für diese Population nicht ableiten.

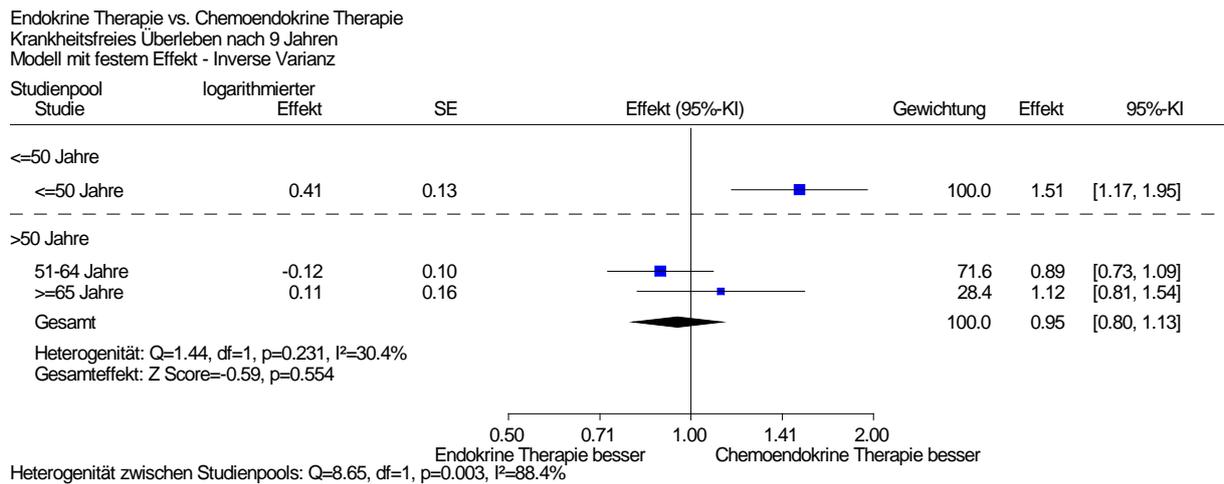


Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach Altersgruppen ≤ 50 Jahre, 51 bis 65 Jahre und > 65 Jahre; Effektmaß Hazard Ratio

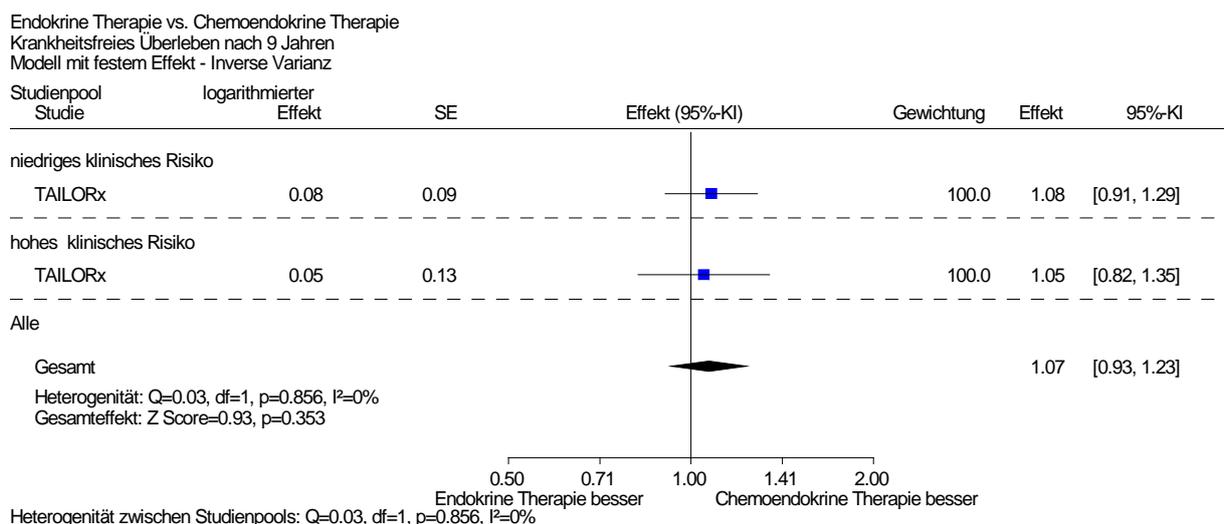


Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach klinischem Risiko; Effektmaß Hazard Ratio

Das klinische Risiko in dieser Studie wird – in Anlehnung an die Risikodefinition in der MINDACT-Studie – als niedrig betrachtet, wenn entweder das Grading gering und Tumorgröße bis 3 cm ist oder ein mittleres Grading bei einer Tumorgröße bis 2 cm vorliegt oder der Tumor bei hohem Grading bis 1 cm groß ist. Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko. Zwischen der klinischen Risikoeinteilung nach den Kriterien der Studie und der Therapie besteht für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben keine statistisch signifikante Interaktion (vergleiche Abbildung 2). Die Ergebnisse unterscheiden sich also nicht – unabhängig davon, ob das klinische Risiko der Patientinnen als hoch oder als niedrig eingeschätzt wurde. Diese fehlende Interaktion legt den Schluss nahe, dass zumindest die in dieser Studie eingesetzte klinische Risikoeinteilung keine Information für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie liefert.

Entscheidend für die Bewertung des Ergebnisses ist folgende Annahme: In der Praxis in Deutschland wird aktuell einem Großteil der Patientinnen, denen gemäß der Definition in der Studie ein klinisch hohes Risiko attestiert wird, eine Chemotherapie empfohlen (unabhängig von der Sicherheit der Empfehlung). Die Größe dieses Anteils lässt sich in der Zielpopulation schwer abschätzen. Außerdem fehlen eindeutige Leitlinienvorgaben dazu, wie Tumorgröße und Grading bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie (siehe dazu Abschnitt 8.4) zu berücksichtigen sind. Trotzdem kann unter der oben skizzierten Annahme davon ausgegangen werden, dass durch den Test Patientinnen identifiziert werden können, die von einer Chemotherapie nicht profitieren.

Insgesamt fällt bei der Betrachtung der obenstehenden Ergebnisse der TAILORx-Studie auf: Die Chemotherapie (zusätzlich zur endokrinen Therapie gegeben) erweist sich bei den jüngeren Patientinnen bis 50 Jahre beziehungsweise bei den Patientinnen vor der Menopause gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben als überlegen. Im Unterschied hierzu zeigt die zusätzliche Chemotherapie bei Patientinnen über 50 Jahre beziehungsweise bei den Patientinnen nach der Menopause keinen Vorteil. Bezüglich dieser Merkmale liegen also qualitative Interaktionen vor (vergleiche Abbildung 1 und Tabelle 9). Dies steht im Widerspruch zu der gängigen Annahme konstanter relativer Effekte einer Chemotherapie unabhängig vom Ausgangsrisiko, bei denen davon ausgegangen wird, dass die Gabe einer Chemotherapie grundsätzlich zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos führt. Allerdings ist eine Interpretation dieser Beobachtungen durch die hohen Anteile an Protokollverletzerinnen eingeschränkt.

RS 0 bis 10 – endokrine Therapie

In der nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX RS von 0 bis 10 betragen die Kaplan-Meier-Schätzungen nach 9 Jahren für das krankheitsfreie Überleben 84,0 % (SE 1,3 %) und für das Gesamtüberleben 93,7 % (SE 0,8 %). Es handelt sich um prognostische Daten; an dieser Stelle kommt die in D14-01 beschriebene Methodik für reine Prognosestudien jedoch nicht zur Anwendung, da zusätzliche Informationen aus dem randomisierten Teil der Studie vorliegen (vergleiche Abschnitt 5.3).

RS größer als 25 – chemoendokrine Therapie

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für die Überlebensraten nach 9 Jahren betragen für das krankheitsfreie Überleben in der Subgruppe der Patientinnen mit einem RS größer als 25, die zusätzlich zur endokrinen Therapie mit Chemotherapie behandelt wurden, 75,7 % (SE 2,2 %), für das Gesamtüberleben 89,3 % (SE 1,4 %). Trotz Chemotherapie sind diese Überlebensraten wesentlich geringer als in den Gruppen mit niedrigerem RS. Zum Vergleich: Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben bei einem RS zwischen 0 und 25 betragen je nach RS-Bereich und Behandlung zwischen 83,3 % und 84,3 %; für das Gesamtüberleben zwischen 93,7 % und 93,9 %. Somit ist der Biomarker in der Lage, Patientinnen mit einem eindeutig höheren Rezidivrisiko zu erkennen. Aus den Charakteristika der Studienpopulationen (siehe Tabelle 2) geht hervor, dass für 42 % dieser Patientinnen mit einem hohem Rezidivrisiko nach RS das klinische Risiko als gering eingeschätzt worden war. Wie oben beschrieben liegt keine Aufteilung der Ergebnisse nach klinischem Risiko vor. 2 Szenarien sind an dieser Stelle denkbar: Möglich ist, dass in dieser Gruppe der Patientinnen mit einem RS größer als 25 die Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko ein Rezidivrisiko haben, das dem der Patientinnen mit einem RS zwischen 11 und 25 entspricht (und die Patientinnen mit klinisch hohem Risiko ein entsprechend höheres). Oder aber es ist möglich, dass die Ereignisraten bei den Patientinnen mit klinisch niedrigem und klinisch hohem Risiko hier vergleichbar sind. Wie oben für den RS von 11 bis 25 beschrieben gibt es zwischen der klinischen Risikoeinteilung nach den Kriterien der Studie und der Therapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben keine statistisch signifikante Interaktion. Es wird hier deshalb ebenfalls davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse auch bei einem RS größer als 25 nicht in Abhängigkeit vom klinischen Risiko unterscheiden.

5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Unter der Annahme, dass das klinische Risiko in der Studie praxisnah bestimmt wurde, lässt sich aus den oben beschriebenen Studienergebnissen zunächst Folgendes ableiten: Patientinnen über 50 Jahre (oder postmenopausale Patientinnen) mit einem RS von 11 bis 25 können erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Oncotype-DX-Biomarkers für Patientinnen über 50 Jahre.

Ob auch andere Populationen auf Basis des Testergebnisses erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten, lässt sich den Daten nicht unmittelbar entnehmen, da entsprechende Auswertungen und Vergleichsgruppen nicht vorliegen. Eine entsprechende Bewertung lässt sich daher nur aufgrund mehrerer weiterer Annahmen durchführen, die im nachfolgenden Abschnitt erläutert werden.

5.3 Möglicher Einsatz des Oncotype DX auf Basis der Ergebnisse der TAILORx-Studie

Im folgenden Abschnitt wird zunächst dargestellt, für welche Patientinnen sich auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie ableiten lässt. Daraus ergibt sich dann, welche Patientinnen getestet werden sollten.

5.3.1 Patientinnen, denen auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden kann

Patientinnen über 50 Jahre oder postmenopausal

Bei einem RS von kleiner als 26 können diese Patientinnen erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

Diese Empfehlung basiert zum einen auf dem oben beschriebenen Ergebnis für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der Subgruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 (HR: 0,95; 95 %-KI: [0,80; 1,13]). Zum anderen ist es plausibel, dass beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben das Risiko für Ereignisse im RS-Bereich 0 bis 10 gegenüber dem von 11 bis 25 zumindest nicht ansteigt. Dies legen Modellierungen der Studienautoren zu Fernrezidiven in Abhängigkeit vom RS nahe (Abbildung S9 in [5]). Infolge kann man davon ausgehen, dass nicht nur die Patientinnen mit einem mittleren RS, sondern auch die mit einem niedrigen RS erwägen können auf eine Chemotherapie zu verzichten. Die Ergebnisse für Patientinnen nach der Menopause weisen in die gleiche Richtung.

Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal

Erst ab einem RS von 0 bis 10 können jüngere Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausalen Patientinnen) erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Patientinnen mit einem mittleren oder hohen RS sollte eine Chemotherapie empfohlen werden. Diese Empfehlungen basieren auf den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen und Überlegungen:

Für die Patientinnen bis 50 Jahre zeigt sich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der randomisierten Gruppe der Patientinnen mit RS 11 bis 25 ein Vorteil der chemoendokrinen Therapie (HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; $p = 0,002$). Daher kann diesen Patientinnen auf Basis des Tests kein Verzicht auf eine chemoendokrine Therapie empfohlen werden. Offen bleibt zunächst, ob dies auch für die Patientinnen dieser Altersgruppe mit einem niedrigen RS, d. h. 0 bis 10 gilt. Die von den Studienautoren dargestellten Ergebnisse erlauben keine direkte Einschätzung, da in der Gruppe von Patientinnen mit RS 0 bis 10 kein randomisierter Vergleich durchgeführt, sondern alle Patientinnen ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt wurden. Des Weiteren gibt es für diese Gruppe keine Analysen für jüngere Patientinnen und hohem klinischem Risiko.

Allerdings zeigt eine nach dem RS stratifizierte Analyse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben keinen Vorteil der chemoendokrinen Therapie in der Gruppe der Patientinnen mit RS 11 bis 15 (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,62; 1,58]), während der Vorteil der chemoendokrinen Therapie in den Patientinnen mit RS größer als 15 weiterhin zu sehen ist (Tabelle 10).

Tabelle 10: Subgruppenanalysen nach RS 11 bis 15, 16 bis 20, 21 bis 25 bei Patientinnen bis 50 Jahre (ITT)^a

Studie Subgruppe	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine vs. endokrine Therapie	
TAILORx						
RS 11–15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,99 [0,62; 1,58]	0,966 ^d
RS 16–20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,90 [1,27; 2,84]	0,002 ^d
RS 21–25	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,70 [1,03; 2,80]	0,038 ^d
a: Heterogenität zwischen den 3 Gruppen: $Q = 4,60$, $p = 0,100$, $I^2 = 56,5$ %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran b: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS. c: Log-Rank-Test, stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS. d: eigene Berechnung, asymptotisch HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Patientinnen; RS: Recurrence Score						

Ein vergleichbares Ergebnis zeigt die analoge Analyse der prämenopausalen Patientinnen. Diese Überlegungen werden unterstützt durch Analysen des Endpunktes Fernmetastasen bei Patientinnen bis 50 Jahre. In einer Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen, dem RS als ordinale Variable und der Therapie in der gesamten Studienpopulation untersucht (vergleiche Abbildung 3 in Anhang A). In dieser Analyse wurde sowohl für Tumorgröße als auch für die Histologie (Grading) adjustiert. In der Analyse zeigt sich eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Risiko für Fernmetastasen und dem RS. In der randomisierten Gruppe der Patientinnen zeigt sich über den Bereich RS 11 bis 25 ein Unterschied im Risiko zwischen den Therapiearmen, wobei der Unterschied mit niedrig werdendem RS geringer wird.

Der Verlauf des modellierten Risikos in der Gruppe mit RS 0 bis 10 führt dabei die Entwicklung des endokrinen Therapiearms in der Gruppe mit RS 11 bis 25 fort. Unter der Annahme, dass der Unterschied zwischen den Therapiearmen in der Gruppe der Patientinnen mit RS 0 bis 10 sich weiterhin verringert, könnte der Test benutzt werden, jüngere Patientinnen zu identifizieren, die nicht von einer chemoendokrinen Therapie profitieren würden. Inwieweit sich diese Gedankengänge auf den Endpunkt krankheitsfreies Überleben übertragen lassen ist unklar.

5.3.2 Für welche Patientinnen ist der Test sinnvoll?

Da es – basierend auf den Ergebnissen der TAILORx-Studie sowie basierend auf begründeten oben beschriebenen Annahmen – sowohl bei den Patientinnen über 50 Jahre als auch bei den jüngeren Patientinnen Subgruppen gibt, die erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten, sollten alle Patientinnen getestet werden. Patientinnen über 50 Jahre (oder

postmenopausale Patientinnen) würden dann bis zu einem RS von 25 die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten; Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausale Patientinnen) würden nur bis zu einem RS von 10 die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Alle Patientinnen mit einem höheren RS erhalten eine Empfehlung für eine Chemotherapie. Davon ausgenommen bleiben selbstverständlich Patientinnen, für die auf Basis klinischer Faktoren keine Unsicherheit hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie besteht. Somit kann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie festgestellt werden.

Eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie auf Basis klinischer Risikofaktoren hat sich zumindest auf Basis der in der TAILORx-Studie angewendeten Risikodefinition als nicht zielführend erwiesen, da für das krankheitsfreie Überleben keine Interaktion zwischen klinischem Risiko und Behandlungseffekt beobachtet wird. Dies schließt jedoch die grundsätzliche Eignung klinischer Risikofaktoren zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie nicht aus.

Da in der Studie TAILORx keine Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eingeschlossen wurden, lässt sich weder ein Nutzen noch eine Empfehlung zur Anwendung des Tests bei dieser Subgruppe der Zielpopulation dieser Bewertung ableiten.

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Mit der Publikation der TAILORx-Studie (Sparano 2018) wurden 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. Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie das krankheitsfreie Überleben untersucht – ein für diesen Bericht patientenrelevanter Endpunkt. Damit erfüllt erstmals eine rein prospektiv geplante RCT die Einschlusskriterien dieser Bewertung des Nutzens einer biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug in der TAILORx-Studie circa 9 Jahre (Median ca. 7,5 Jahre) und liegt damit unter der für diese Bewertung geforderten Dauer von 10 Jahren. Die Ergebnisse beruhen auf einem Datenschnitt, der nach dem Erreichen der vorgegebenen Anzahl an 835 Ereignissen des Endpunktes krankheitsfreies Überleben durchgeführt wurde. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse als geeignet betrachtet, in diese Bewertung einzufließen.

Es fällt auf und muss bei der Übertragung der Ergebnisse in die Versorgung beachtet werden, dass in der TAILORx-Studie mit anderen Bereichen des RS gearbeitet wurde als aktuell vom Anbieter eingesetzt werden [12]: Auf der Homepage von Oncotype beginnt der hohe RS bei 31 (versus 26 in der Studie) und der niedrige RS geht bis 17 (versus 10 in der Studie). Alle Aussagen zu dem Oncotype-DX-Biomarker basieren auf den in der Studie verwendeten Bereichen des RS.

6.1 Fehlende Vergleiche bei niedrigem und hohem RS

Problematisch am Design der Studie ist, dass dieses darauf basiert, dass der Nutzen einer biomarkerbasierte Strategie für 2 Subgruppen als gegeben angenommen wird – und zwar für die Gruppe mit einem niedrigen RS und die mit einem hohen RS. Basierend auf dieser Annahme erhalten die Patientinnen mit einem niedrigen RS die Empfehlung für eine rein endokrine Therapie und die mit hohem RS eine Empfehlung für eine Chemotherapie. Ein Vergleich zwischen Chemotherapie versus keine Chemotherapie wurde in diesen beiden durch den Biomarker definierten Gruppen folglich nicht untersucht. Zudem fehlt in den beiden Gruppen mit niedrigem und mit hohem RS eine stratifizierte Auswertung nach Alter / Menopausenstatus und klinischem Risiko. Durch diese Designmerkmale wird die Ableitung konkreter Empfehlungen, für welche Subgruppe eine biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie indiziert ist, erschwert. Solche Empfehlungen müssen daher auf mehreren Annahmen basieren.

6.2 Anmerkung zur klinischen Risikoeinschätzung auf Basis von Ergebnissen in TAILORx

Bei den Studiencharakteristika der Patientinnen mit einem hohen RS fällt auf, dass der Anteil an Patientinnen mit einem negativen Progesteronrezeptorstatus mit 29 % recht hoch ist. In den anderen Gruppen liegt dieser Anteil nur bis 8 %. Es bleibt zu untersuchen, inwieweit dieser Faktor eine klinische Risikoeinschätzung möglicherweise sinnvoll ergänzen könnte.

7 Fazit

Aus der TAILORx-Studie kann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie abgeleitet werden. Dies gilt für den Test Oncotype DX. Das Testergebnis kann Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen. Für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten liegen keine Daten vor.

Grundlage für diese Bewertung waren zum einen Ergebnisse aus den randomisierten Studienarmen der TAILORx-Studie im mittleren RS-Bereich und zum anderen – basierend auf diesen Ergebnissen – Annahmen zur Wirkung der Chemotherapie im niedrigen und im hohen RS-Bereich. Diese Annahmen waren erforderlich, da es für diese beiden RS-Bereiche keine vergleichenden Daten gab. Die getroffenen Aussagen gelten nicht für Patientinnen, für die bereits auf Basis klinischer Faktoren eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann.

Die Daten der Studie Laekholm 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da in dieser Studie der primär relevante Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht berichtet wurde.

8 Kommentar

8.1 Fehlende Auswertungen

Laut Studienprotokoll war in der TAILORx-Studie auch geplant, die prognostische Güte des RS und die der Risiko-Rankings aus dem webbasierten Instrument Adjuvant! Online in gemeinsamen Modellen zu betrachten, um so herauszufinden, inwieweit sich die beiden Instrumente ergänzen. Denkbar ist nämlich, dass die Einbindung des RS in ein solches Instrument die Einschätzung bezüglich des Rezidivrisikos noch weiter verbessert und infolge eine fundiertere Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden kann. Solche Modellierungen wurden in der aktuellen Publikation noch nicht vorgelegt. Möglicherweise kann das auf die Einstellung der Adjuvant!-Online-Webseite zurückgeführt werden. Da mit PREDICT [13] mittlerweile ein nachfolgendes Instrument vorgelegt wurde, könnten solche Modellierungen mit diesem Instrument durchgeführt werden.

8.2 Fehlende Erfassung unerwünschter Ereignisse in der Studie TAILORx

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie zwar erhoben, aber nur beschränkt auf bisher unbekannte Ereignisse im Rahmen der Meldepflicht an die zuständigen Behörden. Eine systematische Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte nicht. Hiermit wurde eine Chance für einen direkten Vergleich vertan, welcher Schaden durch die Chemotherapie den vermiedenen Rezidiven gegenübersteht.

8.3 Ergebnisse der Prognosestudie Laenkholm 2018

Die Studie Laenkholm 2018 wurde für die Bewertung als nicht verwertbar eingestuft. Es liegt aber eine explizite Beauftragung der Bewertung der Studie durch den G-BA vor. Daher werden die Ergebnisse im nachfolgenden Teil des Kommentars diskutiert. Dieses Vorgehen entspricht zudem demjenigen bei den ebenfalls als nicht verwertbar eingestuften Prognosestudien im Abschlussbericht D14-01.

Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht erhoben

In dieser Bewertung wurde für Prognosestudien als einzige relevante Zielgröße das krankheitsfreie Überleben festgelegt. In der Studie Laenkholm 2018 wurden ausschließlich die Endpunkte Gesamtüberleben, fernrezidivfreies Überleben und rezidivfreies Überleben untersucht. Keiner dieser Endpunkte erfasst alle patientenrelevanten Ereignisse zum Wiederauftreten einer Krebserkrankung. So wird explizit in der Publikation festgehalten, dass folgende Ereignisse (abweichend vom Endpunkt krankheitsfreies Überleben) nicht in die berichteten Endpunkte einfließen: Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs. Darüber hinaus liegen zum Endpunkt rezidivfreies Überleben – bezeichnet als „time to any recurrence“ – ausschließlich Auswertungen in Form des Hazard Ratios vor zum Vergleich der durch den Biomarkertest gebildeten Patientengruppen mit unterschiedlichen Risiken. Diese Ergebnisse lassen sich nicht in eine Größe umrechnen, die zur Bewertung des absoluten Rezidivrisiko der Patientinnen geeignet wäre, für die der Biomarker-Test ein niedriges Risiko attestiert. Dies ist aber für die Bewertung von

Ergebnissen reiner Prognosestudien notwendig (siehe nachfolgenden Abschnitt „Festgelegter Grenzwert nicht erreicht“).

Zusammenfassend lassen sich den Ergebnissen keine bewertungsrelevanten Informationen entnehmen.

Festgelegter Grenzwert nicht erreicht

Das Fernrezidivrisiko in der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko gemäß Prosigna Score nach PAM50 liegt für Patientinnen ohne befallene Lymphknoten bei 5,0 % [2,9 %; 8,0 %] und bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten bei 3,5 % [1,9 %; 6,1 %]. Dieses Ergebnis erstaunt insofern, als dass hier das Rezidivrisiko bei den Patientinnen ohne befallene Lymphknoten höher ist als bei den Patientinnen, die bis zu 3 befallene Lymphknoten aufweisen. Die Autoren sehen eine Erklärung dieses Phänomens darin, dass Patientinnen ohne betroffene Lymphknoten mit Tumorgröße ≤ 2 cm und Grading 1 nicht in die Analyse eingeschlossen wurden.

Die Ergebnisse zeigen, dass bereits beim Endpunkt Fernrezidive das Konfidenzintervall des Rezidivrisikos nicht unter dem in der Methodik der Bewertung festgelegten Grenzwert von 5 % für das 10-Jahres-Rezidivrisiko (bezogen auf krankheitsfreies Überleben) liegt. Würden auch noch – wie im Endpunkt krankheitsfreies Überleben – lokoregionale Rezidive, kontralateraler Brustkrebs, Tod durch andere Gründe als Brustkrebs und Sekundärtumore berücksichtigt, dann dürfte das Rezidivrisiko bei den untersuchten Patientinnen entsprechend noch deutlich höher liegen. Die Tabelle im Appendix der Publikation Laenkholm 2018 erlaubt eine Abschätzung der Größenordnung fehlender Ereignisse. Die konkurrierenden Risiken zum fernrezidivfreien Überleben erreichen mit 382 Ereignissen eine deutlich höhere Anzahl als die für den Endpunkt selbst (274). Stark vereinfacht, ist es plausibel, dass die Werte für krankheitsfreies Überleben die doppelte Größenordnung wie die des fernrezidivfreien Überlebens erreichen. Somit könnten die Schätzer für krankheitsfreies Überleben Werte im Bereich von 10 % annehmen. Der in der Bewertungsmethodik festgelegte Grenzwert für das 10-Jahres-Rezidivrisiko von 5 % wäre dann durch Berücksichtigung aller für das krankheitsfreie Überleben relevanten Ereignisse sowohl in der Punktschätzung als auch durch die Konfidenzintervalle deutlich überschritten.

Beibehaltung des 5 %-Grenzwertes für das 10-Jahres-Rezidivrisiko

Die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt A10 im Abschlussbericht D14-01 [1]) umfasst eine Methodik zur Bewertung von Prognosestudien, die Patientinnen beobachten, die durch einen biomarkerbasierten Test identifiziert wurden und ausschließlich eine endokrine Therapie erhalten. Dafür wurde ein Grenzwert von 5 % für deren 10-Jahres-Rezidivrisiko (bezogen auf krankheitsfreies Überleben) festgelegt. Dieser Festlegung liegen 2 Annahmen zugrunde. Bei Erreichen / Unterschreiten dieser Grenze ist allenfalls ein Effekt einer Chemotherapie in der Größenordnung von 1 Prozentpunkt zu erwarten, und ab diesem Punkt dürfte die Chemotherapie aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht mehr zu rechtfertigen sein. In der vorliegenden TAILORx-Studie ist bei den durch den Biomarker identifizierten

Patientinnen (RS 11 bis 25) ein Chemotherapieeffekt von nur circa 1 Prozentpunkt Risikoreduktion bei krankheitsfreiem Überleben zu beobachten. Allerdings beträgt in diesem Fall das Risiko der Patientinnen ohne Chemotherapie knapp 17 %. Dies verwundert vor dem Hintergrund der oben skizzierten Annahme, dass ein solch kleiner Chemotherapieeffekt erst unter einem Risiko von 5% zu erwarten ist. Diese Diskrepanz zwischen dem auffällig geringen relativen Chemotherapieeffekt in der Studie TAILORx und der Grundlage der Herleitung der angewandten 5 %-Grenze wird nachfolgend diskutiert.

Die der Grenzwertentwicklung zugrunde liegende Annahme eines relativen Chemotherapieeffektes von 20 % ist angelehnt an die Publikation Peto et al. 2012 [14]. Die Autoren kommen auf Basis von Daten von 100 000 Patientinnen zu dem Schluss, dass aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen können. Allein auf Basis einer einzigen Studie ist es nicht zu rechtfertigen, davon auszugehen, dass auch für andere Studien mit weiteren biomarkerbasierten Tests gilt, dass die von dem Test identifizierten Frauen auch bei einem deutlich höheren Rezidivrisiko als 5 % nur mit einem marginalen Chemotherapieeffekt rechnen können. Denkbar wäre beispielsweise, dass der geringe Therapieeffekt bei den Patientinnen mit mittlerem Oncotype-DX-Score nicht eine verallgemeinerbare Eigenschaft der Chemotherapie ist, sondern auf spezifische prädiktive Eigenschaften des angewandten Tests zurückgeht oder auch auf die spezifische Situation in der TAILORx-Studie (z. B. Adhärenz). Daher ist es sinnvoll, auch weiterhin als Grenzwert zur Abschätzung eines (in Prognosestudien nicht gemessenen) möglichen Chemotherapieeffektes den Wert von 5 % zu wählen.

8.4 Leitlinienvorgaben zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie

In den aktuellen Leitlinien gibt es – wie nachfolgend beschrieben – keine klaren und auch keine einheitlichen Empfehlungen zum Einsatz von Chemotherapie in der in diesem Bericht zu betrachtenden Population (mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten).

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom gibt es in der S3-Leitlinie [11] bei hohem Rezidivrisiko eine Indikation für eine Chemotherapie. Dieses wird unter anderem definiert als hohes Ki-67, Grading 3, junges Erkrankungsalter und Lymphknotenbefall. Die Tumorgroße fließt nicht ein.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfiehlt bei ihren subtypspezifischen Strategien zur Systemtherapie für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und „niedrigem Risiko“ eine endokrine Therapie ohne Chemotherapie und für die Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und „hohem Risiko“ eine Chemotherapie und anschließend eine endokrine Therapie – ohne jedoch weiter auf das niedrige oder hohe Risiko einzugehen [10].

Die Leitlinie der DGHO empfiehlt für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine Genexpressionsanalyse, wenn mindestens 1 Risikofaktor

für eine Chemotherapie spricht. Zu Risikofaktoren, die für eine Chemotherapie sprechen gehören in dieser Leitlinie Grading 3, 4 oder mehr befallene Lymphknoten und eine ausgedehnte Gefäßinfiltration [15].

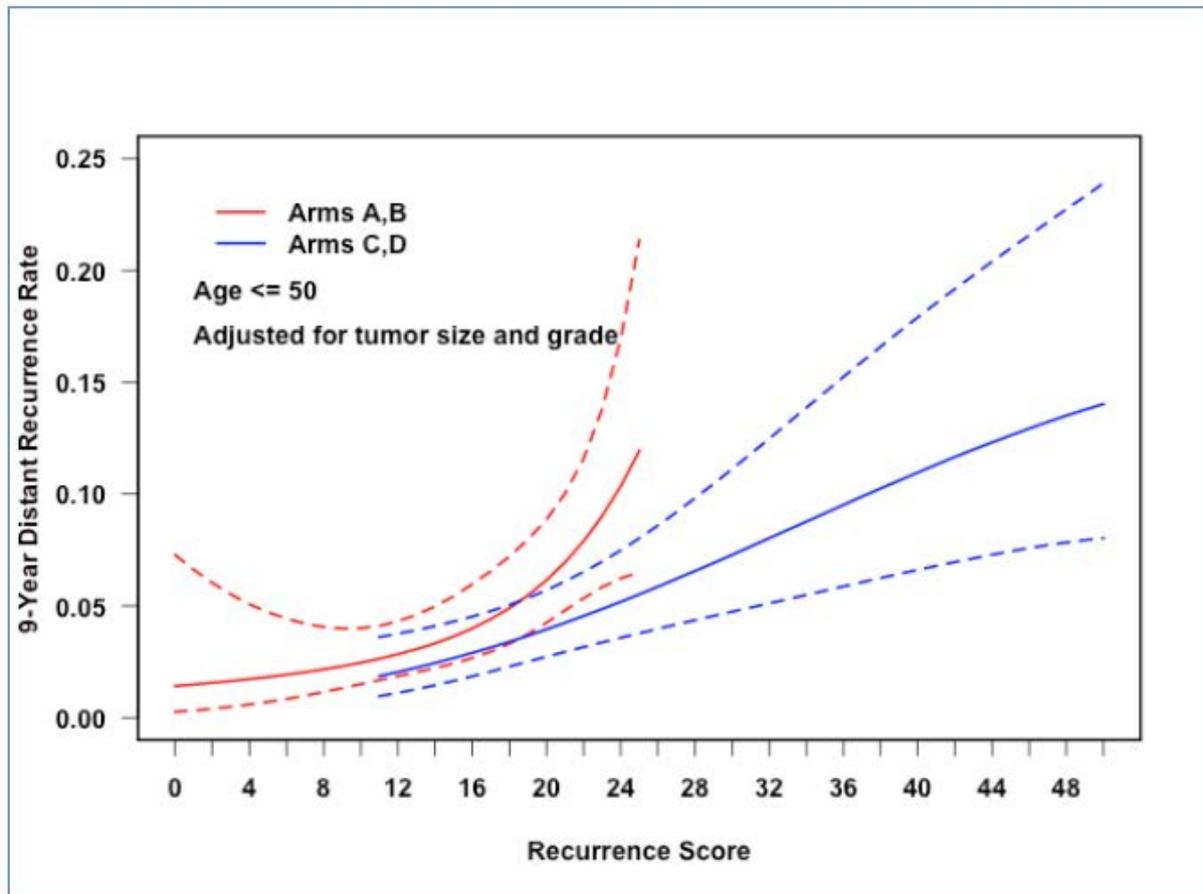
Die oben beschriebenen Empfehlungen verdeutlichen die Unsicherheit darüber, ob die Einteilung des klinischen Risikos in der TAILORx-Studie dem entspricht, wie in Deutschland das klinische Risiko zur Entscheidung über eine Chemotherapie bewertet wird.

9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag D14-01 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 457). URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 111-121.
3. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(8): 735-740.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Supplementary appendix to: "Prospective trial of adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer" (*N Engl J Med* 2018; 379(2): 111-121) [online]. 2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1804710/suppl_file/nejmoa1804710_appendix.pdf.
6. Moller S, Jensen MB, Ejlersen B, Bjerre KD, Larsen M, Hansen HB et al. The clinical database and the treatment guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG): its 30-years experience and future promise. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 506-524.
7. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 2127-2132.
8. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1134-1150.
9. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(7): 961-965.

10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Brustkrebs Nachsorge [online]. 10.03.2018 [Zugriff: 26.07.2018]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch%20mit%20Literatur/2018D%2017_Brustkrebs%20Nachsorge_mit%20Literatur.pdf.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.0 [online]. 12.2017 [Zugriff: 26.07.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf.
12. Genomic Health. Oncotype DX Breast Recurrence Score: interpreting the results [online]. [Zugriff: 24.07.2018]. URL: <https://www.oncotypeiq.com/en-US/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/interpreting-the-results>.
13. Public Health England, Cambridge University. PREDICT tool: version 2.0 [online]. [Zugriff: 26.07.2018]. URL: http://www.predict.nhs.uk/predict_v2.0.html.
14. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379(9814): 432-444.
15. Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2018 [Zugriff: 27.07.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>.

Anhang A – Sonstige Abbildungen



Studienarm A: RS 0 bis 10 – endokrine Therapie; Studienarm B: RS 11 bis 25 – endokrine Therapie;
Studienarm C: RS 11 bis 25 – chemoendokrine Therapie; Studienarm D: RS größer als 25 – chemoendokrine Therapie

Abbildung 3: Fernmetastasen nach 9 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score (RS); für Patientinnen bis 50 Jahre in allen Studienarmen; Modellierung mit einer Regressionsanalyse basierend auf Splines mit 2 Freiheitsgraden, adjustiert für Tumorgröße (≤ 2 cm vs. > 2 cm) und Histologie (Abbildung entnommen aus [5])

Anhang B – Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze

Die Studienautoren interpretieren die Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben für die gesamte Studienpopulation mit einem RS 11 bis 25 als Nachweis der Nichtunterlegenheit. Die Autoren gehen dabei von einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,32 für das HR aus. Die Herleitung dieser Grenze beruht auf der Annahme, dass sich das krankheitsfreie Überleben zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie nach 5 Jahren um 3 Prozentpunkte unterscheidet, basierend auf Raten von 87 % unter endokriner Therapie und von 90 % unter chemoendokriner Therapie. Eine weitere Annahme ist die konstante Ausfallrate (Hazards) in den Therapiearmen in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Aus dieser Annahme folgt, dass die dazugehörige Überlebenswahrscheinlichkeiten S_0 exponentialverteilt sind, genauer

$$S_0(t) = \exp(-\lambda \times t).$$

Dabei bezeichnet λ die Ereignisrate der Exponentialverteilung und t den Zeitraum der Nachbeobachtung.

Mit den obigen Angaben ergeben sich für die Therapiearme folgende Terme:

- $S_0^C = \exp(-\lambda_C \times 5) = 0,90$ für den chemoendokrinen Therapiearm; und
- $S_0^E = \exp(-\lambda_E \times 5) = 0,87$ für den endokrinen Therapiearm.

Nach Umformung via $\lambda = \frac{\log(S_0(t))}{-t}$ ergeben sich für die Ereignisraten $\lambda_C = 0,021$ und $\lambda_E = 0,028$. Das entsprechende Hazard Ratio ist im Fall exponentialverteilter Überlebenswahrscheinlichkeiten und dem Cox-Proportional-Hazards-Modell der Quotient der Ereignisraten, also $HR = \frac{\lambda_E}{\lambda_C} = \frac{0,028}{0,021} = 1,32$.

Das $HR = 1,32$ als Nichtunterlegenheitsgrenze ist bedingt auf die Ereignisraten in den Therapiearmen nach 5 Jahren und entspricht einer Differenz von 3 Prozentpunkten. Zu einem Zeitpunkt t ergibt sich unter diesen Voraussetzungen die Differenz in Prozentpunkten aus der Gleichung

$$100 \times (S_0^C(t) - S_0^E(t)).$$

Nach 9 Jahren ergibt dies einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarten von ca. 4,9 Prozentpunkten und nach 10 Jahren einen Unterschied von 5,3 Prozentpunkten (vergleiche Abbildung 5).

Die im Bericht beispielhaft genannten Nichtunterlegenheitsgrenzen ergeben sich analog zu Tabelle 11.

Tabelle 11: Beispielhafte Nichtunterlegenheitsgrenzen für eine Differenz von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren

Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 10 Jahren (vorgegeben)		Ereignisraten		Hazard Ratio
$S_0^C(10)$	$S_0^E(10)$	λ_C	λ_E	$HR = \lambda_E / \lambda_C$
0,81	0,78	0,021	0,025	1,18
0,86	0,83	0,015	0,019	1,24

Abbildung 4 zeigt weitere mögliche Nichtunterlegenheitsgrenzen in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben unter chemoendokriner Therapie.

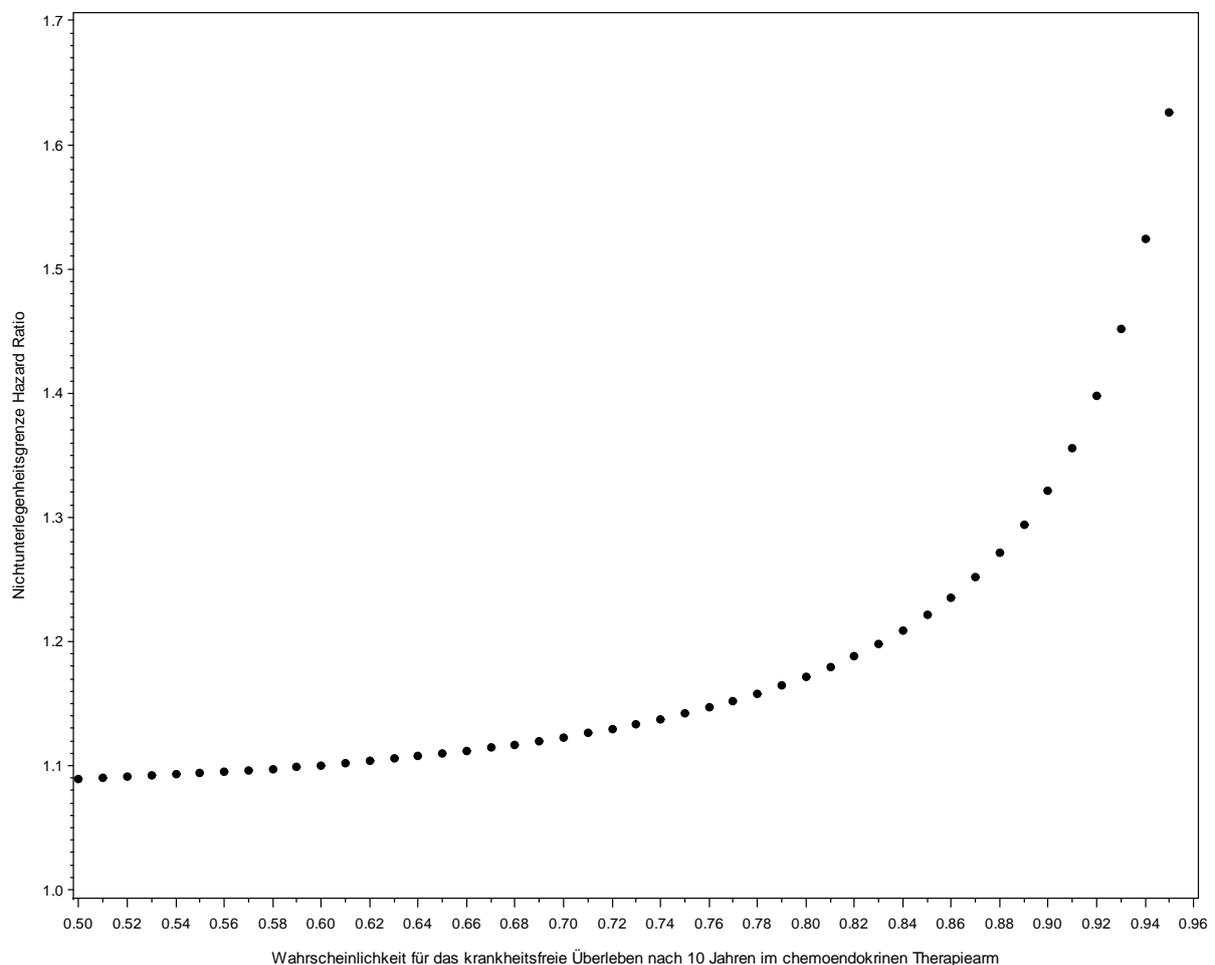


Abbildung 4: Nichtunterlegenheitsgrenzen für das Hazard Ratio in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren unter chemoendokriner Therapie

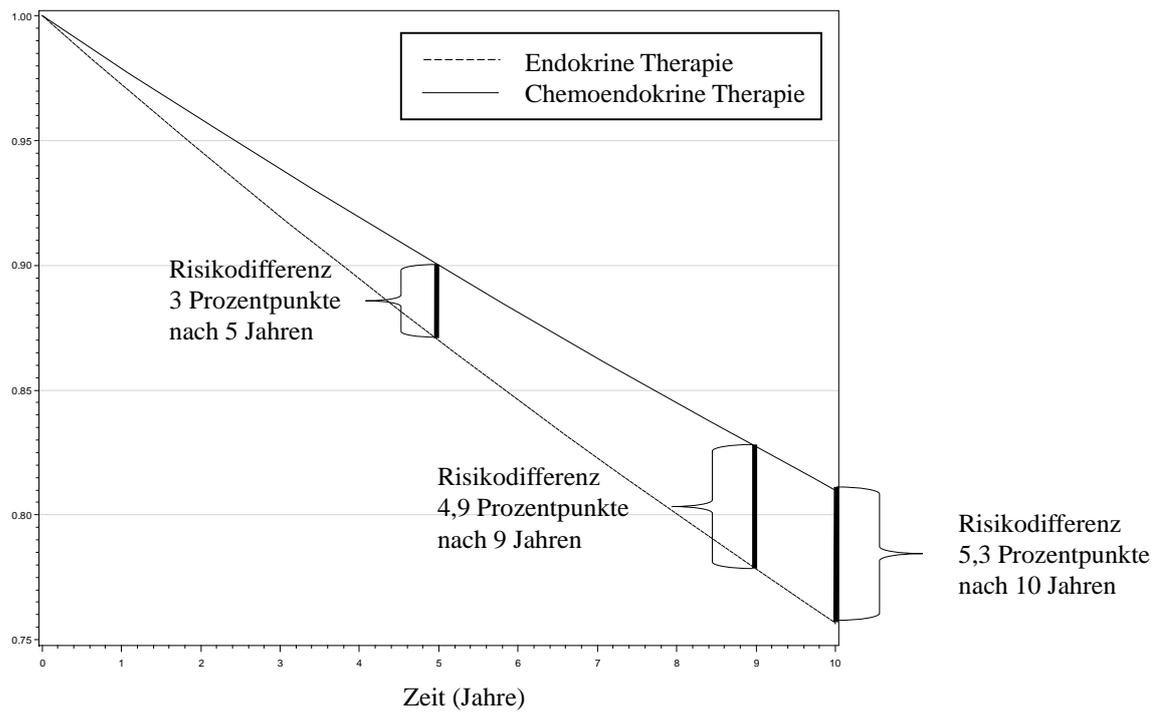


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Risikodifferenzen nach 5, 9 und 10 Jahren basierend auf der Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze der Studienautoren

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Recherche, Darstellung und Bewertung der Evidenz zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom 11. Juli 2019

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2019 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 20. Juni 2019 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu den Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom durchführen.

Berlin, den 11. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann



Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Recherche, Darstellung und Bewertung der Evidenz zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Mit Schreiben vom 5. Juli 2011 und 2. Oktober 2013 wurde durch den GKV-Spitzenverband die Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom nach § 135 Absatz 1 SGB V beantragt.

In seiner Sitzung am 20. Juni 2019 hat das Plenum beschlossen, dass der biomarkerbasierte Test unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Recurrence Score® für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse für die ambulante Versorgung erforderlich ist.

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

Auftragsgegenstand und -umfang

Das IQWiG wird gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes beauftragt. Eine Auswertung im Sinne einer Nutzenbewertung soll in diesem Fall nicht erfolgen.

Hierbei sollen insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Population: Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.
- Biomarker: uPa/PAI-1 (Femtele®), Oncotype DX®, Endopredict®/Endopredict clin®, Mammaprint®, Breast Cancer Index®, Prosigna®, IHC4 Test®.
- Zielgrößen: rezidivfreies und krankheitsfreies Überleben sowie Gesamtüberleben über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren.
- Studien: Die Darstellung des aktuellen Wissensstandes soll Prognosestudien in Form prospektiver Kohortenstudien sowie randomisiert-kontrollierte Studien umfassen. Dabei sollen auch retrospektive Auswertungen entsprechender Studien berücksichtigt werden.

Der Auftrag beinhaltet insbesondere eine Darstellung der Ergebnisse und der relevanten Studiencharakteristika wie Interventionen/Biomarker, Patientinnenpopulationen, Zielgrößen und methodische Charakteristika. Eine Eingrenzung auf Studien z. B. im Hinblick auf bestimmte festgesetzte Grenzwerte für das Rezidivrisiko oder im Hinblick auf den Anteil ausgewerteter Tumorproben soll nicht vorgenommen werden.

Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

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

Unterlagen zu Auftrag

- Auswertung der Stellungnahmen des zweiten Stellungnahmeverfahrens

Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

31. Januar 2020

erfolgen.

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 21. September 2017 (BAnz AT 10.01.2018 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird im Abschnitt A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) nach Nummer 12 folgende Nummer 13 angefügt:

„13. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Beschluss gültig bis 31. Dezember 2023“

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

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	3
2.3	Nutzenbewertung.....	4
	2.3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts	4
	2.3.2 Schlussfolgerungen	5
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	7
4.	Bürokratiekostenermittlung	7
5.	Verfahrensablauf	7
6.	Fazit	9
Anlage I	Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01	11
Anlage II	Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01	13

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz (Abs.) 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenträger 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. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere, weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel (Kap.) § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, die Beschlussfassung mit der Maßgabe aussetzen, dass innerhalb einer vom G-BA hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Die Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 02. Oktober 2013 durch den GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) beantragt¹.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin (GER). [Zugriff: 05.04.2017] https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2629/2013-12-19_135-137c-SN_Antragsannahme-BiomarkerTests-Mamma-Karzinom_Antrag.pdf

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 reduzieren².

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 u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading (Maß der Entdifferenzierung der Tumorzellen) 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-negativ³) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren problematisch und es fehlt an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Um die Sicherheit der Therapieempfehlung zur adjuvanten Therapie zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker mit dem Ziel identifiziert, um 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 resezierten Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als Formalin fixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

Im Antrag des GKV-Spitzenverbandes¹ wurden die folgenden Biomarkerbasierten Test beschrieben: uPa/PAI-1 (Femelle®), Oncotype DX ®, 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). Durch das IQWiG wurde mit Datum vom 28.03.2017 mitgeteilt, dass die beiden Teste Mammostrat ® und MapQuandt Dx ® nach Auskunft der Herstellerfirmen nicht mehr angeboten bzw. hergestellt würden.

2 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.

3 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

2.3 Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests berücksichtigt als eine Grundlage den IQWiG-Abschlussbericht (D14-01, Version 1.0 vom 27.10.2016)⁴.

2.3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts

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“ (Seite iv) unternommen.

Insgesamt wurden drei RCTs und fünf Prognosestudien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert und berücksichtigt. Es wurden durch das IQWiG jedoch nur die Daten von zwei RCTs der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, da sowohl in einem RCT („prospektiv-retrospektives“⁵ RCT von Paik 2006⁶) 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 beträgt (S. 12 f.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet. Studien zum Vergleich zweier biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien wurden nicht identifiziert.

In der prospektiv-retrospektiven randomisierten kontrollierten Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Art des Chemotherapieregimes untersucht, also die Frage, ob mit Hilfe des Biomarker-Ergebnisses eine Auswahl eines von zwei Chemotherapieregimen möglich ist, im Hinblick auf den Nutzen für die Patientinnen⁷. Die Interaktion des hierzu dichotomisierten EndoPredict-Ergebnisses (EP score < 5 vs. ≥ 5) mit der Art des Chemotherapieregimes (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit und ohne Paclitaxel) war bei den Endpunkten fernrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen ließ sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer EndoPredict-basierten Entscheidung zur Auswahl einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ableiten (S. 15 f.; Detailergebnisse zum Gesamtüberleben und zum fernrezidivfreien Überleben auf den S. 79 bzw. 84).

In der prospektiv-randomisierten Studie MINDACT wurde untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen der klinisch-pathologischen Bewertung („C“-*clinical*, Einbezug von Informationen zu Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und -größe sowie Zahl der befallenen Lymphknoten) und der Bewertung mit dem Biomarker MammaPrint („G“- *genomic*) auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. ob Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Stimmt die Ergebnisse der klinisch-pathologischen und der Biomarker-Bewertung überein, erhielten die Patientinnen entsprechend der Empfehlungen entweder eine Chemotherapie oder nicht.

Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen C-low/G-high (biomarkerbasierte Empfehlung zur Chemotherapie, keine Empfehlung aufgrund der klinisch-pathologischen Bewertung) oder C-high/G-low (biomarkerbasierte Empfehlung, keine Chemotherapie durchzuführen bei sich

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

5 Diese Art der Studie nutzt die im Rahmen eines (prospektiven) RCT gesammelten Tumorproben zu einer nachträglichen (retrospektiven) Auswertung, die somit unter Wahrung der Randomisierung prüfen kann, ob eine Interaktion zwischen Studienarm und Marker-Ergebnissen vorliegt.

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

7 Die Nutzung eines Biomarkers zum Vergleich zweier Chemotherapieregime kann als Erweiterung der formulierten Fragestellung des IQWiG-Berichtes, der primär die Frage der Chemotherapie oder des Verzichts auf Chemotherapie betrifft, verstanden werden.

aufgrund klinisch-pathologischer Befunde ergebender Empfehlung einer Chemotherapie) wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeordnet. Untersucht wurden das fernrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Bisher liegen Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren vor. Der Vergleich der Ergebnisse der Patientinnen jeweils mit oder ohne Chemotherapie in der C-low/G-high-Gruppe zeigen keinen Hinweis auf einen erheblichen Unterschied in Bezug auf die Zielgrößen. In der C-high/G-low-Gruppe, zeigen sich numerisch ungünstigere Ergebnisse in Bezug auf alle Zielgrößen, für Patientinnen bei denen aufgrund des Biomarker-Ergebnisses auf die Chemotherapie verzichtet wurde (s. jeweils S. 80, 82, 84).

Im IQWiG-Abschlussbericht erfolgt auch ein Vergleich zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten (S. 86 f.). Es wird zusammenfassend geschlussfolgert, dass übereinstimmend die vorliegende Evidenz zum Thema als unzureichend betrachtet wird (S. 86). Zudem erfolgt eine Auseinandersetzung mit publizierten Leitlinien-Empfehlungen (S. 87).

Es wurden 5 laufende Studien (darunter auch die weiterlaufende MINDACT-Studie) identifiziert (TAILORx, RxPONDER, ADAPT, PlanB) von denen Beiträge zur Nutzenbewertung zukünftig erwartet werden (S. 53 f.). In Bezug auf die TAILORx-Studien sowie die PlanB-Studie werden Ergebnispublikationen zeitnah erwartet, die jedoch aufgrund der jeweils kurzen Nachbeobachtungszeit der Patientinnen in diesen Studien zu diesem Zeitpunkt durch das IQWiG noch nicht als relevant betrachtet werden (S. 17 f.). Es wird auch auf die Einschätzung verwiesen, dass die vorliegenden 5-Jahres-Ergebnisse der MINDACT-Studie zumindest nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuten (S. iv, S. 19), aufgrund bereits nach 5 Jahren ungünstiger Ergebnisse. Zudem wäre eine Erfassung der unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie von großer Bedeutung, um in der Gegenüberstellung zum möglichen gehäuften Auftreten von Rezidiven hier besser abwägend bewerten zu können (S. 91). In Bezug auf die PlanB-Studie wird darauf verwiesen, dass hier keine über eine 5-jährige Nachbeobachtung hinausgehenden Ergebnisse erwartet werden können (S. 96). In Bezug auf die TAILORx-Studie besteht auf der Grundlage der publizierten 5-Jahres Ergebnisse der gemäß des eingesetzten Biomarkers (Oncotype DX) klassifizierten Niedrig-Risiko Teilgruppe der Patientinnen die Erwartung, dass (sofern durch die 10-Jahres-Ergebnissen bestätigt) diese die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllen könnte (S. 96).

Im Ergebnis der Nutzenbewertung wird, auch unter kritischer Reflexion (S. 87 ff.), durch das IQWiG das Fazit gezogen, dass für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom derzeit kein Anhaltspunkt vorliegt (S. iv, S. 20, S. 1).

2.3.2 Schlussfolgerungen

Die Frage des Nutzens oder eines möglichen Schadens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ist aufgrund der verfügbaren Daten durch den Gemeinsamen Bundesausschuss noch nicht abschließend beurteilbar. Diese Einschätzung ist darauf zurückzuführen, dass abschließende Ergebnisse von Studien mit einer hinreichend langen Nachbeobachtung derzeit nicht vorliegen oder der Anteil an auswertbaren Patientinnendaten aus bereits durchgeführten Studien als zu gering angesehen wird. Dies ist in Bezug auf einzelne Studien im IQWiG-Abschlussbericht jeweils dargelegt (vgl. Abschnitt 2.3.1).

Die auch durch das IQWiG der Bewertung zugrunde gelegte Notwendigkeit von 10-Jahresergebnissen ergibt sich aus der Erkenntnis, dass es bei dieser Form des Mamma-Karzinoms bei relativ guten Überlebenschancen zu einer relevanten Rate an Spätmetastasierung kommen kann. Um eine sichere Aussage treffen zu können, dass die Patientinnen von der Biomarker-unterstützten Wahl der Therapieentscheidung profitieren, ist eine 10-jährige Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Dies ist nachvollziehbar, auch vor dem Hintergrund vorliegender überzeugender Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie auf die ggf. verzichtet werden soll, über unterschiedliche Rezidivrisikogruppen hinweg, die auf 10-jährigen und längeren Beobachtungszeiträumen basiert².

Ein hinreichend hoher Anteil an auswertbaren Ergebnissen von Patientinnen in retrospektiven Analysen, wie in den vorliegenden Prognosestudien, aber ebenso in sogenannten „prospektiv-retrospektiven“ Analysen auf der Grundlage von Tumorproben aus RCTs, die bereits zur adjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurden, ist ebenfalls eine wichtige Voraussetzung für die Bewertung⁸.

DKG
Auf der Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Studien kann das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bejaht werden.

Zugleich wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten lassen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung dann voraussichtlich erlauben werden.

GKV-SV	DKG
Dies kann, jedenfalls für die TAILORx-Studie ⁹ , bejaht werden	Dies kann insbesondere für die TAILORx-Studie ⁹ bejaht werden.

In der Gruppe der Patientinnen die mit Hilfe des eingesetzten Biomarkers (Oncotype DX) einem sehr geringen erwarteten Rezidivrisiko zugeordnet worden waren (*Recurrence-Score* < 11) wurde ein fern- und loko-regionales rezidivfreies Überleben von 98,7% (95%-Konfidenzintervall 97,9%-99,2%) nach 5 Jahren beobachtet. Wenn das Auftreten von Rezidiven auch bei 10-jähriger Nachbeobachtung weiterhin sehr begrenzt bleibt, kann dies einen Nutzen für die betroffenen Patientinnen bedeuten, insofern ein sehr geringes Rezidivrisiko¹⁰ eine Chemotherapie entbehrlich macht, insbesondere, wenn man die unerwünschten Wirkungen dieser Therapie berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der genannten überzeugenden Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie² ist, sowohl eine methodisch ebenfalls sehr sichere Erkenntnis zum Nutzen der Biomarker erforderlich, wenn auf dieser Basis keine Chemotherapie durchgeführt werden soll – als auch Ergebnisse auf dieser Grundlage, die allenfalls eine geringe Abweichung im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit von den Ergebnissen zulässt, die bei Durchführung der Chemotherapie zu erwarten sind.

8 Sowohl die Notwendigkeit von 10-Jahres-Ergebnissen, als auch die Notwendigkeit hinreichend vollständig auswertbarer Tumorproben waren auch Gegenstand der Anhörung zum Vorbericht des IQWiG (vgl. IQWiG-Abschlussbericht Abschnitt A 4.4 S. 96 ff.)

9 Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014

10 Vgl. auch die Ausführung hierzu in Abschnitt A 4.3.3 des IQWiG-Abschlussberichts, S. 96

GKV-SV	DKG
Neben der oben genannten TAILORx-Studie, gilt für weitere laufende Studien, dass deren jeweiliger Beitrag zur Nutzenbewertung gegenwärtig noch nicht sicher beurteilen lässt (vgl. Abschnitt 2.3.1).	Neben der oben genannten TAILORx-Studie existieren weitere laufende Studien, die einen möglichen Beitrag zur Nutzenbewertung erwarten lassen (vgl. Abschnitt 2.3.1).

Kurzbeschreibungen und eine Übersicht über die aktuell laufenden Studien möglicher Relevanz sind in der Anlage 1 und 2 dargestellt.

Zusammenfassend ist der Nutzen der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom noch nicht hinreichend belegt. Es ist zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien und damit auch ohne eine Richtlinie zur Erprobung, Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben. Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse aus.

3. Würdigung der Stellungnahmen

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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 § 137c Abs. 1 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 § 137c Abs. 1 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
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 § 137c 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 § 137c SGB V
19.12.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kapitel § 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 § 137c SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 137c Abs. 1 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 § 137c Abs. 1 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>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
16.12.2016	AG	Aufnahme der Beratungen
27.04.2017	UA MB	Auftragsgemäße Abnahme (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) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	Auswertung der Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	<i>Anhörung</i>
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	<ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der vorbereitenden Beratungen • Beschluss der Beschlussunterlagen (Beschlussentwurf, Tragende Gründe, ZD)
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mamma-karzinom noch nicht hinreichend belegt. Es ist zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben. Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse bis zum 31. Dezember 2023 aus.

Stand: 08.03.2018

Die Beschlussfassung wird nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO mit

GKV-SV/PatV	DKG/KBV
Qualitätsanforderungen gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V	Maßnahmen zur Qualitätssicherung

verbunden.

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlage I Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

In der TAILORx-Studie wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Nach Angaben des Herstellers kann 2017 mit der Publikation der Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der Studie gerechnet werden. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten der endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden im Jahr 2014 publiziert.

In der RxPONDER-Studie wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen. Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

In der ADAPT-Studie ist geplant, etwa 5000 Patientinnen einzuschließen. In einer Substudie mit Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom erhalten diejenigen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden zwischen 2 Chemotherapieregimen randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten weiterhin eine endokrine Therapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score von 12 bis 25 werden in Abhängigkeit des Ansprechens auf die endokrine Induktionstherapie (gemessen anhand des KI-67) weiterhin endokrin behandelt (gutes Ansprechen) oder zwischen den beiden Chemotherapieregimen randomisiert (schlechtes Ansprechen). Die Studie begann im April 2012. Erste Ergebnisse (5-Jahresdaten) sind daher nicht vor 2018 zu erwarten.

In der PlanB-Studie werden unter anderem Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten keine Empfehlung für eine Chemotherapie und werden endokrin behandelt und nachbeobachtet. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.

In der OPTIMA-Studie werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert-kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden. Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.

In der MINDACT-Studie wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei

Stand: 08.03.2018

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.

Anlage II Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

Abschlussbericht D14-01: Übersicht zu laufenden Studien
Biomarker bei Mammakarzinom 30.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	1
2	Übersicht der laufenden Studien.....	2
3	Aussagen zu laufenden Studien im Bericht D14-01.....	4
4	Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017).....	9
A1	Literatur	11

1 Hintergrund

Die AG Biomarker des G-BA hat das IQWiG 18.11.2016 gebeten, die laufenden Studien, die bei der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom identifiziert wurden, ausführlicher darzustellen. Anhand vorhandener Literatur, wie z. B. Studienprotokollen sollte dargestellt werden, welche Fragestellung jeweils untersucht wurde, sowie der Zeitraum, innerhalb dessen mit der Publikation relevanter Ergebnisse zu rechnen ist.

Dazu wurden alle entsprechenden Aussagen aus dem Abschlussbericht D14-01 übersichtlich dargestellt und wo notwendig durch einzelne Angaben ergänzt.

Erstellung des Dokumentes: Daniel Fleer, Fülöp Scheibler, IQWiG

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
2 Übersicht der laufenden Studien		

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
ADAPT / Oncotype DX	hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2012	bisher keine Daten zur Fragestellung
	mittel	RCT: CT vs. keine CT (schlechtes Ansprechen auf Induktionstherapie) Prognose: keine CT (gutes Ansprechen auf Induktionstherapie)		
	niedrig	Prognose: keine CT		
ICORG12-01 SWOG S1007 / Oncotype DX	mittel / niedrig*	RCT: CT vs. keine CT*	2012 [1]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
MINDACT / MammaPrint	klinisch/genomisch diskordant	RCT: CT vs. keine CT	2006 [2]*	5-Jahres-Daten (2016)
	klinisch hoch und genomisch niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Daten (2016)
NNBC3-Europe / uPA/PAI-1	hoch*	RCT: CT 1 vs. CT 2*	2002 [3,4]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig*	Prognose: keine CT*		
OPTIMA / Diverse Tests	mittel (klinisch!)	RCT: CT vs. CT/keine CT in Abhängigkeit von Biomarkerergebnis	2012	erste Ergebnisse 2021
PlanB / Oncotype DX	mittel/hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2009 [5]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- 2 -

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
---	--------------------------------	------------

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
	niedrig	Prognose: keine CT		3-Jahres-Prognosedaten (2016)
RxPONDER / Oncotype DX	niedrig/mittel	RCT: CT vs. keine CT	2011	erste Ergebnisse 2022
TAILORx / Oncotype DX	mittel	RCT: CT vs. keine CT	2006 [6]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Prognosedaten (2014)
Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer / MammaPrint	klinisch / genomisch konkordant niedrig*	Prognose: keine CT* (alle anderen Patienten: CT)	2009 [7]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

CT: Chemotherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; *Angabe ergänzt, Stand 30.03.2017

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- 3 -

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
<p>Studie MINDACT</p>		
<p>Methodik <u>RCT</u>: 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 Verzichtes auf eine Chemotherapie randomisiert. <u>Prognosestudie</u>: 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.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie</u>: 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.</p>		
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</p>		<p>- 5 -</p>

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
<p>Studie OPTIMA</p>		
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der OPTIMA-Studie [12], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden.</p>		
<p>Ergebnisse Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.</p>		
<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</p>		<p>- 6 -</p>

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
<p>Studie PlanB</p>		
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der PlanB-Studie [5], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapiergime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. <u>Prognosestudie</u>: Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten eine alleinige Hormontherapie und keine Empfehlung für eine Chemotherapie.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: keine Daten zur Fragestellung publiziert <u>Prognosestudie</u>: Bei den aus der Studie PlanB berichteten Daten zur Fragestellung handelt es sich um ausschließlich prognostische Auswertungen der nur endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12. Bisher liegt eine Publikation aber nur zu den 3-Jahresdaten vor, die keine Abschätzung über den interessierenden 10-Jahreszeitraum erlauben [13].</p>		
<p>Studie RxPONDER</p>		
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der RxPONDER-Studie [2] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag [2] ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.</p>		
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)		- 7 -

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
<p>Studie TAILORx</p>		
<p>Methodik In der TAILORx-Studie [6] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. <u>RCT</u>: Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). <u>Prognosestudie</u>: Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: Publikation der 5-Jahres-Ergebnisse aus randomisiertem Teil der Studie im Jahr 2017 (Angaben des Herstellers) <u>Prognosestudie</u>: Aus der TAILORx-Studie wurden bisher (im Jahr 2014) ausschließlich Ergebnisse zur endokrin behandelten, nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert [14], also rein prognostische Daten. Diese sind wegen der kurze Nachbeobachtungszeit (5-Jahres-Daten) für diesen Bericht ohne Relevanz. Die 5-Jahres-Rezidivrate der nur endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.</p>		
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)		- 8 -

4 Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017)

Studie ICORG12-01 SWOG S1007
Methodik Patientinnen mit 1-3 befallene Lymphknoten und Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs <u>RCT</u> : nur Patientinnen mit Oncotype DX Recurrence Score ≤ 25 , randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Ein genaues Startdatum der Studie findet sich im Register eintrag nicht. Die Studie wurde im April 2012 genehmigt. Die geschätzte Dauer der Studie beträgt 19 Jahre.

Studie NNBC3-Europe
Methodik Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, Stratifizierung nach HER2/neu-Status, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>RCT</u> : Patientinnen mit hoher uPA/PAI-Risikoklassifikation randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie <u>Prognose</u> : Patientinnen mit niedriger uPA/PAI-Risikoklassifikation ohne Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Jan 2002, geschätztes Studienende: Feb 2019

Studie Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer
Methodik Patienten und Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>Prognose</u> : PatientINNen mit klinisch und genomisch (MammaPrint) niedriger Risikoklassifikation ohne Chemotherapie (alle anderen mit Chemotherapie)
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Okt. 2009, Studienende: Sep. 2021

A1 Literatur

1. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
2. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
3. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052>.
4. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. BMC Cancer 2011; 11: 140.
5. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425>.
6. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
7. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E>.
8. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
9. Women's Health Study Group. Studien: ADAPT [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1557&CID=4>.
10. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14: 261.
11. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.
12. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.

13. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2341-2349.

14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
eine <u>Richtlinie</u>	<u>Maßnahmen</u>

zur Qualitätssicherung bei der

Anwendung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ die

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
Richtlinie	Maßnahmen

zur Qualitätssicherung bei der Anwendung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 Verfahrensordnung (VerfO) beschlossen:	gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 Verfahrensordnung (VerfO) beschlossen:
I. Richtlinie	I. Maßnahmen

zur Qualitätssicherung bei der Anwendung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

§ 1 Grundlage und Ziel

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt diese

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
Richtlinie nach § 136 Absatz 1 Nr. 2 SGB V	Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 VerfO

in Verbindung mit der Aussetzung seines Bewertungsverfahrens „Biomarkerbasierter Test zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“.

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
(2) Die Richtlinie	(2) Dieser Beschluss

regelt insbesondere prozessuale Voraussetzungen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests. Biomarkerbasierte Tests können bestimmten Patientinnen für ihre Entscheidung über die Durchführung oder Nichtdurchführung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie beim primären Mammakarzinom eine weitere Information geben.

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
Ziel dieser Richtlinie	Ziel dieses Beschlusses

ist es, diese Patientinnen bei der Entscheidung zu unterstützen, ob sie zur Unterstützung der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Durchführung oder Nichtdurchführung der Chemotherapie im Vorfeld einen biomarkerbasierten Test anwenden wollen.

§ 2 Gegenstand und Adressaten der Richtlinie

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
(1) Diese Richtlinie	(1) Dieser Beschluss

gilt bei der Anwendung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung über die Durchführung oder Nicht-Durchführung einer adjuvanten systemischen Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem, Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.

GKV-SV/ PatV/ KBV	DKG
Keine Regelung	(2) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

GKV-SV/ PatV/	DKG/KBV
(2) Diese Richtlinie gilt sektorenübergreifend. Sie verpflichtet a) die nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser, b) die zur vertragsärztlichen Versorgung zugelassenen Ärzte und zugelassenen medizinischen Versorgungszentren sowie ermächtigte Ärzte und ermächtigte ärztlich geleitete Einrichtungen c) sowie sonstige nach dem SGB V zur Versorgung der Versicherten berechnete Leistungserbringer und deren Gemeinschaften, die biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung über eine adjuvante	3) Dieser Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen für die Erbringung der in Absatz 1 genannten Methode in Krankenhäusern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen.

Chemotherapie für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom verwenden wollen.	
---	--

§ 3 Prozessuale Voraussetzungen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests

Ein biomarkerbasierter Test nach § 2 Absatz 1 Satz 1 darf nur angewandt werden, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

1. Der Patientin muss rechtzeitig vor der Aufklärung über die Anwendung des biomarkerbasierten Tests die Entscheidungshilfe nach Anlage 1 zur Kenntnis ausgehändigt werden.

2. Die Aufklärung muss unter Einbeziehung dieser Entscheidungshilfe durch

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder	a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder

b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatz-Weiterbildung Medikamentöse Tumorthherapie erfolgt sein.	c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin mit dem Nachweis der Zusatz-Weiterbildung Medikamentöse Tumorthherapie erfolgt sein.

§ 4 Gültigkeitsdauer

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
Keine Regelung	Dieser Beschluss ist gültig bis 31.12.2023.

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.	II. Der Beschluss tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den **Beschlussdatum**

Stand: 08.03.2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
eine <u>Richtlinie</u>	<u>Maßnahmen</u>

zur Qualitätssicherung: Bei der Anwendung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Grundsätzliche Zielstellung dieser Richtlinie	2
2.1	Grundsätzliche Zielstellung dieser Maßnahmen	2
2.2	Erläuterung zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung	3
2.2.1	Gegenstand und Adressat der Richtlinie.....	3
2.2.1	Gegenstand und Adressat der Maßnahmen	3
2.2.2	Prozessuale Voraussetzungen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests	4
2.2.3	Gültigkeitsdauer.....	5
3.	Bürokratiekostenermittlung	7
4.	Verfahrensablauf	7
5.	Fazit	7

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat auf Antrag des GKV-Spitzenverbandes vom 02.10.2013 in seiner Sitzung am 19.12.2013 die Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 und § 137c des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) beschlossen. Das Beratungsverfahren wurde gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) eingeleitet und der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) mit der Durchführung beauftragt.

Der G-BA kann gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der VerfO bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom G-BA hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Die Aussetzung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität und Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verbunden werden.

GKV-SV/ PatV
Die Richtlinien zur Qualitätssicherung nach § 136 Abs. 1 SGB V sind nach der Bestimmung in § 136 Abs. 2 SGB V sektorenübergreifend zu erlassen, es sei denn, die Qualität der Leistungserbringung kann nur durch sektorbezogene Regelungen angemessen gesichert werden.

2. Eckpunkte der Entscheidung

GKV-SV/ PatV	DKG/ KBV
2.1 Grundsätzliche Zielstellung dieser Richtlinie	2.1 Grundsätzliche Zielstellung dieser Maßnahmen

Der G-BA führt für biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom eine Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V sowie gemäß § 135 Abs. 1 SGB V durch. Im Rahmen des Bewertungsverfahrens stellte er fest, dass der Nutzen der Methoden noch nicht hinreichend belegt ist. Der G-BA setzt am TT.MM.JJJJ in Erwartung von Ergebnissen aus mehreren derzeit laufenden Studien die Beschlussfassung für die biomarkerbasierten Tests zu Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bis zum 31. Dezember 2023 aus. Konkrete Ausführungen zu den laufenden Studien sind in den Tragenden Gründen zu diesem Aussetzungsbeschluss erfolgt (www.g-ba.de).

Mit der Aussetzung der Beschlussfassung sollen gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 VerfO Anforderungen an die Strukturqualität und Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V verbunden werden. Dies erfolgt durch den vorliegenden Beschluss.

GKV-SV/PatV	DKG/KBV
Diese Anforderungen sind in einer Richtlinie (RL) geregelt und für alle Einrichtungen, die die biomarkerbasierten	Diese Anforderungen sind in diesem Beschluss geregelt und dienen der Gewährleistung einer

Tests zur Entscheidung über eine adjuvanten Chemotherapie für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom verwenden wollen, verbindlich.	qualitätsgesicherten Versorgung bei einem Einsatz eines biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung über eine adjuvanten Chemotherapie für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom.
---	--

Die Notwendigkeit einer Entscheidungshilfe, als Unterstützung für die ärztliche Aufklärung, wird im Folgenden begründet.

2.2 Erläuterung zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung

GKV-SV/PatV	DKG/KBV
2.2.1 Gegenstand und Adressat der Richtlinie	2.2.1 Gegenstand und Adressat der Maßnahmen
Die Richtlinie gilt für	Diese qualitätssichernden Maßnahmen gelten für den Einsatz eines biomarkerbasierten Tests bei

Patientinnen mit primärem, hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, bei denen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie in Frage kommt und unter Zugrundelegung der Ergebnisse der verfügbaren Standarddiagnostik, Unsicherheiten bleiben, ob sie diese Therapieoption in Anspruch nehmen wollen.

Zumeist ist bei Methoden, deren Nutzen nicht hinreichend belegt ist im Vergleich zu Methoden, deren Nutzen hinreichend belegt ist, von einem besonderen Qualitätssicherungsbedarf auszugehen. Daher werden Bestimmungen zur Sicherung der Struktur- und Prozessqualität getroffen.

GKV-SV/ PatV	DKG/KBV
Die sektorenübergreifende Gültigkeit der Richtlinie ergibt sich generell aus der entsprechenden Bestimmung in § 136 Absatz 2. Sollte unbeschadet der generellen Regelung im SGB V eine Leistungserbringung aufgrund anderer Vorschriften des SGB V, auch ambulant möglich sein, gelten diese Vorgaben auch für diese Leistungen. Eine ambulante Leistungserbringung ist insbesondere im Rahmen einer Versorgung nach § 140a SGB V sowie einer ambulant spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) möglich. Biomarkerbasierte Tests bei der Behandlung von Brustkrebs sind nach der ASV-Richtlinie möglich und explizit Teil des Leistungsumfanges ¹ .	Es handelt sich bei diesem Beschluss um Maßnahmen zur Qualitätssicherung, die in Folge der Aussetzung des Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V in Verbindung mit dem 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 VerfO für die Leistungserbringung im Krankenhaus beschlossen werden. Ob und in welcher Form diese Maßnahmen auch in anderen Bereichen Geltung erlangen sollen, ist dortigen Regelungen vorbehalten.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Webauftritt [online]. Berlin (GER). Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V - ASV-RL in der Fassung vom 21. März 2013, zuletzt geändert am 20. Juli 2017, Anlage 1.1 a) onkologische Erkrankungen – Tumorgruppe 2: gynäkologische Tumoren; Behandlungsumfang, S. 19 f. [Zugriff: 22.01.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1451/ASV-RL_2017-07-20_iK-2017-10-11.pdf

Bislang konnte der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung über die Durchführung oder Nicht-Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen mit primärem, hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, noch nicht als hinreichend belegt angesehen werden. Daher besteht ein besonderer Qualitätssicherungsbedarf. Entsprechend werden qualitätssichernde Maßnahmen beschlossen, die bei Anwendung eines biomarkerbasierten Tests der informierten Entscheidung der Patientinnen dienen. Dies soll zum Schutz der Patientinnen sein:

GKV/ PatV/ KBV	DKG
Diese qualitätssichernde Maßnahme ist im Vorfeld der Behandlung aller Patientinnen notwendig, die den Einschlusskriterien der Richtlinie (KBV: dieses Beschlusses) entsprechen. So soll der Patientin auch vor Einschluss in eine klinische Studie im ärztlichen Aufklärungsgespräch unter Zuhilfenahme der Entscheidungshilfe dessen Inhalt erläutert werden. Die Aufklärung innerhalb der klinischen Studie bleibt davon unberührt.	Ziel des § 2 Absatzes 2 ist es sicherzustellen, dass die medizinische Forschung durch diesen Beschluss nicht behindert wird, weil Inhalte der QS-Maßnahmen mit den Inhalten und Vorgaben einer klinischen Studie möglicherweise kollidieren könnten. Im Rahmen von klinischen Studien kann von den Vorgaben dieses Beschlusses abgewichen werden. Diese Vorgabe ist in gleicher Weise bereits in zahlreichen früheren aussetzungsbegleitenden QS-Maßnahmen enthalten.

2.2.2 Prozessuale Voraussetzungen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests

Generell dienen Entscheidungshilfen dazu, Patientinnen bei der Wahl von therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen zu unterstützen, indem sie zu einer besseren Abwägung, sowohl zum Nutzen und Schaden der objektiv zu erwartenden Ergebnisse als auch bei der Bewertung und Gewichtung dieser Ergebnisse, beitragen.

Diese Entscheidungshilfe soll die Patientin befähigen, gemeinsam mit der Ärztin oder dem Arzt nach Aufklärung eine Entscheidung für oder gegen die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests zu fällen. Der Einsatz eines biomarkerbasierten Tests soll in der Folge die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie unterstützen. Derzeit ist der Nutzen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests noch nicht hinreichend belegt. Dies führt zu höherer Unsicherheit, als wenn ein hinreichender Nutzenbeleg vorläge.

In der Entscheidungshilfe wird die Bedeutung des Rezidivrisikos für die persönliche Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie verständlich erklärt.

GKV-SV	PatV/DKG/KBV
Es wird dargelegt, dass verschiedene Tests angeboten werden, die insbesondere auch unterschiedliche Eigenschaften des Tumors analysieren können.	Die Diversität der Biomarker-Tests wird anhand der unterschiedlichen analysierten Biomarker und Herstellereinschätzungen des niedrigen Risikos beispielhaft erläutert.

Diese Informationen sollen die Frauen dabei unterstützen, die Möglichkeiten und Grenzen von Biomarker-Tests realistischer einzuschätzen.

Die Aushändigung der Entscheidungshilfe hat dabei so rechtzeitig zu geschehen, dass die Patientin ihre Entscheidung über die Durchführung des Tests wohlüberlegt treffen kann.

Da bei der Anwendung von Biomarkertests bereits peri-operative Vorkehrungen notwendig sein können, ist es erforderlich, dass die Entscheidungshilfe so frühzeitig ausgehändigt wird, dass peri-operative oder andere vorbereitenden Aktivitäten, die der Anwendung des Biomarkertests dienen, erfolgen können.

GKV-SV/ PatV	DKG/KBV
<p>Die Präzisierung der fachärztlichen Qualifikationsanforderungen ist erforderlich, da für die Aufklärung der Patientin über die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests im Rahmen der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie onkologisches Fachwissen erforderlich ist.</p>	<p>Die Präzisierung der fachärztlichen Qualifikationsanforderungen ist erforderlich, da für die Aufklärung der Patientin über die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests im Rahmen der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie gynäkologisches oder onkologisches Fachwissen erforderlich ist.</p>
<p>Da die Anwendung der Methode besonders im Rahmen der ASV erfolgen kann, erfolgt eine Orientierung an den in der ASV-Richtlinie getroffenen ärztlichen Qualifikationsanforderungen². Diese sollen, auch wenn die Methode außerhalb der ASV angewandt wird, nicht unterschritten werden, insofern dafür kein fachlicher Grund erkennbar ist und eine mögliche Unterschreitung der Qualitätsanforderungen demnach ausgeschlossen werden muss. Da es sich bei der Entscheidung zur Chemotherapie um eine medikamentöse Therapie im Kernbereich der Brustkrebsbehandlung handelt, sind die personellen Anforderungen zur Teamleitung bzw. zum Kernteam einschlägig, jedoch ohne Bezug auf eine fachärztliche Qualifikation zur Strahlentherapie.</p>	

2.2.3 Gültigkeitsdauer

GKV/ PatV	DKG/ KBV
<p>Die Gültigkeitsdauer der Richtlinie ist nicht beschränkt. Die Erwartung des Vorliegens zur Nutzenbewertung geeigneter Erkenntnisse aus Studien kann zwar erfahrungsgemäß durch die Befristung des Aussetzungsbeschlusses in den Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V und § 135 Abs. 1 SGB V in einem bestimmten Zeitraum entsprechend der Gültigkeitsdauer der Aussetzungsbeschlüsse erwartet werden.</p>	<p>Die Gültigkeitsdauer dieses Beschlusses entspricht der Gültigkeit des Beschlusses zur Aussetzung der Bewertung der Methode. In dieser Fristsetzung sind Zeiträume zur Publikation von Ergebnissen von Studien, die die Aussetzung begründen sowie die vom G-BA benötigten Zeiträume zur Beratung und Beschlussfassung berücksichtigt.</p>

² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V - ASV-RL in der Fassung vom 21. März 2013, zuletzt geändert am 20. Juli 2017, Anlage 1.1 a) onkologische Erkrankungen – Tumorgruppe 2: gynäkologische Tumoren; 3.1 Personelle Anforderungen, Seite 22. [Zugriff: 22.01.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1451/ASV-RL_2017-07-20_iK-2017-10-11.pdf

<p>Die Erfahrung hat allerdings gezeigt, dass es hier zu Verzögerungen kommen kann. Insbesondere ist dies von der Durchführung der die Aussetzung begründenden Studien abhängig, die durch den G-BA nicht beeinflusst werden kann. Kommt es hier z. B. zu begrenzten Verzögerungen um einige Monate, so ist u. U. ein befristeter Beschluss nicht länger gültig. Für die Richtlinienbeschlüsse nach den § 135 Abs. 1 SGB V und § 137c SGB V ist dies von geringer Bedeutung, da deren Außerkrafttreten keine unmittelbaren Folgen hat. Für die hier vorliegende Richtlinie zur Qualitätssicherung es jedoch unmittelbar relevant, da nach Ablauf der Befristung die Bestimmungen durch die Adressaten der Richtlinie nicht mehr eingehalten werden müssten – obwohl die Sachlage in Bezug auf die Begründung der Bestimmungen sich noch nicht geändert hat.</p> <p>Hinzu kommt, dass auch nach vorliegenden neuen Erkenntnissen, nach Wiederaufnahme der Beratungen und nach einem Richtlinienbeschluss, insbesondere wenn dieser eine Bestätigung der Methode in der Beratung nach §137c SGB V oder eine Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung nach §135 Absatz 1 SGB V oder beides zum Gegenstand hat, die Weitergeltung der Bestimmungen sachgerecht sein kann. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn trotz ausreichender Erkenntnisse, die eine Anerkennung des Nutzens erlauben, erhebliche Unsicherheiten bei der Anwendung der Methoden oder bei der Entscheidung zu deren Anwendung bestehen bleiben. Zwar können Änderungen der Richtlinie, die einen erweiterten Erkenntnisstand berücksichtigen, dann ggf. angezeigt sein. Das Fehlen einer Befristung steht jedoch einer Änderung und Anpassung – oder auch einem Außerkraftsetzen der Richtlinie (z. B. auch weil die Leistung nicht bestätigt oder nicht eingeführt werden sollte) – nicht im Wege. Solche Änderungen kann der G-BA jederzeit, wenn dies durch die Änderungen von einschlägigen Sachverhalten angezeigt ist, beschließen. Er ist ohnehin gemäß der allgemeinen Bestimmung in 1. Kapitel § 7 Absatz 4 der Verfahrensordnung angehalten, solche Überprüfungen vorzunehmen.</p>	<p>Sollten sich im Verlauf Verzögerungen ergeben, beispielsweise, weil sich die erwarteten Publikationen der Studien verzögern, kann der G-BA diese Befristung jederzeit verlängern.</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht der bisher gelebten und bewährten Praxis.</p>
---	--

3. Bürokratiekostenermittlung

§ 3 Nr. 1 sieht vor, dass der Patientin rechtzeitig vor der Aufklärung über die Anwendung des biomarkerbasierten Tests die Entscheidungshilfe nach Anlage 1 zur Kenntnis ausgehändigt werden muss. Die Patientenaufklärung als solche zählt nicht zu den Informationspflichten im Sinne des Standardkosten-Modells. Allerdings entsteht Leistungserbringern Aufwand durch die Beschaffung und Bevorratung der Entscheidungshilfe. Dieser Aufwand entspricht jedoch in erster Linie einem aus inhaltlichen Vorgaben resultierenden Erfüllungsaufwand, welcher an dieser Stelle vom G-BA nicht zu quantifizieren ist.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
08.03.2018	UA-MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
	UA-MB	Anhörung
	UA-MB	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen, abschließende Beratungen der Beschlussentwürfe u. der Tragenden Gründe sowie der ZD
	Plenum	Beschlussfassung

5. Fazit

GKV-SV/PatV	DGK/KBV
Der G-BA beschließt in Verbindung mit der Aussetzung des Methodenbewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V sowie gemäß § 135 Absatz 1 SGB V für Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom verbindliche Regeln der Qualitätssicherung (gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V).	Der G-BA beschließt in Verbindung mit der Aussetzung des Methodenbewertungsverfahrens gemäß § 137c SGB V sowie gemäß § 135 Absatz 1 SGB V für Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom verbindliche Maßnahmen der Qualitätssicherung. Entsprechend der Beschlussfassung gemäß § 137c SGB V sowie gemäß § 135 Absatz 1 SGB V ist der vorliegende Beschluss gültig bis zum 31. Dezember 2023.

Berlin, den Beschlussdatum

Stand: 08.03.2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Früher Brustkrebs:
Was kann ich von
Biomarker-Tests erwarten?
- Information für Patientinnen**

Liebe Leserin,

wenn Brustkrebs in einem frühen Stadium entdeckt wird, kann der Tumor häufig durch eine Operation vollständig entfernt werden. Es ist aber trotzdem möglich, dass der Krebs zurückkehrt. Wie hoch das Risiko für solch einen Rückfall ist, ist wichtig für die weitere Behandlung – vor allem für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Deshalb wird das Rückfallrisiko bei jeder Frau nach einer Operation routinemäßig bestimmt.

Diese Broschüre richtet sich an Frauen mit frühem Brustkrebs, die vor der Frage stehen, ob sie als zusätzliche Untersuchung einen Biomarker-Test machen wollen. Auch Biomarker-Tests ermitteln ein Rückfallrisiko. Ob sie dies besser können als die üblichen Untersuchungen, ist allerdings unklar.

Die Broschüre besteht aus zwei Teilen.

Der erste Teil beschreibt,

- warum das Rückfallrisiko für die weitere Behandlung wichtig ist,
- wie es routinemäßig ermittelt wird und
- welche Vor- und Nachteile eine Chemotherapie hat.

Der zweite Teil erklärt,

- wie Biomarker-Tests das Rückfallrisiko ermitteln,
- wie die Hersteller der Tests daraus eine Behandlungsempfehlung ableiten und
- wie Biomarker-Tests zu bewerten sind.

Diese Informationen sollen Sie dabei unterstützen, die Möglichkeiten und Grenzen von Biomarker-Tests realistisch einzuschätzen.

Anfang Kasten 1

Früher Brustkrebs: Von „frühem Brustkrebs“ spricht man, wenn sich der Krebs auf einen begrenzten Bereich der Brust beschränkt und keine Metastasen gebildet hat. Es können allerdings einige Lymphknoten der Achselhöhle betroffen sein.

Ende Kasten 1

Was ist ein Rückfall (Rezidiv)?

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.

Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?

Ärztinnen und Ärzte beurteilen nach der Operation das Rückfallrisiko der Frau. Dafür werten sie verschiedene **klinische Kriterien** aus:

- **Hormonempfindlichkeit:** Hatte der Tumor Andockstellen für Hormone wie Östrogen und Progesteron (hormonrezeptor-positiver Brustkrebs)?
- **Differenzierungsgrad:** Wie stark haben sich die Tumorzellen verändert?
- **Lymphknotenbefall:** Waren Lymphknoten betroffen? Wenn ja, wie viele?
- **Tumorgröße:** Wie groß war der Tumor?
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Wie schnell haben sich die Tumorzellen vermehrt (Ki67-Wert)?
- **Wachstumsfaktor:** Hatte der Tumor Andockstellen für den Wachstumsfaktor HER2/neu?
- **Alter:** Wie alt ist die Frau? Hatte sie bereits ihre letzte Regelblutung?

-

Viele dieser klinischen Kriterien werden anhand einer Gewebeprobe des Tumors bestimmt, die nach der Operation vorliegt.

Spezielle Tabellen unterstützen Ärztinnen und Ärzte bei der Abschätzung des Rückfallrisikos. Sie können so ableiten, ob eine Frau ein „niedriges“, „mittleres“ oder „hohes“ Rückfallrisiko hat.

Was bedeutet ein niedriges oder hohes Rückfallrisiko?

Ein niedriges oder hohes Rückfallrisiko bedeutet für die weitere Behandlung:

- **Niedriges Rückfallrisiko:** Das ermittelte Rückfallrisiko ist so niedrig, dass die Ärztin oder der Arzt von einer Chemotherapie abrät. Eine Chemotherapie macht es zwar etwas weniger wahrscheinlich, dass der Krebs wiederkehrt. Aus ärztlicher Sicht überwiegen aber die Nebenwirkungen der Chemotherapie. Einige Fachleute sprechen von einem „niedrigen Rückfallrisiko“, wenn innerhalb von 10 Jahren weniger als 5 von 100 Frauen erneut an Krebs erkranken. Andere ziehen die Grenze bei 10 von 100 Frauen.
- **Hohes Rückfallrisiko:** Das ermittelte Rückfallrisiko ist so hoch, dass die Ärztin oder der Arzt eine Chemotherapie empfiehlt. Bei einem hohen Rückfallrisiko verringert eine Chemotherapie die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall deutlich. Aus ärztlicher Sicht überwiegen die Vorteile der Chemotherapie. Viele Ärztinnen und Ärzte empfehlen eine Chemotherapie, wenn innerhalb von 10 Jahren mehr als 15 von 100 Frauen erneut an Krebs erkranken. Andere ziehen die Grenze bei 20 von 100 Frauen.

Nicht nur das Rückfallrisiko, auch andere Faktoren beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Dies können zum Beispiel weitere Erkrankungen der Frau, ihre Lebenssituation oder ihre persönlichen Vorstellungen sein.

In einem Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt lassen sich die unterschiedlichen Aspekte abwägen. Jede Frau kann für sich entscheiden, wie sehr sie in die Entscheidung eingebunden werden möchte und ob die ärztliche Empfehlung für sie passt oder nicht.

Anfang Kasten 2

Wichtig ist: Das Rückfallrisiko sagt aus, wie wahrscheinlich es ist, dass eine Frau erneut an Krebs erkrankt. Ob der Krebs bei einer ganz bestimmten Frau wiederkehrt, lässt sich nicht vorhersagen.

Ende Kasten 2

Was bedeutet ein mittleres Rückfallrisiko?

Einige Frauen haben weder ein niedriges, noch ein hohes Rückfallrisiko. Wenn das Rückfallrisiko zwischen diesen beiden Bereichen liegt, spricht man von einem „mittleren Rückfallrisiko“.

Das Rückfallrisiko einer Frau liegt häufiger im mittleren Bereich, wenn drei Kriterien zutreffen:

- Der Tumor hatte Andockstellen für Hormone wie Östrogen und Progesteron (hormonrezeptor-positiv).
- Der Tumor hatte keine Andockstellen für den Wachstumsfaktor HER2/neu (HER2/neu-negativer Brustkrebs).
- Es waren höchstens drei Lymphknoten befallen.

Bei diesen Patientinnen fällt eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie häufig schwerer. Dafür gibt es zwei Gründe:

- **Das Rückfallrisiko zu bestimmen, ist schwieriger:** Verschiedene der auf Seite 2 beschriebenen klinischen Kriterien weisen in unterschiedliche Richtungen. Es sind zum Beispiel keine Lymphknoten befallen, die Tumorzellen haben sich aber stark verändert. Dies erfordert eine besonders sorgfältige Abwägung und Wertung der einzelnen klinischen Kriterien.
- **Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ist schwieriger:** Haben die Belastungen und möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie mehr Gewicht? Oder die Chance, das Rückfallrisiko zu verringern? Bei einem mittleren Rückfallrisiko fällt es oft besonders schwer, die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie abzuwägen.

Was kann ich von einer Chemotherapie erwarten?

Eine Chemotherapie verringert das Rückfallrisiko. Was das für eine Frau bedeutet, hängt davon ab, wie hoch ihr Rückfallrisiko ist. Im Folgenden drei konkrete Beispiele:

Beginn Risikografik

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.

Ende Risikografik

Welche Nachteile hat eine Chemotherapie?

Eine Chemotherapie kann psychisch belastend sein und beeinträchtigt die Lebensqualität einer Frau. Darüber hinaus geht sie mit verschiedenen Nebenwirkungen einher.

Die Nebenwirkungen einer Chemotherapie hängen davon ab, welche Wirkstoffe eingesetzt werden und wie viele Behandlungszyklen sie umfasst. Sie lassen sich grob in drei Gruppen einteilen:

- **Nebenwirkungen, die häufig auftreten, aber nicht lebensbedrohlich sind:** Sehr viele Frauen haben für eine Chemotherapie typische Nebenwirkungen. Ihnen ist zum Beispiel übel, ihre Haare fallen aus oder sie sind erschöpft. Diese Nebenwirkungen können unterschiedlich lang anhalten.
- **Nebenwirkungen, die lebensbedrohlich sein können:** Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 10 von 100 Frauen innerhalb eines Jahres aufgrund der Chemotherapie ins Krankenhaus oder in die Notaufnahme müssen. Ein häufiger Grund hierfür ist, dass eine Chemotherapie das Immunsystem so stark schwächt, dass der Körper selbst normalerweise harmlose Infektionen nicht mehr ausreichend abwehren kann. Wenn typische Nebenwirkungen besonders stark ausgeprägt sind, können sie ebenfalls lebensbedrohlich sein, zum Beispiel extreme Übelkeit und Erbrechen.
- **Nebenwirkungen und Spätfolgen, die nach der Chemotherapie das Leben beeinträchtigen können:** Wie häufig solche Nebenwirkungen auftreten, ist kaum erforscht. Schwere Komplikationen nach der Therapie sind zwar selten, wiegen aber besonders schwer. Zu ihnen zählen zum Beispiel Nervenschäden. Sie können dazu führen, dass das Gefühl beispielsweise in den Fingern für lange Zeit verloren geht. Auch Herzschäden sind möglich. Es wird geschätzt, dass etwa 3 von 100 Frauen davon betroffen sind. Eine Chemotherapie erhöht zudem das Risiko, dass Jahre später Blutkrebs (Leukämie) auftritt. Daran erkranken aber weniger als 1 von 100 Frauen.

Wichtig für Frauen mit Kinderwunsch: Eine Chemotherapie kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen. Sie kann dazu führen, dass die Regelblutung ausbleibt oder die Wechseljahre vorzeitig einsetzen. Wenn sich eine Frau noch Kinder wünscht, ist es daher sinnvoll, sich vor einer Chemotherapie beraten zu lassen.

Anfang Kasten 3

((Foto einfügen))

Abwägen von Vor- und Nachteilen einer Chemotherapie

Die entscheidende Frage ist: „Hat eine Chemotherapie für mich mehr Vor- oder mehr Nachteile?“ Die Antwort auf diese Frage kann von Frau zu Frau unterschiedlich ausfallen – und auch von Arzt zu Arzt. Die Antwort hängt vor allem von der Höhe des Rückfallrisikos ab. Je höher das Rückfallrisiko ist, desto größer ist der mögliche Nutzen einer Chemotherapie. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto schwerer wiegen die möglichen Nachteile einer Chemotherapie.

Darüber hinaus spielen verschiedene persönliche Aspekte eine Rolle, beispielsweise wie sehr die Sorge um einen Rückfall eine Frau belastet oder wie sie die Nebenwirkungen einer Chemotherapie für sich persönlich einschätzt. Die aktuelle Lebenssituation kann die Abwägung ebenfalls beeinflussen. Hier gibt es kein richtig oder falsch.

Die Abwägung ist oft schwer, doch keine Frau muss sie allein bewältigen. Ärztinnen und Ärzte sind verpflichtet, jeder Frau die Unterstützung zu geben, die sie benötigt. Es kann auch hilfreich sein, bei einer anderen Ärztin oder einem anderen Arzt eine zweite Meinung einzuholen.

Ende Kasten 3

Wie wird das Rückfallrisiko zusätzlich mit Biomarker-Tests bestimmt?

Formulierungsvorschlag 1	Formulierungsvorschlag 2
<p>Mit Biomarker-Tests werden Eigenschaften des Tumors bestimmt, die etwas über das Rückfallrisiko einer Frau aussagen sollen. Die diversen Tests gehen dabei unterschiedlich vor, sie haben zum Beispiel unterschiedliche Einschlusskriterien und orientieren sich an verschiedenen Biomarkern. Dies können zum Beispiel bestimmte Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen sein. Viele Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests. Sie untersuchen, ob verschiedene Gene in den Krebszellen besonders aktiv sind. Andere Biomarker-Tests wiederum untersuchen die Konzentration bestimmter Proteine in den Tumorzellen.</p> <p>Auch für einen Biomarker-Test wird eine Gewebeprobe des Tumors benötigt. Diese liegt gewöhnlich aus der Brustoperation vor.</p>	<p>Mit Biomarker-Tests werden weitere Eigenschaften des Tumors bestimmt, die das Rückfallrisiko einer Frau genauer vorhersagen sollen. Es gibt unterschiedliche Tests, die zum Beispiel bestimmte Veränderungen im Erbgut der Tumorzellen auswerten. Viele Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests. Sie untersuchen, ob verschiedene Gene in den Krebszellen besonders aktiv sind.</p> <p>Nicht jeder Biomarker-Test kommt bei jeder Frau infrage. Zum Beispiel darf für manche Tests nur eine bestimmte Anzahl von Lymphknoten befallen sein</p> <p>Auch für einen Biomarker-Test wird eine Gewebeprobe des Tumors benötigt. Diese liegt gewöhnlich aus der Brustoperation vor.</p>

Können Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässig bestimmen?

Formulierungsvorschlag 1	Formulierungsvorschlag 2
<p>Es ist nicht nachgewiesen, dass einer der Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässiger vorhersagen kann, als dies anhand der klinischen Kriterien möglich ist. Verschiedene Biomarker-Tests können auch zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.</p> <p>Die Hersteller von Biomarker-Tests berücksichtigen in der Regel nur Fernrezidive, wenn sie das Rückfallrisiko ermitteln. Örtliche und regionale Rezidive lassen sie außer Acht. Dadurch unterschätzen Biomarker-Tests das Risiko, erneut an Brustkrebs zu erkranken.</p> <p>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. Mit Biomarker-Tests lassen sich - wie mit den klinischen Kriterien - nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln.</p>	<p>Es ist nicht nachgewiesen, dass einer der Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässiger vorhersagen kann, als dies anhand der klinischen Kriterien möglich ist.</p> <p>Einige Biomarker-Tests werden zurzeit in Studien untersucht. Diese Studien sollen feststellen, ob die Tests Frauen dabei helfen können, eine gute Therapieentscheidung zu treffen.</p> <p>Die Hersteller von Biomarker-Tests berücksichtigen in der Regel nur Fernrezidive, wenn sie das Rückfallrisiko ermitteln. Örtliche und regionale Rezidive lassen sie außer Acht. Dadurch unterschätzen Biomarker-Tests das Risiko, erneut an Brustkrebs zu erkranken.</p> <p>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. Mit Biomarker-Tests lassen sich - wie mit den klinischen Kriterien - nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln. Die verschiedenen Biomarker-Tests können dabei auch zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.</p>

Helfen Biomarker-Tests bei der Behandlungsentscheidung?

Biomarker-Tests werden häufig mit dem Versprechen beworben, die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zu erleichtern. Auf den ersten Blick scheinen die Tests dies auch zu tun. Häufig erfahren Frauen aber nur, ob ihr Risiko für einen Rückfall „niedrig“ oder „hoch“ eingeschätzt wird. Diese Einschätzung verbindet der Hersteller mit einer Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie:

- Fällt das Risiko in die Kategorie „niedrig“, rät er von einer Chemotherapie ab.
- Fällt das Risiko in die Kategorie „hoch“, empfiehlt er eine Chemotherapie.

Dieses Vorgehen lässt die Behandlungsempfehlung zuverlässiger erscheinen als sie ist. Denn was ein „niedriges“ und was ein „hohes“ Risiko ist, legt jeder Hersteller nach eigenem Maßstab fest – es gibt keine eindeutige, wissenschaftliche Grundlage. Je nach Herstellereinschätzung kann das zum Beispiel bedeuten, dass dem Biomarker-Test zufolge ein niedriges Risiko vorliegt, wenn in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 3, 7 oder 10 von 100 Frauen ein Fernrezidiv bekommen.

Die Wertvorstellungen und Bedürfnisse einer Frau, ihre Sorgen, Wünsche und ihre Lebenssituation werden bei diesem Vorgehen nicht berücksichtigt. Deshalb ist für die Entscheidung für oder gegen einen Biomarker-Test ein ärztliches Gespräch erforderlich. Ziel ist es, gemeinsam zu klären, ob ein Biomarker-Test für eine Frau infrage kommt, wenn ihr die begrenzte Aussagekraft bewusst ist.

Die wichtigsten Informationen:

- Das Rückfallrisiko ist wichtig für die Entscheidung, ob nach einer Operation noch eine Chemotherapie folgen soll oder nicht. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto geringer ist die Chance, dass die Vorteile einer Chemotherapie überwiegen.
- Das Rückfallrisiko wird routinemäßig anhand klinischer Kriterien bestimmt.
- Welches Rückfallrisiko einer Frau so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichtet, ist individuell. Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich bewertet.
- Biomarker-Tests sollen zusätzlich zu den klinischen Kriterien Aussagen zum Rückfallrisiko einer Frau machen. Da die Hersteller bei der Auswertung nur Fernrezidive berücksichtigen, wird das Rückfallrisiko unterschätzt.
- Es ist nicht nachgewiesen, dass Biomarker-Tests das Rückfallrisiko besser vorhersagen können als die klinischen Kriterien allein.
- Nicht nur das Rückfallrisiko, auch individuelle Faktoren der Frau beeinflussen die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Das Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt kann helfen, diese abzuwägen.

Zusätzliche Informationen:

Die Webseite gesundheitsinformation.de bietet eine allgemeine Entscheidungshilfe an, die Sie beim Abwägen der Vor- und Nachteile einer Behandlung unterstützen kann.

Platz für Ihre Fragen / Notizen

Quellen:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs – Addendum zum Auftrag D14-01. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-03-entscheidungshilfe-zu-biomarker-tests-bei-brustkrebs-addendum-zum-auftrag-d14-01.7874.html>

Pflichttext / G-BA-Text

Weitere Informationsmaterialien

- Allgemeine Entscheidungshilfe auf gesundheitsinformation.de
www.gesundheitsinformation.de/entscheidungshilfe
- Brustkrebsinformationen auf gesundheitsinformation.de
www.gesundheitsinformation.de/brustkrebs
- Brustkrebsinformationen des Krebsinformationsdienstes
www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006 S. 1523), zuletzt geändert am 19. Oktober 2017 (BAnz AT 10.01.2018 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“) wird nach Nummer 13 die Nummer 14 eingefügt.
 - „14. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Beschluss gültig bis 31. Dezember 2023“

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

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	3
2.3	Nutzenbewertung.....	3
	2.3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts	3
	2.3.2 Schlussfolgerungen	5
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
4.	Bürokratiekostenermittlung	7
5.	Verfahrensablauf	7
6.	Fazit	9
Anlage I	Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01	11
Anlage II	Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01	13

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob deren therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel (Kap.) § 14 Absatz 1 seiner Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe aussetzen, dass innerhalb einer vom G-BA hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Die Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 2. Oktober 2013 durch den GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) beantragt¹.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen.

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachweisbare Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird als Chemotherapie, als endokrine Therapie, als Antikörpertherapie oder als Kombination dieser Therapieformen durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren².

1 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2629/2013-12-19_135-137c-SN_Antragsannahme-BiomarkerTests-Mamma-Karzinom_Antrag.pdf [Zugriff: 05.04.2017]

2 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 u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading (Maß der Entdifferenzierung der Tumorzellen) 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-negativ³) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren problematisch und es fehlt an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Um die Sicherheit der Therapieempfehlung zur adjuvanten Therapie zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker mit dem Ziel identifiziert, um 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 resezierten Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als Formalin fixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

Im Antrag des GKV-Spitzenverbandes¹ wurden die folgenden Biomarkerbasierten Test beschrieben: uPa/PAI-1 (Femtelle®), Oncotype DX ®, Endopredict® / Endopredict clin ®, Mammaprint ®, Breast Cancer Index ®, Mammostrat ®, Pam50 Test ® (jetzt Prosigna®), IHC4 Test ®, Rotterdam 76 gene signatur ® Randox BCA ® und Genomic Grade Index (MapQuant DX). Durch das IQWiG wurde mit Datum vom 28.03.2017 mitgeteilt, dass die beiden Tests Mammostrat ® und MapQuant Dx ® nach Auskunft der Herstellerfirmen nicht mehr angeboten bzw. hergestellt würden.

2.3 Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests berücksichtigt als eine Grundlage den IQWiG-Abschlussbericht (D14-01, Version 1.0 vom 27.10.2016)⁴.

2.3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts

Im IQWiG-Abschlussbericht wurde „die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu

3 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

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

einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie“ (Seite iv) unternommen.

Insgesamt wurden drei RCTs und fünf Prognosestudien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert und berücksichtigt. Es wurden durch das IQWiG jedoch nur die Daten von zwei RCTs der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, da sowohl in einem RCT („prospektiv-retrospektives“⁵ RCT von Paik 2006⁶) 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 beträgt (S. 12 f.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet. Studien zum Vergleich zweier biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien wurden nicht identifiziert.

In der prospektiv-retrospektiven randomisierten kontrollierten Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Art des Chemotherapieregimes untersucht, also die Frage ob mit Hilfe des Biomarker-Ergebnisses eine Auswahl eines von zwei Chemotherapieregimen möglich ist, im Hinblick auf den Nutzen für die Patientinnen⁷. Die Interaktion des hierzu dichotomisierten EndoPredict-Ergebnisses (EP score < 5 vs. ≥ 5) mit der Art des Chemotherapieregimes (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit und ohne Paclitaxel) war bei den Endpunkten fernrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen ließ sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer EndoPredict-basierten Entscheidung zur Auswahl einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ableiten (S. 15 f.; Detailergebnisse zum Gesamtüberleben und zum fernrezidivfreien Überleben auf den S. 79 bzw. 84).

In der prospektiv-randomisierten Studie MINDACT wurde untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen der klinisch-pathologischen Bewertung („C“-*clinical*, Einbezug von Informationen zu Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und -größe sowie Zahl der befallenen Lymphknoten) und der Bewertung mit dem Biomarker MammaPrint („G“- *genomic*) auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. ob Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Stimmt die Ergebnisse der klinisch-pathologischen und der Biomarker-Bewertung überein, erhielten die Patientinnen entsprechend der Empfehlungen entweder eine Chemotherapie oder nicht.

Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen C-low/G-high (biomarkerbasierte Empfehlung zur Chemotherapie, keine Empfehlung aufgrund der klinisch-pathologischen Bewertung) oder C-high/G-low (biomarkerbasierte Empfehlung, keine Chemotherapie durchzuführen bei sich aufgrund klinisch-pathologischer Befunde ergebender Empfehlung einer Chemotherapie) wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeordnet. Untersucht wurden das fernrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Bisher liegen Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren vor. Der Vergleich der Ergebnisse der Patientinnen jeweils mit oder ohne Chemotherapie in der C-low/G-high-Gruppe zeigen keinen Hinweis auf einen erheblichen Unterschied in Bezug auf die Zielgrößen. In der C-high/G-low-Gruppe, zeigen sich numerisch ungünstigere Ergebnisse in Bezug auf alle Zielgrößen, für Patientinnen bei denen aufgrund des Biomarker-Ergebnisses auf die Chemotherapie verzichtet wurde (s. jeweils S. 80, 82, 84).

Im IQWiG-Abschlussbericht erfolgt auch ein Vergleich zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten (S. 86 f.). Es wird zusammenfassend geschlussfolgert, dass

5 Diese Art der Studie nutzt die im Rahmen eines (prospektiven) RCT gesammelten Tumorproben zu einer nachträglichen (retrospektiven) Auswertung, die somit unter Wahrung der Randomisierung prüfen kann, ob eine Interaktion zwischen Studienarm und Marker-Ergebnissen vorliegt.

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

7 Die Nutzung eines Biomarkers zum Vergleich zweier Chemotherapieregime kann als Erweiterung der formulierten Fragestellung des IQWiG-Berichtes, der primär die Frage der Chemotherapie oder des Verzichts auf Chemotherapie betrifft, verstanden werden.

übereinstimmend die vorliegende Evidenz zum Thema als unzureichend betrachtet wird (S. 86). Zudem erfolgt eine Auseinandersetzung mit publizierten Leitlinien-Empfehlungen (S. 87).

Es wurden 5 laufende Studien (darunter auch die weiterlaufende MINDACT-Studie) identifiziert (TAILORx, RxPONDER, ADAPT, PlanB) von denen Beiträge zur Nutzenbewertung zukünftig erwartet werden (S. 53 f.). In Bezug auf die TAILORx-Studien sowie die PlanB-Studie werden Ergebnispublikationen zeitnah erwartet, die jedoch aufgrund der jeweils kurzen Nachbeobachtungszeit der Patientinnen in diesen Studien zu diesem Zeitpunkt durch das IQWiG noch nicht als relevant betrachtet werden (S. 17 f.). Es wird auch auf die Einschätzung verwiesen, dass die vorliegenden 5-Jahres-Ergebnisse der MINDACT-Studie zumindest nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuten (S. iv, S. 19), aufgrund bereits nach 5 Jahren ungünstiger Ergebnisse. Zudem wäre eine Erfassung der unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie von großer Bedeutung, um in der Gegenüberstellung zum möglichen gehäuften Auftreten von Rezidiven hier besser abwägend bewerten zu können (S. 91). In Bezug auf die PlanB-Studie wird darauf verwiesen, dass hier keine über eine 5-jährige Nachbeobachtung hinausgehenden Ergebnisse erwartet werden können (S. 96). In Bezug auf die TAILORx-Studie besteht auf der Grundlage der publizierten 5-Jahres Ergebnisse der gemäß des eingesetzten Biomarkers (Oncotype DX) klassifizierten Niedrig-Risiko Teilgruppe der Patientinnen die Erwartung, dass (sofern durch die 10-Jahres-Ergebnissen bestätigt) diese die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllen könnte (S. 96).

Im Ergebnis der Nutzenbewertung wird, auch unter kritischer Reflexion (S. 87 ff.), durch das IQWiG das Fazit gezogen, dass für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom derzeit kein Anhaltspunkt vorliegt (S. iv, S. 20, S. 1).

2.3.2 Schlussfolgerungen

Die Frage des Nutzens oder eines möglichen Schadens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ist aufgrund der verfügbaren Daten durch den Gemeinsamen Bundesausschuss noch nicht abschließend beurteilbar. Diese Einschätzung ist darauf zurückzuführen, dass abschließende Ergebnisse von Studien mit einer hinreichend langen Nachbeobachtung derzeit nicht vorliegen oder der Anteil an auswertbaren Patientinnendaten aus bereits durchgeführten Studien als zu gering angesehen wird. Dies ist in Bezug auf einzelne Studien im IQWiG-Abschlussbericht jeweils dargelegt (vgl. Abschnitt 2.3.1).

Die auch durch das IQWiG der Bewertung zugrunde gelegte Notwendigkeit von 10-Jahresergebnissen ergibt sich aus der Erkenntnis, dass es bei dieser Form des Mamma-Karzinoms bei relativ guten Überlebenschancen zu einer relevanten Rate an Spätmetastasierung kommen kann. Um eine sichere Aussage treffen zu können, dass die Patientinnen von der Biomarker-unterstützten Wahl der Therapieentscheidung profitieren, ist eine 10-jährige Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Dies ist nachvollziehbar, auch vor dem Hintergrund vorliegender überzeugender Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie auf die ggf. verzichtet werden soll, über unterschiedliche Rezidivrisikogruppen hinweg, die auf 10-jährigen und längeren Beobachtungszeiträumen basiert².

Ein hinreichend hoher Anteil an auswertbaren Ergebnissen von Patientinnen in retrospektiven Analysen, wie in den vorliegenden Prognosestudien, aber ebenso in sogenannten „prospektiv-retrospektiven“ Analysen auf der Grundlage von Tumorproben aus RCTs, die bereits zur

adjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurden, ist ebenfalls eine wichtige Voraussetzung für die Bewertung ⁸.

DKG
Auf der Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Studien kann das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bejaht werden.

Zugleich wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten lassen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung dann voraussichtlich erlauben werden.

GKV-SV	DKG
Dies kann, jedenfalls für die TAILORx-Studie ⁹ , bejaht werden	Dies kann insbesondere für die TAILORx-Studie ⁹ bejaht werden.

In der Gruppe der Patientinnen die mit Hilfe des eingesetzten Biomarkers (Oncotype DX) einem sehr geringen erwarteten Rezidivrisiko zugeordnet worden waren (*Recurrence-Score* < 11) wurde ein fern- und loko-regionales rezidivfreies Überleben von 98,7% (95%-Konfidenzintervall 97,9%-99,2%) nach 5 Jahren beobachtet. Wenn das Auftreten von Rezidiven auch bei 10-jähriger Nachbeobachtung weiterhin sehr begrenzt bleibt, kann dies einen Nutzen für die betroffenen Patientinnen bedeuten, insofern ein sehr geringes Rezidivrisiko¹⁰ eine Chemotherapie entbehrlich macht, insbesondere, wenn man die unerwünschten Wirkungen dieser Therapie berücksichtigt.

Vor dem Hintergrund der genannten überzeugenden Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie² ist, sowohl eine methodisch ebenfalls sehr sichere Erkenntnis zum Nutzen der Biomarker erforderlich, wenn auf dieser Basis keine Chemotherapie durchgeführt werden soll – als auch Ergebnisse auf dieser Grundlage, die allenfalls eine geringe Abweichung im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit von den Ergebnissen zulässt, die bei Durchführung der Chemotherapie zu erwarten sind.

⁸ Sowohl die Notwendigkeit von 10-Jahres-Ergebnissen, als auch die Notwendigkeit hinreichend vollständig auswertbarer Tumorproben waren auch Gegenstand der Anhörung zum Vorbericht des IQWiG (vgl. IQWiG-Abschlussbericht Abschnitt A 4.4 S. 96 ff.)

⁹ Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014

¹⁰ Vgl. auch die Ausführung hierzu in Abschnitt A 4.3.3 des IQWiG-Abschlussberichts, S. 96

GKV-SV	DKG
Neben der oben genannten TAILORx-Studie, gilt für weitere laufende Studien, dass deren jeweiliger Beitrag zur Nutzenbewertung gegenwärtig noch nicht sicher beurteilen lässt (vgl. Abschnitt 2.3.1).	Neben der oben genannten TAILORx-Studie existieren weitere laufende Studien, die einen möglichen Beitrag zur Nutzenbewertung erwarten lassen (vgl. Abschnitt 2.3.1).

Kurzbeschreibungen und eine Übersicht über die aktuell laufenden Studien möglicher Relevanz sind in der Anlage 1 und 2 dargestellt.

Zusammenfassend ist der Nutzen der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom noch nicht hinreichend belegt. Es ist zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien und damit auch ohne eine Richtlinie zur Erprobung, Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben. Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerFO bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse aus.

3. Würdigung der Stellungnahmen

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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 Abs. 1 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 Abs. 1 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
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 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 SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 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 Abs. 1 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>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
16.12.2016	AG	Aufnahme der Beratungen
27.04.2017	UA MB	Auftragsgemäße Abnahme 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) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	Auswertung der Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	<i>Anhörung</i>
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	<ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der vorbereitenden Beratungen • Beschluss der Beschlussunterlagen (Beschlussentwurf, Tragende Gründe, ZD)
TT.MM.JJJJ	G-BA	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie XY
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / <i>Auflage</i>
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerFO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mamma-karzinom noch nicht hinreichend belegt. Es ist zu erwarten, dass aufgrund derzeit laufender Studien Erkenntnisse in absehbarer Zeit vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben. Demzufolge setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerFO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse bis zum 31. Dezember 2023 aus.

Stand: 08.03.2018

Die Beschlussfassung wird nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO mit

GKV-SV/PatV	DKG/KBV
Qualitätsanforderungen gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V	Maßnahmen zur Qualitätssicherung

verbunden.

Berlin, den **Beschlussdatum**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlage I Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

In der TAILORx-Studie wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Nach Angaben des Herstellers kann 2017 mit der Publikation der Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der Studie gerechnet werden. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten der endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden im Jahr 2014 publiziert.

In der RxPONDER-Studie wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen. Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

In der ADAPT-Studie ist geplant, etwa 5000 Patientinnen einzuschließen. In einer Substudie mit Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom erhalten diejenigen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden zwischen 2 Chemotherapieregimen randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten weiterhin eine endokrine Therapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score von 12 bis 25 werden in Abhängigkeit des Ansprechens auf die endokrine Induktionstherapie (gemessen anhand des KI-67) weiterhin endokrin behandelt (gutes Ansprechen) oder zwischen den beiden Chemotherapieregimen randomisiert (schlechtes Ansprechen). Die Studie begann im April 2012. Erste Ergebnisse (5-Jahresdaten) sind daher nicht vor 2018 zu erwarten.

In der PlanB-Studie werden unter anderem Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten keine Empfehlung für eine Chemotherapie und werden endokrin behandelt und nachbeobachtet. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.

In der OPTIMA-Studie werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert-kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden. Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.

In der MINDACT-Studie wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei

Stand: 08.03.2018

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.

Anlage II Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien 30.03.2017
---	--

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	1
2	Übersicht der laufenden Studien.....	2
3	Aussagen zu laufenden Studien im Bericht D14-01.....	4
4	Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017).....	9
A1	Literatur	11

1 Hintergrund

Die AG Biomarker des G-BA hat das IQWiG 18.11.2016 gebeten, die laufenden Studien, die bei der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom identifiziert wurden, ausführlicher darzustellen. Anhand vorhandener Literatur, wie z. B. Studienprotokollen sollte dargestellt werden, welche Fragestellung jeweils untersucht wurde, sowie der Zeitraum, innerhalb dessen mit der Publikation relevanter Ergebnisse zu rechnen ist.

Dazu wurden alle entsprechenden Aussagen aus dem Abschlussbericht D14-01 übersichtlich dargestellt und wo notwendig durch einzelne Angaben ergänzt.

Erstellung des Dokumentes: Daniel Fleer, Fülöp Scheibler, IQWiG

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
ADAPT / Oncotype DX	hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2012	bisher keine Daten zur Fragestellung
	mittel	RCT: CT vs. keine CT (schlechtes Ansprechen auf Induktionstherapie) Prognose: keine CT (gutes Ansprechen auf Induktionstherapie)		
	niedrig	Prognose: keine CT		
ICORG12-01 SWOG S1007 / Oncotype DX	mittel / niedrig*	RCT: CT vs. keine CT*	2012 [1]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
MINDACT / MammaPrint	klinisch/genomisch diskordant	RCT: CT vs. keine CT	2006 [2]*	5-Jahres-Daten (2016)
	klinisch hoch und genomisch niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Daten (2016)
NNBC3-Europe / uPA/PAI-1	hoch*	RCT: CT 1 vs. CT 2*	2002 [3,4]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig*	Prognose: keine CT*		
OPTIMA / Diverse Tests	mittel (klinisch!)	RCT: CT vs. CT/keine CT in Abhängigkeit von Biomarkerergebnis	2012	erste Ergebnisse 2021
PlanB / Oncotype DX	mittel/hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2009 [5]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
	niedrig	Prognose: keine CT		3-Jahres-Prognosedaten (2016)
RxPONDER / Oncotype DX	niedrig/mittel	RCT: CT vs. keine CT	2011	erste Ergebnisse 2022
TAILORx / Oncotype DX	mittel	RCT: CT vs. keine CT	2006 [6]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Prognosedaten (2014)
Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer / MammaPrint	klinisch / genomisch konkordant niedrig*	Prognose: keine CT* (alle anderen Patienten: CT)	2009 [7]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

CT: Chemotherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; * Angabe ergänzt, Stand 30.03.2017

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
Studie MINDACT		
Methodik <u>RCT</u> : 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. <u>Prognosestudie</u> : 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 <u>RCT</u> : 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie</u> : 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.		
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)		- 5 -

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
Studie OPTIMA		
Methodik <u>RCT</u> : In der OPTIMA-Studie [12], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden.		
Ergebnisse Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.		
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)		- 6 -

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
<p>Studie PlanB</p>		
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der PlanB-Studie [5], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieeregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. <u>Prognosestudie</u>: Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten eine alleinige Hormontherapie und keine Empfehlung für eine Chemotherapie.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: keine Daten zur Fragestellung publiziert <u>Prognosestudie</u>: Bei den aus der Studie PlanB berichteten Daten zur Fragestellung handelt es sich um ausschließlich prognostische Auswertungen der nur endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12. Bisher liegt eine Publikation aber nur zu den 3-Jahresdaten vor, die keine Abschätzung über den interessierenden 10-Jahreszeitraum erlauben [13].</p>		
<p>Studie RxPONDER</p>		
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der RxPONDER-Studie [2] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregister eintrag [2] ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.</p>		

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien	30.03.2017
<p>Studie TAILORx</p>		
<p>Methodik In der TAILORx-Studie [6] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. <u>RCT</u>: Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). <u>Prognosestudie</u>: Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie.</p>		
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: Publikation der 5-Jahres-Ergebnisse aus randomisiertem Teil der Studie im Jahr 2017 (Angaben des Herstellers) <u>Prognosestudie</u>: Aus der TAILORx-Studie wurden bisher (im Jahr 2014) ausschließlich Ergebnisse zur endokrin behandelten, nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert [14], also rein prognostische Daten. Diese sind wegen der kurze Nachbeobachtungszeit (5-Jahres-Daten) für diesen Bericht ohne Relevanz. Die 5-Jahres-Rezidivrate der nur endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.</p>		

4 Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017)

Studie ICORG12-01 SWOG S1007
Methodik Patientinnen mit 1-3 befallene Lymphknoten und Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs <u>RCT</u> : nur Patientinnen mit Oncotype DX Recurrence Score ≤ 25 , randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Ein genaues Startdatum der Studie findet sich im Registereintrag nicht. Die Studie wurde im April 2012 genehmigt. Die geschätzte Dauer der Studie beträgt 19 Jahre.

Studie NNBC3-Europe
Methodik Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, Stratifizierung nach HER2/neu-Status, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>RCT</u> : Patientinnen mit hoher uPA/PAI-Risikoklassifikation randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie <u>Prognose</u> : Patientinnen mit niedriger uPA/PAI-Risikoklassifikation ohne Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Jan 2002, geschätztes Studienende: Feb 2019

Studie Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer
Methodik Patienten und Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>Prognose</u> : PatientINNen mit klinisch und genomisch (MammaPrint) niedriger Risikoklassifikation ohne Chemotherapie (alle anderen mit Chemotherapie)
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Okt. 2009, Studienende: Sep. 2021

A1 Literatur

1. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
2. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
3. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052>.
4. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. BMC Cancer 2011; 11: 140.
5. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425>.
6. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
7. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&receptno=R000003434&language=E>.
8. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
9. Women's Health Study Group. Studien: ADAPT [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1557&CID=4>.
10. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14: 261.
11. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.
12. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.

13. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2341-2349.

14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)	
03.04.2018	
Stellungnahme / Änderungs-vorschlag	Begründung
<p>Aus Sicht von Myriad liegen ausreichend Daten vor, um die Frage des Nutzens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aussagekräftig zu beurteilen. In diesem Zusammenhang möchten wir insbesondere auf die drei klinischen Validierungsstudien für EndoPredict ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC hinweisen.</p> <p>Weitere Evidenz lässt sich am besten durch Anwendung und Beobachtung der Tests im Versorgungsalltag gewinnen. So steht beispielsweise mit RESCUE eine weitere Studie kurz vor dem Start.</p>	<p>Myriad begrüßt, dass im Gegensatz zum Zwischenbericht des IQWiG die drei aussagekräftigen klinischen Validierungsstudien für EndoPredict (ABCSG-6, ABCSG-8, TransATAC [Filipits et al., 2011; Buus et al., 2016]) im Abschlussbericht als Prognosestudien eingeschlossen wurden.</p> <p>Diese Studien fanden in der Nutzenbewertung vom IQWiG jedoch keine Berücksichtigung, da ihre Ergebnisse auf weniger als 70% der ursprünglich eingeschlossenen Studienteilnehmer beruhen.</p> <p>Diese Ausschlussmethodik des IQWiG ist nicht nachvollziehbar und wurde von uns bereits in der Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht kritisiert.</p> <p>Das IQWiG begründet diese Nichtberücksichtigungsgrenze als allgemeinen methodischen Standard des IQWiG und referenziert auf diverse Publikationen, die jedoch dafür ungeeignet sind.</p> <p>Im Einzelnen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Publikation von Schulz & Grimes (2002) begründet zwar eine Grenze von 80%, bezieht sich jedoch auf prospektive randomisierte <u>Therapiestudien</u> und ist damit für prognostische Biomarker-Studien nicht anwendbar.• Auch drei weitere referenzierte Publikationen (Wolf et al. 2010, Hayden et al. 2013, Altman et al. 2001) liefern aus unserer Sicht keine Begründung für eine Rechtfertigung der 70% Grenze. In keiner der drei referenzierten Publikationen wird diese Zahl genannt.• In der Arbeit von Simon et al. (2009) werden zwar 66% als Richtschnur genannt, es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass eine solche Minimalanforderung nicht universell anwendbar sei und dass man alternativ zu den 66% auch durch andere Methoden einen Selektions-Bias vermeiden könne.

03.04.2018

Die **Kommission** der **aktuellen S3-Leitlinie** Mammakarzinom merkt im Übrigen **ebenfalls kritisch** an, dass die vom IQWiG geforderten 70% nicht aus der Literatur abzuleiten sind.

Weiterhin kommt es bei Prognosestudien insbesondere auf eine Repräsentativität der untersuchten Patientinnen für das Studienkollektiv sowie auf eine ausreichende statistische Validität an. Außerdem ist es bei Prognosestudien für Biomarker entscheidend, dass die untersuchte Kohorte **der Zielgruppe des biomarkerbasierten Tests** und weniger den Charakteristika der Patientinnen der gesamten klinischen Therapie Studie entspricht, die für ein ganz anderes Studienziel „designed“ wurden.

Dies wird durch die im Vorbericht zitierte Arbeit von Hayden et al. (2013) unterstützt. Dort wird als Kriterium für eine nichtverzerrte Prognosestudie genannt, dass die Studienproben adäquat die „population of interest“ repräsentieren.

Da bei unseren drei publizierten klinischen Validierungsstudien von EndoPredict (ABCSG-6, ABCSG-8, TransATAC)

- (1) die untersuchten Populationen in ihren klinischen Charakteristika den Gesamtstudien entsprechen,
- (2) die untersuchten Populationen der Zielpopulation entsprechen und
- (3) alle drei Studien ein konsistentes Ergebnis lieferten,

ist **das Risiko für eine Verzerrung bei den EndoPredict - Validierungsstudien sehr gering**. Daher müssen diese drei Studien für die Nutzenbewertung des EndoPredict Tests berücksichtigt werden.

Zur Einschätzung der „**Nichtberücksichtigungsgrenze**“ in den **vorliegenden Leitlinien**:

In der aktuellen Leitlinie der AGO Mamma (2018) werden die klinischen Validierungsstudien als Grundlage für die positive Empfehlung von EndoPredict anerkannt. Auch hier kommen explizit die Kriterien von Simon et al. (2009) zur Anwendung. Auch die Quote der nicht eingeschlossenen Patientinnen wurde explizit bei der Bewertung berücksichtigt und in der Leitlinie dokumentiert (Folie 137 AGO Leitlinie 2018).

Darüber hinaus sind die vom IQWiG nicht berücksichtigten Studien ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC nicht nur in den nationalen Leitlinien in Deutschland (AGO 2018, S3 2017) sondern auch international als EndoPredict Validierungsstudien anerkannt und bilden die **Grundlage für die Empfehlung** des EndoPredict Tests durch die **Leitlinien** (EGMT 2017, ESMO 2015,

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)

03.04.2018

	<p>ASCO 2016) und Expertengruppen (St. Gallen 2017).</p> <p>Auch Myriad setzt sich im Übrigen dafür ein, weitere Evidenz durch Anwendung und Beobachtung der Tests im Versorgungsalltag zu gewinnen. So wird in Kürze eine multizentrische prospektive Versorgungsforschungsstudie mit EndoPredict gestartet (RESCUE-Studie, Details siehe unten). Das Ethikvotum für die Studie liegt bereits vor, die ersten Studienzentren werden in Kürze initiiert.</p>
<p>Aus formaler und medizinischer Sicht ist die Nichtberücksichtigung des EPclin Score kritisch und nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Myriad kann nicht nachvollziehen, warum im Abschlussbericht (im Gegensatz zum Vorbericht) des IQWiG nur die Studiendaten des molekularen EP Scores und nicht diejenigen des EPclin Scores (Hybridscore aus molekularer Information mit Tumorgröße und Nodalstatus) berücksichtigt werden.</p> <p>Der Ausschluss ist aus formaler und aus medizinischer Sicht sehr kritisch zu sehen und nicht nachvollziehbar, da</p> <ul style="list-style-type: none">(1) der EPclin Score (und nicht der EP Score) das formale Testergebnis des CE-markierten Medizinprodukts darstellt und daher dieses in der Regel von Ärzten für die Therapieentscheidung herangezogen wird.(2) alle klinischen Validierungsstudien des EndoPredict Tests zeigen, dass der molekulare EP Score zwar signifikante prognostische Zusatzinformation zu konventionellen Prognosefaktoren liefert, dass jedoch die Hinzunahme von Tumorgröße und Nodalstatus in den Prognosealgorithmus (EPclin Score) zu einer verbesserten prognostischen Aussage führt (Filipits et al. 2011; Buus et al., 2016).(3) eine neuere Analyse der TransATAC-Studie die Überlegenheit der kombinierten Testverfahren gegenüber rein molekularen Verfahren zeigt, insbesondere bei nodalpositiven Patientinnen und für die Vorhersage von Spätmetastasen (Sestak et al., 2018). <p>Auch die Expertenkommission der S3-Leitlinie Mammakarzinom sieht es auf Grund der bereits genannten Argumente ebenfalls als problematisch an, Testkombinationen nicht zu betrachten, die sowohl molekulare als auch klinische Faktoren kombinieren.</p> <p>Da der EndoPredict Test zu einer breiten Anwendung in der Versorgung kommt, bitten wir auch im Sinne der Sicherheit der Patientinnen und der Entscheidungsqualität darum, den EPclin Score in die zukünftige Nutzenbewertung einzubeziehen.</p>
<p>Myriad tritt für einen – auch international anerkannten – Niedrigrisiko-Grenzwert für ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren von 10% ein. Die</p>	<p>Wie bereits in unserer Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG dargelegt, ist der vom IQWiG festgelegte Niedrigrisiko-Grenzwert für ein Rezidiv von 5% (oberes Ende des 95% Konfidenzintervalls) nicht nachvollziehbar und auch im Abschlussbericht nicht ausreichend begründet. Dieser Wert entspricht</p>

03.04.2018

IQWiG-Festlegung auf 5% ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar.

nicht dem internationalen **Konsens von 10%** für den Niedrigrisikogrenzwert.

Das IQWiG verweist zur Begründung seiner Festsetzung auf eine **zehn Jahre alte Arbeit** zur MINDACT-Studie von Cardoso et al. (2008).

Es bleibt aber gänzlich unbeachtet, dass in einer **neueren** Publikation zur MINDACT-Studie von Cardoso et al. (2016) der Niedrigrisiko-Grenzwert **nicht** mehr kontrovers gesehen wird.

In den Ausführungen des IQWiG im Abschlussbericht ist weiterhin nicht klar, in welcher Höhe die Chemotherapie-assoziierte Mortalität (akut und als Folge von Langzeitnebenwirkungen innerhalb von 10 Jahren) in das Modell eingerechnet wird.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die akute **Mortalität** durch adjuvante **Chemotherapie** beim Mammakarzinom etwa **0,3%** beträgt (Martin et al. 2005) und das Risiko für schwere **Langzeit-Nebenwirkungen** der Chemotherapie innerhalb von 10 Jahren **größer als 6%** ist (schwere kardiale Ereignisse bei 3%, kongestive Herzinsuffizienz Grad 3 und 4 bei 3%, sekundäre AML/MDS bei 0.5%) (Mackay et al, 2013).

Zu beachten ist, dass das mediane Alter der Patientinnen in dieser Studie bei 49 lag. Der Großteil der Patientinnen mit Brustkrebs ist jedoch über 60 Jahre, so dass aufgrund von Komorbiditäten das akute Mortalitätsrisiko durch Chemotherapie bei den meisten Patientinnen noch höher sein wird.

In einer eigenen Studie, in der wir die Nebenwirkungen von Chemotherapie bei Patientinnen mit Brustkrebs innerhalb des ersten Jahres an einem deutschen Brustzentrum erfasst haben (mittleres Alter: 62 Jahre), traten akute Grad 3 und 4 Toxizitäten mit **notwendiger Hospitalisierung bei 37%** der Patientinnen auf (im Vergleich: IQWiG hat als Annahme 10% Hospitalisierungen durch Chemotherapie), die Sterblichkeit lag bei 2% (wegen Pneumonie und Sepsis) (Schlake et al, 2015).

Dem gegenüber steht beim IQWiG Grenzwert von 5% Rezidivrisiko eine erwartete Risikoreduktion durch Anwendung einer Chemotherapie von etwa 1,5% (EBCTCG et al., 2012).

Als **Schlussfolgerung** aus den benannten Argumenten sehen wir daher den wissenschaftlich und medizinisch sinnvollen Cut-off für die Niedrigrisiko-Grenze, ab der auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann, bei **10% Rezidivrisiko** innerhalb von 10 Jahren, da sich hier der **erwartete Nutzen durch die Chemotherapie mit ihrem möglichen Schaden die Waage** hält.

Dieser Cut-off wird darüber hinaus durch die ASCO Leitlinie und

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)	
03.04.2018	
	die aktuelle S3 Leitlinie bestätigt.
Die Anwendung von EndoPredict und anderer Genexpressionstests wird durch nationale und internationalen Leitlinien und Expertengremien empfohlen.	Die Anwendung von EndoPredict und anderer Genexpressionstests wird durch nationale und internationale Leitlinien (AGO 2018, S3 2017, EGMT 2017, ESMO 2015, ASCO 2016) und Expertengremien (St Gallen 2017) bei Patientinnen empfohlen, bei denen durch konventionelle Prognoseparameter keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie getroffen werden kann.
In verschiedenen europäischen und außereuropäischen Ländern haben vergleichbare Prüfungen der Gesundheitsbehörden einen klaren Nutzen der Genexpressionstests für die Versorgung der Patientinnen gezeigt.	Die Kostenerstattung für prognostische Genexpressionstests beim Mammakarzinom steht heute bereits Millionen von Patientinnen in zahlreichen Ländern zur Verfügung. So haben beispielsweise in den USA mehr als 90% der Patientinnen über die privaten Krankenversicherungen oder über Medicare Zugang zu Genexpressionstests. In Canada gibt es in 6 von 10 Provinzen eine Kostenerstattung. In Europa gibt es eine generelle Kostenerstattung für Genexpressionstests in Spanien, in Griechenland, in der Schweiz und in Irland. In Frankreich haben alle Patientinnen über das RIHN („Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature“)-Innovationsprogramm Zugang zu Genexpressionstests.
<p><u>Ausschließlich</u> im Vergleich zu einem negativen Abschluss der Methodenbewertung stuft Myriad die Aussetzung der Methodenbewertung als weniger schädlich ein.</p> <p>Durch die Aussetzung der Methodenbewertung für weitere fünf Jahre bleibt es jedoch bei einer sehr unbefriedigenden Versorgungssituation für Patientinnen in Deutschland.</p>	<p>Die Aussetzung der Methodenbewertung erlaubt zumindest die weitere Erstattung der biomarkerbasierten Tests im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) oder im Rahmen von Selektivverträgen. Eine flächendeckende Versorgung ist jedoch für viele weitere Jahre nicht gewährleistet.</p> <p>Somit ist es weiterhin vom Zufall oder vom Wohnort abhängig, ob die Patientin in einer Kasse mit Selektivvertrag versichert ist, oder Zugang zu einer der bisher sehr wenigen Strukturen der ASV hat, um einen biomarkerbasierten Test zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie in Anspruch nehmen zu können. Dies führt zu einem nicht angemessenen Flickenteppich in der Versorgung.</p> <p>Die Verzögerung der Bewertung bis zum Abschluss der Langzeit-Studien führt zu einer fortschrittsfeindlichen Entwicklung in Deutschland, weil betroffenen Patientinnen letztlich wichtige Informationen zu einer angemessenen Therapieentscheidung vorenthalten werden. Im schlimmsten Fall werden weiterhin unnötige und für die Patientinnen schädliche Übertherapien mit eigentlich vermeidbaren schweren Nebenwirkungen durchgeführt.</p>
Myriad bittet darum, zwei laufende prospektive Studien mit EndoPredict (UNIRAD und RESCUE) aufzunehmen.	Unbeschadet unserer Überzeugung, dass die vorliegenden Studien zu EndoPredict eine ausreichende Evidenz des Nutzens belegen, möchte Myriad ergänzend auf folgende Studien hinweisen:

03.04.2018

1) UNIRAD

Titel: Safety Study of Adding Everolimus to Adjuvant Hormone Therapy in Women With High Risk of Relapse, ER+ and HER2-Primary Breast Cancer, Free of Disease After Receiving at Least One Year of Adjuvant Hormone Therapy (UNIRAD; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01805271)

Studientyp: randomisierte, interventionelle Phase III Studie

Sponsor: UNICANCER, Frankreich

Leiter klinische Prüfung: Thomas Bachelot (Lyon), Fabrice André (Villejuif)

In der UNIRAD-Studie werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem EPclin-Score größer oder gleich 3.32867 (Hochrisiko) randomisiert auf endokrine Standardbehandlung plus Everolimus oder Placebo, ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit einem EPclin Score kleiner 3.32867 (Niedrigrisiko) werden nicht randomisiert und 10 Jahre nachbeobachtet. Ein sekundäres Studienziel ist das ereignisfreie Überleben und das fernmetastasefreie Überleben der Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisiko-Klassifikation.

Ergebnisse liegen noch keine vor. Erste 5-Jahres-Ergebnisse dieser Studie werden 2020, 10-Jahresergebnisse 2025 erwartet.

2) RESCUE

Titel: Reaching for Evidence-based Chemotherapy Use in Endocrine Sensitive Breast Cancer (RESCUE)

Studientyp: multizentrische prospektive Observationsstudie (Versorgungsforschungsstudie)

Sponsor: NOGGO e.V. (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie)

Leiter klinische Prüfung: Prof. Marion Kiechle (wird ersetzt durch Dr. Johannes Ettl)

In die RESCUE-Studie werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, die in der Routinekrankenversorgung einen EndoPredict-Test erhalten haben, eingeschlossen und 10 Jahre nachbeobachtet. Die Therapie wird nicht durch das Studienprotokoll vorgegeben und die Entscheidung obliegt dem be-

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)

03.04.2018

	<p>handelnden Arzt und der Patientin. Hierdurch kann einerseits das Überleben der Patientinnen, die einen EndoPredict-Test in der Routineversorgung bekommen haben, systematisch untersucht werden. Andererseits kann erfasst werden, wie häufig eine Therapieentscheidung dem Testergebnis folgt. Am Ende soll prospektiv gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer EPclin „Niedrigrisikoklassifikation“ sicher auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten können und eine endokrine Therapie ausreicht.</p> <p>Ein positives Ethikvotum liegt vor und der Start der Studie ist in den nächsten vier Wochen geplant. Erste 5-Jahres-Überlebensergebnisse dieser Studie werden 2025, 10-Jahresergebnisse 2030 erwartet.</p>
--	--

Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Siehe Stellungnahme/ Änderungsvorschläge zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)	Siehe oben

Beschluss zur Qualitätssicherung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Myriad begrüßt die Haltung von DKG und KBV, die Qualitätssicherung im Rahmen von Maßnahmen zu verankern.	<p>Myriad begrüßt <u>grundsätzlich</u>, betroffenen Patientinnen aufklärendes Material zur Verfügung zu stellen. Allerdings ist die Aussagekraft der vorliegenden Entscheidungshilfe äußerst begrenzt, da das IQWiG wichtige Studienergebnisse zur Beurteilung der vorliegenden Tests auf Grund einer nicht nachvollziehbaren Systematik ausblendet. Eine allgemeine Beratung der Patientinnen auf dieser Grundlage trägt nicht im erforderlichen Maße zur Aufklärung bei, sondern führt eher zu einer Verunsicherung der betroffenen Patientinnen.</p> <p>Daher unterstützt Myriad die Ansicht von DKG und KBV, die Aushändigung der vorliegenden unzureichenden Entscheidungshilfe im Rahmen der Aufklärung <u>nicht als Richtlinie</u> festzuschreiben.</p>

Myriad bittet darum, einige der Aussagen in der Broschüre zu überarbeiten, insbesondere hinsichtlich der fehlenden Differenzierung nach Art der Rezidive und hinsichtlich der Aussage zur „Behandlungsempfehlung“ durch den Hersteller.

1) Keine **Differenzierung** der **Art** der Rezidive

S. 3: „Bei einem Rückfall sind die Heilungschancen meist deutlich geringer.“

Diese Aussage in der Broschüre sehen wir kritisch. Die Prognose einer Patientin mit Rückfall hängt entscheidend davon ab, ob der Rückfall **ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastase** ist. Die nicht differenzierte Aussage in der Broschüre kann Patientinnen, die ein Lokalrezidiv erleiden, das in vielen Fällen kurativ behandelt werden kann, unnötigerweise verängstigen. Daher sollte diese Aussage nach unserer Sicht differenzierter dargestellt werden.

Auch in der Aussage „Das Rückfallrisiko ist wichtig für die Entscheidung, ob nach einer Operation noch eine Chemotherapie folgen soll oder nicht“ (S. 12) sollte der Begriff Rückfall differenzierter verwendet werden, da für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie primär das **Risiko einer Fernmetastase** und nicht dasjenige eines Lokalrezidivs herangezogen wird.

2) **Behandlungsempfehlungen** durch Hersteller?

Myriad begrüßt die Aussage auf S. 11 der Broschüre, dass für die Entscheidung für oder gegen einen Biomarker-Test ein ärztliches Gespräch erforderlich ist.

Myriad stimmt jedoch nicht der Bemerkung zu, dass wir als Hersteller mit dem Testergebnis eine Therapieempfehlung geben („Diese Einschätzung verbindet der Hersteller mit einer Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie“). Das Testergebnis entsprechend des vorgesehenen Verwendungszwecks unseres Medizinprodukts schätzt ein Risiko für eine Fernmetastase innerhalb von 10 Jahren, und liefert damit wichtige zusätzliche Informationen für eine individuell angemessene Therapieplanung des Arztes gemeinsam mit der Patientin. Eine Therapieempfehlung des Herstellers ist mit dem Testergebnis nicht verbunden.

Wir unterstützen ausdrücklich, dass die Therapieempfehlung durch den behandelnden Arzt entsprechend klinischer Leitlinien (AGO, S3), die die Verwendung der Tests in unklaren Fällen empfehlen, sowie entsprechend der Bedürfnisse, Wünsche und der persönlichen Situation der Patientin vorgenommen wird.

Daher bitten wir, dies in der Broschüre im Sinne einer neutralen Darstellung entsprechend zu formulieren.

Referenzen:

- AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018. www.ago-online.de, s. 136-139.
- Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323: 224-228.
- Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2008; 26:729-35.
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M, Glas AM, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven JM, Vuylsteke P, Bernardis R, Tryfonidis K, Rutgers E, Piccart M; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375:717-29.
- Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017; 28:1700-1712.
- Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017; 75:284-298.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. 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.
- Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelde P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M; for the EP Investigators. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17: 6012-20.
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, Hammond EH, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, Van Poznak C, Bast RC, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;3:1134-50.
- Hayden JA, Van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158: 280-286.
- Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.0, Dezember 2017. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom, S. 114-126
- Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, Glaspy J, Juhos E, Wardley A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Modiano MR, Vinholes J, Pinter T, Ro-

dríguez-Lescure A, Colwell B, Whitlock P, Provencher L, Laing K, Walde D, Price C, Hugh JC, Childs BH, Bassi K, Lindsay MA, Wilson V, Rupin M, Houé V, Vogel C; TRIO/BCIRG 001 investigators. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14: 72-80.

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, Tomiak E, Al-Tweigeri T, Chap L, Juhos E, Guevin R, Howell A, Fornander T, Hainsworth J, Coleman R, Vinholes J, Modiano M, Pinter T, Tang SC, Colwell B, Prady C, Provencher L, Walde D, Rodriguez-Lescure A, Hugh J, Loret C, Rupin M, Blitz S, Jacobs P, Murawsky M, Riva A, Vogel C; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352: 2302-13.

Schlake G, Kronenwett R, Tiecke F, Kastrup K, Bleuel N, Petry C, Wilhelms S, Tönnies P, Schlake W. EndoPredict-based treatment decision can reduce chemotherapy usage in ER+, HER2- breast cancer. SG-BCC 2015 (poster presentation).

Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359: 781-785.

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.

Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Feb 15 [Epub ahead of print]

Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1446-52.

Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL)

Genomic Health	
6. April 2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir beantragen, die Methodenbewertung für den Oncotype DX Brustkrebstest nicht bis zum Dezember 2023 auszusetzen.</p> <p>Des Weiteren beantragen wir, die Anhörung auf einen Termin ab Mitte Juni festzulegen, um die Möglichkeit aufrecht zu erhalten, die für Anfang Juni erwarteten Langzeitdaten der TAILORx Studie mit in das Anhörungsverfahren aufzunehmen.</p>	<p>Wir beantragen, die Methodenbewertung für den Oncotype DX Brustkrebstest nicht bis zum Dezember 2023 auszusetzen.</p> <p>Die aktuelle Datenlage bietet basierend auf prospektiven Studien mit mehr als 67.000 Patienten und mehreren Validierungs-Studien, die zeigen, dass der Oncotype Dx Brustkrebstest praediktiv hinsichtlich des Chemotherapie-Benefits ist, schon jetzt umfassende Evidenz. Im Jahr 2017 wurden mit den beiden großen Bevölkerungs-basierten Versorgungsstudien Clalit und SEER sowie dem 5 Jahres-Update der in Deutschland durchgeführten randomisierten, prospektiven PlanB Studie der Evidenz für den Oncotype DX Brustkrebstest weitere substantielle Elemente hinzugefügt. Zudem wurden wir von der ECOG ACRIN Studiengruppe Mitte März zeitgleich mit der Abstracteinreichungs-Deadline des ASCO Kongresses darüber informiert, dass die Langzeitergebnisse der TAILORx Studie, der mit über 10.250 Patienten und etwa 1180 Studienzentren größten prospektiven randomisierten Studie in der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs als ‚late breaker‘ bei einem anstehenden großen Kongress eingereicht wurden. Ferner plant die ECOG ACRIN Studiengruppe, die Langzeitdaten der TAILORx Studie zeitnah als Vollpublikation der Fachwelt zur Verfügung zu stellen (Beim ASCO 2015 erschien zeitgleich zur Präsentation der TAILORx 5-Jahres Daten für die Gruppe mit RS<11 die Vollpublikation im New England Journal of Medicine, Sparano et al, N Engl J Med 2015, 375).</p> <p><i>Aussagen aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p><i>„... In Bezug auf die TAILORx Studie besteht auf der Grundlage der publizierten 5-Jahres Ergebnisse der gemäß des eingesetzten Biomarkers (Oncotype DX) klassifizierten Niedrigrisiko-Teilgruppe der Patientinnen die Erwartung, dass (sofern durch die 10-Jahres Ergebnissen bestätigt) diese die Voraussetzungen für den Einsatz des Testes zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllen könnte (S.96).“</i></p> <p><i>„... Zugleich wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten lassen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung dann voraussichtlich erlauben werden.</i></p> <p><i>GKV-SV: Dies kann jedenfalls für die TAILORx Studie bejaht werden</i></p> <p><i>DKG: Dies kann insbesondere für die TAILORx Studie bejaht werden“</i></p> <p>Sollte der GBA auf einer Aussetzung der Entscheidung beharren, beantragen wir die Aussetzung nur für den Oncotype DX Brustkrebstest aufrecht zu erhalten, da nur für diesen Test bereits jetzt ausreichende</p>

Genomic Health	
6. April 2018	
	<p>Evidenz vorliegt. Diese Evidenz wird durch die Langzeitdaten der prospektiven RCT TAILORx noch weiter verfestigt werden.</p> <p>Des Weiteren beantragen wir, die Anhörung auf einen Termin ab Mitte Juni festzulegen, um die Möglichkeit aufrecht zu erhalten, die für Anfang Juni erwarteten Langzeitdaten der TAILORx Studie mit in das Anhörungsverfahren aufzunehmen.</p>
<p>Im Jahr 2017 wurden mit dem 5 Jahres-Update der in Deutschland durchgeführten randomisierten, prospektiven PlanB Studie sowie den beiden großen Bevölkerungs-basierten Versorgungsstudien SEER und Clalit der Evidenz für den Oncotype DX Brustkrebstest weitere substantielle Elemente hinzugefügt.</p>	<p>Nachstehend hier die Kurzzusammenfassung und Referenzen zu den in 2017 publizierten Arbeiten</p> <p><u>Clalit Bevölkerungs-basierte Versorgungsstudie in Israel (Stemmer et al SABCS 2017 Abstrakt [19], update von Stemmer et al, npj Breast Cancer [17,18])</u></p> <p>In Israel ist der Oncotype DX Brustkrebstest für Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung seit Januar 2006 und für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung seit Januar 2008 erstattet. Im Rahmen des Israeli Clalit Health Services Registry wurden 2028 Patientinnen mit ER-positivem Brustkrebs ohne Lymphknotenbeteiligung oder mit Mikrometastasen, sowie 709 Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten an Prüfzentren des Clalit Health Services-Systems, der <u>größten der vier</u> israelischen Krankenversicherungen, bei der insgesamt 54% der israelischen Bevölkerung krankenversichert ist, behandelt. In der nodal negativen Niedrigrisikogruppe mit einem RS<18 lag die Fünfjahresrate für Fernrezidive bei 0,8 % (95 % KI: 0,4 % bis 1,6 %) und das Fünfjahresrisiko, an Brustkrebs zu sterben, bei 0,0 % (95 % KI: 0,0 % bis 0,0 %) [17].</p> <p>Bei 709 Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung zeigte die Kaplan-Meier Schätzung des Fünfjahresrisikos an Brustkrebs zu sterben ein Ergebnis von 0,5 % (95 % KI: 0,1 bis 2,1%) sowie 2,9% (95 % KI: 1,4 bis 6,1%) und 5,7 % (95 % KI: 2,2 bis 14,4%) jeweils für die Niedrig, Mittel- und Hochrisiko Recurrence Score Gruppen [18].</p> <p>Auf dem San Antonio Breast Cancer Congress 2017 wurde eine Real-Life-Auswertung einer Patientinnengruppe von über 1000 N0 / N1mi Östrogenrezeptor (ER) + Brustkrebspatientinnen, bei der die Behandlungsentscheidungen auf Basis des Oncotype DX gefällt wurden und von denen klinische Ergebnisse mit medianer Nachuntersuchung von ca. 9 Jahren vorlagen, vorgestellt. Das 10-Jahres-Risiko von Fernrezidiven und Brustkrebs bedingten Todesfällen bei N0- und N1mi-Patienten mit RS <18 war sehr gering (N0, 4,0% bzw. 1,8%; N1mi, 1,0% und 1,7%), trotz niedriger CT-Nutzung bei diesen Patienten (N0, 1,8%; N1, 6,1%). Die Fernrezidiv- und Brustkrebspezifischen Sterberaten bei N0 RS <18 Patienten, die für die endokrine Therapie allein ausgewählt wurden, betragen 3,9% bzw. 1,9% .</p> <p>Obwohl die Zahlen noch relativ klein sind und in dieser Real Life Versorgungsforschung keine Randomisation geplant war, zeigen die 10 Jahres Outcome Daten bei Patientinnen mit einem RS <25 nur eine sehr kleine Differenz zwischen dem Ergebnis der Chemotherapie Kombinations- oder nur antihormoneller Behandlung. In der Gruppe mit einem RS von 18-25 war das 10 Jahres Risiko für eine Fernmetastase bei</p>

Kommentiert [TH1]: Who is Clalit? Quick description ... either in Sentence oder ...

Genomic Health	
6. April 2018	
	<p>7,6% oder 7,2% für mit Chemotherapie oder nicht Chemotherapie behandelte Patientinnen.</p> <p>Diese Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass Chemotherapie bei Patientinnen mit N0 und N1mic Erkrankung mit einem RS <18 vermieden werden kann. Des Weiteren legen die Daten der Studie nahe, dass der absolute Nutzen der Chemotherapie bei Patientinnen mit einem RS von 18-25 unwahrscheinlich ist.</p> <p><u>SEER Bevölkerungsbasierte Versorgungsstudie aus den Vereinigten Staaten (Miller et al ASCO 2017, Poster [26] Update der Publikation von Petkov et al npj Breast Cancer [27]</u></p> <p>Das SEER-Register ist eine weltweit anerkannte Quelle für real-life Daten im Bereich Krebsinzidenz und Überlebensstatistik, die für ca. 30 % der USA bevölkerungsbezogene Daten sammelt und in den berücksichtigten Regionen über 98 % der aufgetretenen Krebsfälle erfasst. Durchgeführt wurde die Studie an geeigneten Patientinnen, deren Krebserkrankung zwischen Januar 2004 und Dezember 2011 diagnostiziert wurde</p> <p>Beurteilung der Leistung der Standard Grenzwerte 18 and 31 des 21-Gen Assays Oncotype DX bei Hormonrezeptor positivem, Her2-negativem invasiven Brustkrebs vor Veröffentlichung des mittleren Bereiches der TAILORx Studienergebnisse.</p> <p>Die Ergebnisse wurden analysiert für 49.681 Hormonrezeptor positive Her2-negative Brustkrebs Patientinnen, um die Rate des brustkrebspezifischen Überlebens (BCSS) für die unterschiedlichen RS Gruppen (RS <11, RS 11-17, RS 18-25, RS 26-30, und RS ≥31) jeweils in Relation zum dokumentierten Chemotherapie Einsatz zu bestimmen.</p> <p>Mit steigenden RS Werten wurde zunehmend mehr Chemotherapie Einsatz dokumentiert und gleichzeitig nahm das BCSS ab. Nur bei kleinen Anteilen der Gruppen mit einem RS <11 und einem RS von 11-17 wurde ein Einsatz von Chemotherapie dokumentiert. Das BCSS war in beiden Gruppen hoch, ungeachtet des dokumentierten Chemotherapie Einsatzes. Für die Gruppe mit einem RS von 18-25 wurde der Einsatz der Chemotherapie häufiger dokumentiert. Der 5 Jahres Wert für das brustkrebspezifische Überleben lag in dieser Gruppe bei etwa 99% ungeachtet des dokumentierten Chemotherapie Einsatzes. In den Gruppen mit einem RS von 26-30 und RS >31 war die Chemotherapie Verwendung, die als „Ja“ dokumentiert wurde, üblich. Das BCSS war bei Patientinnen mit einem dokumentierten Chemotherapie-Einsatz höher als bei den Patientinnen bei denen ein „Nein/Unbekannt“ dokumentiert wurde. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen der NSABP B-20 Studie, die belegte, dass Patientinnen mit einem hohen Recurrence Score Wert von der Chemotherapie profitieren. Patientinnen in der realen klinischen Praxis mit einem RS<11 oder einem RS Wert von 11-17 haben günstige 5-Jahres BCSS, selbst bei eingeschränkter Chemotherapie Anwendung. Diese Daten unterstützen damit den Einsatz der alleinigen Hormontherapie bei Patientinnen mit einem RS<18.</p>

Genomic Health	
6. April 2018	
	<p><u>PlanB Veröffentlichung der 5 Jahres Ergebnisse (Nitz et al BCRT 2017 [25], Update der Daten von Gluz et al JCO Publikation [3]:</u></p> <p>PlanB, durchgeführt von der Westdeutschen Studiengruppe (WSG), ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-3-Studie, bei der der Oncotype-DX-Assay als Instrument zur Behandlungsentscheidung für Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium, aber mit hohem klinischen Risiko eingesetzt wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen hatten eine HER2-negative Tumorerkrankung mit Lymphknotenbeteiligung (pN1-3) oder eine Hochrisiko-Tumorerkrankung ohne Lymphknotenbeteiligung (definiert als T3 oder T4; Grad 2 oder 3, uPA/PAI-1 erhöht oder Alter ≤ 35). Der Recurrence Score (RS) wurde prospektiv erhoben und bei Hormonrezeptor positiven Patientinnen mit einem $RS < 11$ wurden mit alleiniger Antihormontherapie ohne zusätzliche Chemotherapie therapiert. Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS); die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die Toxizität.</p> <p>Bei 348 /404 (86,1%) der Patientinnen mit einem $RS \leq 11$ wurde auf eine Chemotherapie verzichtet. Nach einem medianen Follow up von 55 Monaten betrug das 5 Jahres Disease Free Survival (DFS) dieser Patientinnen mit einem $RS \leq 11$, sowohl bei N0 als auch bei N1 jeweils 94%. Das OS betrug bei diesen Patientinnen 99%.</p> <p>Das gute 5 Jahres-Outcome in klinisch pathologischen high risk, genomischen low risk pN0-1 Patientinnen mit einem $RS \leq 11$, die ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie behandelt wurden, unterstützt den Einsatz des RS in Kombination mit standardisierter Pathologie für die verbesserte Therapieentscheidung bei Hormonrezeptor positivem Her2-negativem frühen Brustkrebs.</p>
<p>Mitte März zeitgleich mit der Abstract Einreichungs-Deadline des ASCO Kongresses darüber informiert, dass die Langzeitergebnisse der TAILORx Studie, der mit über 10.250 Patienten und 1182 Studienzentren größten prospektiven randomisierten Studie in der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs als ‚late breaker‘ bei einem anstehenden großen Kongress</p>	<p><u>Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der TAILORx Studie:</u></p> <p>Der GBA verweist in den tragenden Gründen auf relevante Daten der noch laufenden Studie TAILORx, deren Ergebnisse in Kürze erwartet werden. Diese Daten wurden seitens ECOG-ACRIN nunmehr angekündigt, weswegen wir mit der vorliegenden Eingabe die Aufhebung der Aussetzung beantragen.</p> <p><u>Studiendesign und Durchführung</u></p> <p>Die TAILORx-Studie wird von der ECOG-ACRIN Cancer Research Group durchgeführt, eine kooperative Gruppe die als Zusammenschluss der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und des American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) entstanden ist. Das Monitoring der Studie wird von einem unabhängigen ECOG-ACRIN Daten-Monitoring-Komitee (DMC) durchgeführt. Dies ist zusammengesetzt aus einer unabhängigen Expertengruppe, die nicht dem Studienteam angehört und zwei Mal im Jahr zusammenkommt.</p> <p>Die Studie besteht aus drei Patientenpopulationen (Abbildung 2):</p>

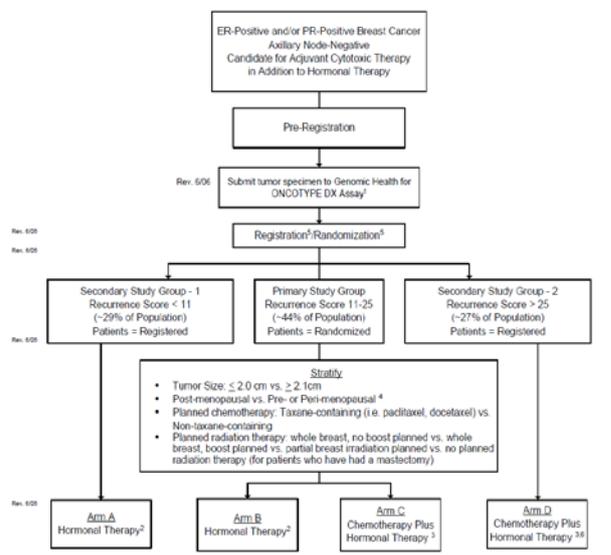
Kommentiert [EM2]:

Genomic Health

6. April 2018

eingereicht wurden. Ferner plant die ECOG ACRIN Studiengruppe, die Langzeitdaten der TAILORx Studie zeitnah als Vollpublikation der Fachwelt zur Verfügung zu stellen.

- Patienten mit einem Recurrence Score® von < 11 erhalten eine ausschließlich endokrine Therapie
- Patienten mit einem Recurrence Score® von 11 – 25 werden randomisiert auf eine ausschließlich endokrine Therapie oder eine Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie und Hormontherapie
- Patienten mit einem Recurrence Score® von > 25 erhalten eine Kombinations-therapie aus Chemotherapie und Hormontherapie



Veröffentlichung zur TAILORx Studie

Die Publikation der Ergebnisse der Patientinnen mit einem geringen Rezidivrisiko (Recurrence Score® von 0 bis 10), die ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt wurden, erfolgte 2015 [13]. Dort wird anhand der geringen Rezidivrate dieser Patientinnen gezeigt, dass diese Patientengruppe keine Chemotherapie benötigt und eine rein endokrine Therapie ausreichend ist. Hierdurch konnten weitreichende Nebenwirkungen vermieden werden, denn nach herkömmlichen pathologischen Parametern wären die Patientinnen höchstwahrscheinlich mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt worden.

Die Patientengruppe der Studie, die einen mittleren Recurrence Score® aufwies, wurde randomisiert: Die eine Hälfte wurde mit endokriner Therapie in Kombination mit Chemotherapie behandelt und die andere Gruppe allein mit endokriner Therapie (Abbildung 2). Wie ECOG-ACRIN mitgeteilt hat, werden die Daten dieser randomisierten Population von 6897 Patientinnen in Kürze vorgestellt werden.

Genomic Health

6. April 2018

Definition des Endpunktes Rezidivfreiheit

Wie oben bereits beschrieben, liegen für TAILORx bereits publizierte Ergebnisse der Patientengruppe der rein endokrin behandelten, nicht randomisierten Subgruppe mit einem Recurrence Score® von 0 bis 10 vor [13]. Hier liegt die 5-Jahres-Rezidivrate, definiert als ipsilateraler Brustkrebs, lokoregionale und Fernrezidive sowie Tod, bei 1,3 %. Die Rezidivfreiheit beträgt somit 98,7 %. Im Gegensatz zur Studienauswertung schließt das IQWiG in seinem Bericht allerdings auch 15 berichtete Fälle von neuem, kontralateralem Brustkrebs mit in die Berechnung der Rezidivrate ein und gibt daher eine höhere Rate von ungefähr 2 % in 5 Jahren an – was immer noch eine sehr geringe Rezidivrate wäre. Genomic Health ist es nicht möglich, die genaue Ereignisrate für Rezidive und kontralaterale Erkrankungen zu ermitteln, da die Durchführung der TAILORx-Studie uns nicht obliegt. Wir erhalten lediglich die Proben zur Bestimmung des Recurrence Score® und sind sonst nicht an der Studiendurchführung und Auswertung beteiligt.

Allerdings steht das Vorgehen des IQWiG im Gegensatz zu den etablierten, standardisierten Definitionen für Wirksamkeitsendpunkte in adjuvanten Brustkrebs-studien (STEEP, *standardized definitions for efficacy end points* [14]). Außerdem wurde bereits gezeigt, dass eine Chemotherapie nur einen marginalen Einfluss auf das spätere Auftreten von kontralateralem Brustkrebs hat. So wurde in einer Studie der *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative* (EBCTCG) nach 15 Jahren Beobachtungszeit von nahezu 29.000 Patientinnen (randomisiert für entweder Chemotherapie oder keine Chemotherapie) kein Effekt einer Chemotherapie auf das Risiko eines zweiten primären Tumors oder auf nicht-Brustkrebs-Mortalität beobachtet [15].

Zusammenfassend ist die Freiheit von Fernrezidiven somit der relevante Endpunkt bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, denn dies ist der Endpunkt, auf den die Chemotherapie einen signifikanten Einfluss zeigt. Da die Chemotherapie nur einen marginalen Einfluss auf das Risiko kontralateraler Rezidive beim frühen Mammakarzinom zeigt, sollten diese in der vorliegenden Fragestellung nicht mit zu dem Endpunkt „Rezidive“ hinzugezählt werden.

Beobachtungszeitraum

Der GBA schreibt in seinen tragenden Gründen:

„In der Gruppe der Patientinnen die mit Hilfe des Biomarkers (Oncotype DX) einem sehr geringen erwarteten Rezidivrisiko zugeordnet worden waren (Recurrence Score <11) wurde ein fern- und loko-regionales rezidivfreies Überleben von 98,7% (95%-Konfidenzintervall 97,9% - 99,2%) nach 5 Jahren beobachtet. Wenn das Auftreten von Rezidiven auch bei 10-jähriger Nachbeobachtung weiterhin sehr begrenzt bleibt, kann dies einen Nutzen für die betroffenen Patientinnen bedeuten, insofern ein sehr geringes Rezidivrisiko eine Chemotherapie entbehrlich macht, insbesondere wenn man die unerwünschten Wirkungen einer Therapie berücksichtigt.“

Im Allgemeinen ist es wichtig, bei der Bewertung der ersten Ergebnisse von TAILORx zu berücksichtigen, dass eine Chemotherapie ihren größten Effekt auf die Therapie von Brustkrebs in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung hat. Die umfassende Meta-Analyse der *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative* (EBCTCG) mit 8575 Patientinnen hat gezeigt, dass

Genomic Health	
6. April 2018	
	<p>die absolute Reduktion der Rezidivrate mittels Anthrazyklin-basierter Chemotherapie nach fünf Jahren bei 8,5 % und nach zehn Jahren bei 8,0 % im Vergleich zu keiner Chemotherapie lag [15]. Die Rezidivrate ist somit nach zehn Jahren nur marginal geringer als nach fünf Jahren, was darauf zurückzuführen ist, dass die Mehrheit der Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre auftritt. Natürlich würde man bei einer längeren Beobachtungszeit generell auch das Auftreten von Rezidiven erwarten, aber es ist sehr unwahrscheinlich, dass diese späten Rezidive durch die adjuvante Chemotherapie hätten verhindert werden können. Dies wird durch die stabile Rezidivrate nach fünf und zehn Jahren nach Therapie verdeutlicht.</p> <p>Darüber hinaus werden klinische Medikamentenstudien in der Indikation Brustkrebs ebenfalls mit einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren akzeptiert. Ein aktuelles Beispiel ist die frühe Nutzenbewertung nach § 35a von Pertuzumab¹ vom 1. Dezember 2015, die auf der Studie NeoSphere beruht, welche einen maximalen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nach Randomisierung der letzten Patientin und den sekundären Endpunkt „Rezidive“ aufweist [16]. Die Studiendauer wurde vom IQWiG akzeptiert.</p> <p>¹ Beginn des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nach § 35a von Pertuzumab im neuen Anwendungsgebiet am 1. September 2015; das neue Anwendungsgebiet lautet „Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“. Daher ist der klinisch relevante Zeitraum für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Chemotherapie fünf Jahre nach Behandlung erreicht. Es ist daher folgerichtig, auch bei der Bewertung der biomarkerbasierten Tests Studien mit einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren einzuschließen und zu berücksichtigen.</p> <p>Zusätzlich zu der bereits vorliegenden Evidenz der 5 Jahresdaten, werden nach der Präsentation der weiteren TAILORx Daten Ergebnisse der randomisierten Studie mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren zur Verfügung stehen.</p>
<p>Ferner beziehen wir uns auf die Punkte, die dem IQWiG bereits zur Verfügung gestellt wurden</p> <p>Prädiktion versus Prognose</p>	<p>Prädiktion versus Prognose</p> <p>Gemäß dem Auftrag des GBA sollen biomarkerbasierte Tests hinsichtlich deren Nutzens zur Entscheidung für oder gegen eine systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom untersucht werden. Diese Bewertung bezieht sich somit auf die prädiktive Aussagekraft eines Tests, da eine Aussage über den Nutzen einer bestimmten Therapie getroffen werden soll. Im Gegensatz dazu steht die prognostische Aussagekraft eines Tests, also die Schätzung des allgemeinen Rezidivrisikos für die Patientinnen unabhängig von einer Therapie [1].</p> <p>Die Methoden zur Entscheidung ob eine Chemotherapie im Gegensatz zu keiner Chemotherapie einen Nutzen beim primären Mammakarzinom hat, müssen also prädiktive Aussagekraft besitzen [1]. Eine Aussage zur Prognose kann zusätzlich getroffen werden, ist aber nicht von primärem Interesse. Der biomarkerbasierte Test Oncotype DX® besitzt nachweislich</p>

Kommentiert [EM3]: Der Auftrag des GBA ging an das IQWiG. Der GBA hat die Aufgabe so definiert

Genomic Health

6. April 2018

prädiktive Aussagekraft (z.B. NSABP-B-20-Studie, Paik et al., 2006 [2]). Das IQWiG hat die randomisierte, kontrollierte Studie von Paik et al. im Rahmen seiner Recherche identifiziert und auch als relevant bewertet. In dieser Studie fand sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem ermittelten Recurrence Score® und der Behandlung mit Chemotherapie (p=0,038), sodass der Nutzen einer Chemotherapie nachweislich mittels Bestimmung des Recurrence Score® verlässlich vorhergesagt werden kann. Somit liegt aus unserer Sicht hinreichend Evidenz für den prädiktiven Nutzen des Recurrence Score® hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom vor.

Traditionelle nicht-biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie sind die Tumorgröße, der Nodalstatus (Tumorbefall der Lymphknoten), das sogenannte Grading des Tumors oder die Bestimmung des Zellproliferationsmarkers Ki-67. Die Größe des Tumors und dessen Nodalstatus liefern zwar prognostische Informationen, doch diese sind der prognostischen und prädiktiven Aussagekraft des Recurrence Score® weit unterlegen. Das standardmäßig durchgeführte Grading des Tumors hat eine hohe Variabilität, je nachdem welche Person die Untersuchung durchgeführt hat (Interobserver-Variabilität) (Abbildung 1).

		Histologisches Grading, zentrales Labor			insgesamt
		1	2	3	
Histologisches Grading, lokales Labor	1	28.0 %	64.6 %	7.3 %	7,2 %
	2	4.4 %	70.8 %	24.8 %	70,0 %
	3	0.8 %	34.7 %	64.5 %	22,8 %
insgesamt		5.2 %	62.2 %	32,6 %	100 %

Abbildung 1: Diskordanz der Ergebnisse des Gradings: Lokale versus zentrale Pathologie (Immunhistochemie). [Quelle: Gluz O et al. *J Clin Oncol.* 2016;34(5 suppl): Abstract 556. [3]]

Ähnlich verhält es sich auch bei der immunhistochemischen Bestimmung des Proteins Ki-67, wie bereits mittels verblindeten, kontrollierten Studien gezeigt wurde [4, 5]. Im Gegensatz zur etablierten *prognostischen* Aussagekraft dieser herkömmlichen Faktoren zur Beurteilung eines Brustkrebstumors, gibt es keine Evidenz für deren *prädiktiven* Wert. In der Studie von Yerushalmi et al. (2010) wurde beispielsweise die vorhandene Evidenz für Ki-67 hinsichtlich dessen prognostischer und prädiktiver Qualität zusammengefasst und explizit darauf hingewiesen, dass derzeit keine prädiktive Aussage mittels Ki-67 hinsichtlich eines Vorteils einer Chemotherapie gegenüber einer endokrinen Therapie getroffen werden kann [6].

Dementsprechend werden diese Parameter auch nicht von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) als prädiktiv

Genomic Health	
6. April 2018	
	<p>anerkannt. Im Gegensatz dazu wird aber Oncotype DX® in der aktuellen Leitlinie der AGO aufgrund dessen prädiktiver Informationen hinsichtlich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie bereits empfohlen [7]. Ebenso erkennen die internationalen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), von St. Gallen und der European Society for Medical Oncology (ESMO) die prädiktive Aussagekraft von Oncotype DX® an [8-11]. Das IQWiG schließt selbst nur Patientinnen mit primärem HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ein, da bei diesen Patientinnen eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unklar sei. Es liegt also – im Gegensatz zu Oncotype DX® – keine prädiktive Aussagekraft für diese herkömmlichen Parameter hinsichtlich des Nutzens einer Chemotherapie vor.</p>
Schlussfolgerung zur Evidenz des Oncotype DX® Brustkrebstestes	<p>Schlussfolgerung zur Evidenz des Oncotype DX® Brustkrebstestes</p> <p>Die Evidenzlage für Oncotype DX® setzt sich aus einer Vielzahl qualitativ hochwertiger analytischer Validitätsstudien, prospektiver-retrospektiver randomisierter kontrollierter Studien ([2, 21-24]), aus über 20 Entscheidungs-Impact-Studien (einschließlich einer deutschen Studie) sowie aus zwei prospektiven Studien (TAILORx, WSG-Plan B) und zwei prospektiv evaluierten, großen Bevölkerungs-basierten Studien (CLALIT-Register, SEER-Datenbank-Analyse) zusammen. Die aktuelle Datenlage bietet basierend auf prospektiven Studien mit mehr als 67.000 Patienten und mehreren Validierungs-Studien, die zeigen, dass der Oncotype Dx Brustkrebstest praediktiv hinsichtlich des Chemotherapie-Benefits ist, schon jetzt umfassende Evidenz.</p> <p>Zusammengenommen bedeutet das für den Oncotype DX® damit den höchsten Grad an Evidenz, der von der Validierung genomischer Tests erwartet und erfüllt werden kann [18].</p> <p>Die Daten der Studien zeigen konsistent, dass Patientinnen mit niedrigem oder mittlerem Recurrence Score® keinen oder nur geringen Zusatznutzen von adjuvanter Chemotherapie haben werden. Somit kann diese teure und Nebenwirkungs-assoziierte Behandlung bei vielen Patientinnen vermieden werden.</p> <p>Der Oncotype DX Test bietet ein nicht anderweitig erreichbares Niveau an prädiktiver und prognostischer Informationen zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit HR+ HER2neu neg. invasivem Brustkrebs.</p> <p>Die jetzt angekündigten Ergebnisse aus der weltweit größten randomisiert-kontrollierten Studie zu Oncotype DX für die Therapieentscheidung bei invasivem Brustkrebs (TailorX) werden bekanntermaßen für die klinische Praxis weltweit von grundlegender Relevanz sein.</p> <p>Wir beantragen daher die Aufhebung der Aussetzung der Bewertung durch den GBA.</p>
Literatur	Siehe angehängtes Extrablatt

Kommentiert [TH4]: 63000 wiederholen aus Eingangsparagraph

Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir beantragen, die Methodenbewertung für den Oncotype DX Brustkrebstest nicht bis zum Dezember 2023 auszusetzen.</p> <p>Des Weiteren beantragen wir, die Anhörung auf einen Termin ab Mitte Juni festzulegen, um die Möglichkeit aufrecht zu erhalten, die für Anfang Juni erwarteten Langzeitdaten der TAILORx Studie mit in das Anhörungsverfahren aufzunehmen.</p>	<p>Wir beantragen, die Methodenbewertung für den Oncotype DX Brustkrebstest nicht bis zum Dezember 2023 auszusetzen.</p> <p>Die aktuelle Datenlage bietet basierend auf prospektiven Studien mit mehr als 67.000 Patienten und mehreren Validierungs-Studien, die zeigen, dass der Oncotype Dx Brustkrebstest praediktiv hinsichtlich des Chemotherapie-Benefits ist, schon jetzt umfassende Evidenz. Im Jahr 2017 wurden mit den beiden großen Bevölkerungs-basierten Versorgungsstudien Clalit und SEER sowie dem 5 Jahres-Update der in Deutschland durchgeführten randomisierten, prospektiven PlanB Studie der Evidenz für den Oncotype DX Brustkrebstest weitere substantielle Elemente hinzugefügt. Zudem wurden wir von der ECOG ACRIN Studiengruppe Mitte März zeitgleich mit der Abstract Einreichungs-Deadline des ASCO Kongresses darüber informiert, dass die Langzeitergebnisse der TAILORx Studie, der mit über 10.250 Patienten und etwa 1180 Studienzentren größten prospektiven randomisierten Studie in der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs als ‚late breaker‘ bei einem anstehenden großen Kongress eingereicht wurden. Ferner plant die ECOG ACRIN Studiengruppe, die Langzeitdaten der TAILORx Studie zeitnah als Vollpublikation der Fachwelt zur Verfügung zu stellen (Beim ASCO 2015 erschien zeitgleich zur Präsentation der TAILORx 5-Jahres Daten für die Gruppe mit RS<11 die Vollpublikation im New England Journal of Medicine, Sparano et al, N Engl J Med 2015, 375).</p> <p><i>Aussagen aus den Tragenden Gründen:</i></p> <p><i>„... In Bezug auf die TAILORx Studie besteht auf der Grundlage der publizierten 5-Jahres Ergebnisse der gemäß des eingesetzten Biomarkers (Oncotype DX) klassifizierten Niedrigrisiko-Teilgruppe der Patientinnen die Erwartung, dass (sofern durch die 10-Jahres Ergebnissen bestätigt) diese die Voraussetzungen für den Einsatz des Testes zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllen könnte (S.96).“</i></p> <p><i>„... Zugleich wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten lassen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung dann voraussichtlich erlauben werden.</i></p> <p><i>GKV-SV: Dies kann jedenfalls für die TAILORx Studie bejaht werden</i></p> <p><i>DKG: Dies kann insbesondere für die TAILORx Studie bejaht werden“</i></p> <p>Sollte der GBA auf einer Aussetzung der Entscheidung beharren, beantragen wir die Aussetzung nur für den Oncotype DX Brustkrebstest aufrecht zu erhalten, da nur für diesen Test bereits jetzt ausreichende Evidenz vorliegt. Diese Evidenz wird durch die Langzeitdaten der prospektiven RCT TAILORx noch weiter verfestigt werden.</p> <p>Des Weiteren beantragen wir, die Anhörung auf einen Termin ab Mitte Juni festzulegen, um die Möglichkeit aufrecht zu erhalten, die für Anfang Juni erwarteten Langzeitdaten der TAILORx Studie mit in das Anhörungsverfahren aufzunehmen.</p>

<p>Im Jahr 2017 wurden mit dem 5 Jahres-Update der in Deutschland durchgeführten randomisierten, prospektiven PlanB Studie sowie den beiden großen Bevölkerungs-basierten Versorgungsstudien SEER und Clalit der Evidenz für den Oncotype DX Brustkrebstest weitere substantielle Elemente hinzugefügt.</p>	<p>Nachstehend hier die Kurzzusammenfassung und Referenzen zu den in 2017 publizierten Arbeiten</p> <p><u>Clalit Bevölkerungsbasierte Versorgungsstudie in Israel (Stemmer et al SABCS 2017 Abstrakt [19], update von Stemmer et al, npj Breast Cancer [17,18])</u></p> <p>In Israel ist der Oncotype DX Brustkrebstest für Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung seit Januar 2006 und für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung seit Januar 2008 erstattet. Im Rahmen des Israeli Clalit Health Services Registry wurden 2028 Patientinnen mit ER-positivem Brustkrebs ohne Lymphknotenbeteiligung oder mit Mikrometastasen, sowie 709 Patientinnen mit 1-3 befallenen Lymphknoten an Prüfzentren des Clalit Health Services-Systems, der groessten der vier israelischen Krankenversicherungen bei der insgesamt 54% der israelischen Bevölkerung krankenversichert ist, behandelt. In der nodal negativen Niedrigrisikogruppe mit einem RS<18 lag die Fünfjahresrate für Fernrezidive bei 0,8 % (95 % KI: 0,4 % bis 1,6 %) und das Fünfjahresrisiko, an Brustkrebs zu sterben, bei 0,0 % (95 % KI: 0,0 % bis 0,0 %) [17].</p> <p>Bei 709 Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung zeigte die Kaplan-Meier Schätzung des Fünfjahresrisikos an Brustkrebs zu sterben ein Ergebnis von 0,5 % (95 % KI: 0,1 bis 2,1%) sowie 2,9% (95 % KI: 1,4 bis 6,1%) und 5,7 % (95 % KI: 2,2 bis 14,4%) jeweils für die Niedrig, Mittel- und Hochrisiko Recurrence Score Gruppen [18].</p> <p>Auf dem San Antonio Breast Cancer Congress 2017 wurde eine Real-Life-Auswertung einer Patientinnengruppe von über 1000 N0 / N1mi Östrogenrezeptor (ER) + Brustkrebspatientinnen, bei der die Behandlungsentscheidungen auf Basis des Oncotype DX gefällt wurden und von denen klinische Ergebnisse mit medianer Nachuntersuchung von ca. 9 Jahren vorlagen, vorgestellt. Das 10-Jahres-Risiko von Fernrezidiven und Brustkrebs bedingten Todesfällen bei N0- und N1mi-Patienten mit RS <18 war sehr gering (N0, 4,0% bzw. 1,8%; N1mi, 1,0% und 1,7%), trotz niedriger CT-Nutzung bei diesen Patienten (N0, 1,8%; N1, 6,1%). Die Fernrezidiv- und Brustkrebspezifischen Sterberaten bei N0 RS <18 Patienten, die für die endokrine Therapie allein ausgewählt wurden, betragen 3,9% bzw. 1,9%</p> <p>Obwohl die Zahlen noch relativ klein sind und in dieser Real Life Versorgungsforschung keine Randomisation geplant war, zeigen die 10 Jahres Outcome Daten bei Patientinnen mit einem RS <25 nur eine sehr kleine Differenz zwischen dem Ergebnis der Chemotherapie Kombinations- oder nur antihormoneller Behandlung.. In der Gruppe mit einem RS von 18-25 war das 10 Jahres Risiko für eine Fernmetastase bei 7,6% oder 7,2% für mit Chemotherapie oder nicht Chemotherapie behandelte Patientinnen.</p> <p>Diese Ergebnisse liefern weitere starke Unterstützung für die Aussage, dass Chemotherapie bei Patientinnen mit N0 und N1mic Erkrankung mit einem RS <18 vermieden werden kann. Des Weiteren legen die Daten der Studie nahe, dass der absolute Nutzen der Chemotherapie bei Patientinnen mit einem RS von 18-25 unwahrscheinlich ist.</p>
--	--

Kommentiert [TH5]: Who is Clalit? Quick description ... either in Sentence oder ...

SEER Bevölkerungsbasierte Versorgungsstudie aus den Vereinigten Staaten (Miller et al ASCO 2017, Poster [26] Update der Publikation von Petkov et al npj Breast Cancer [27]

Das SEER-Register ist eine weltweit anerkannte Quelle für real-life Daten im Bereich Krebsinzidenz und Überlebensstatistik, die für ca. 30 % der USA bevölkerungsbezogene Daten sammelt und in den berücksichtigten Regionen über 98 % der aufgetretenen Krebsfälle erfasst. Durchgeführt wurde die Studie an geeigneten Patientinnen, deren Krebserkrankung zwischen Januar 2004 und Dezember 2011 diagnostiziert wurde

Beurteilung der Leistung der Standard Grenzwerte 18 and 31 des 21-Gen Assays Oncotype DX bei Hormonrezeptor positivem, Her2-negativem invasiven Brustkrebs vor Veröffentlichung des mittleren Bereiches der TAILORx Studienergebnisse.

Die Ergebnisse wurden analysiert für 49.681 Hormonrezeptor positive Her2-negative Brustkrebs Patientinnen, um die Rate des brustkrebspezifischen Überlebens (BCSS) für die unterschiedlichen RS Gruppen (RS <11, RS 11-17, RS 18-25, RS 26-30, und RS ≥31) jeweils in Relation zum dokumentierten Chemotherapie Einsatz zu bestimmen.

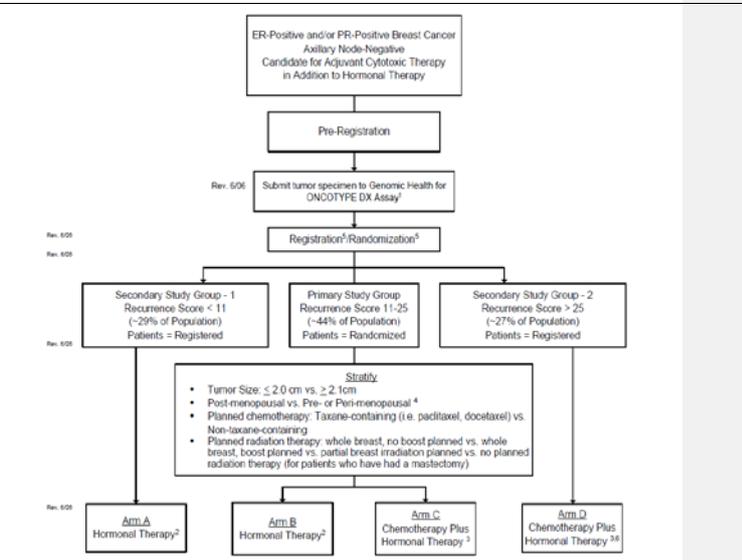
Mit steigenden RS Werten wurde zunehmend mehr Chemotherapie Einsatz dokumentiert und gleichzeitig nahm das BCSS ab. Nur bei kleinen Anteilen der Gruppen mit einem RS <11 und einem RS von 11-17 wurde ein Einsatz von Chemotherapie dokumentiert. Das BCSS war in beiden Gruppen hoch, ungeachtet des dokumentierten Chemotherapie Einsatzes. Für die Gruppe mit einem RS von 18-25 wurde der Einsatz der Chemotherapie häufiger dokumentiert. Der 5 Jahres Wert für das brustkrebspezifische Überleben lag in dieser Gruppe bei etwa 99% ungeachtet des dokumentierten Chemotherapie Einsatzes. In den Gruppen mit einem RS von 26-30 und RS >31 war die Chemotherapie Verwendung, die als „Ja“ dokumentiert wurde, üblich. Das BCSS war bei Patientinnen mit einem dokumentierten Chemotherapie-Einsatz höher als bei den Patientinnen bei denen ein „Nein/Unbekannt“ dokumentiert wurde. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen der NSABP B-20 Studie, die belegte, dass Patientinnen mit einem hohen Recurrence Score Wert von der Chemotherapie profitieren. Patientinnen in der realen klinischen Praxis mit einem RS<11 oder einem RS Wert von 11-17 haben günstige 5-Jahres BCSS, selbst bei eingeschränkter Chemotherapie Anwendung. Diese Daten unterstützen damit den Einsatz der alleinigen Hormontherapie bei Patientinnen mit einem RS<18.

PlanB Veröffentlichung der 5 Jahres Ergebnisse (Nitz et al BCRT 2017 [25], Update der Daten von Gluz et al JCO Publikation [3]:

PlanB, durchgeführt von der Westdeutschen Studiengruppe (WSG), ist eine multizentrische, prospektive, randomisierte Phase-3-Studie, bei der der Oncotype-DX-Assay als Instrument zur Behandlungsentscheidung für Patientinnen mit Brustkrebs im frühen Stadium, aber mit hohem klinischen Risiko eingesetzt wurde. Die eingeschlossenen Patientinnen hatten eine HER2-negative Tumorerkrankung mit Lymphknotenbeteiligung (pN1-3) oder eine Hochrisiko-Tumorerkrankung ohne Lymphknotenbeteiligung (definiert als T3 oder T4; Grad 2 oder 3, uPA/PAI-1 erhöht oder Alter ≤35). Der Recurrence Score (RS) wurde prospektiv erhoben und bei

	<p>Hormonrezeptor positiven Patientinnen mit einem RS<11 wurden mit alleiniger Antihormontherapie ohne zusätzliche Chemotherapie therapiert. Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS); die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und die Toxizität.</p> <p>Bei 348 /404 (86,1%) der Patientinnen mit einem RS ≤11 wurde auf eine Chemotherapie verzichtet. Nach einem medianen Follow up von 55 Monaten betrug das 5 Jahres Disease Free Survival (DFS) dieser Patientinnen mit einem RS ≤11, sowohl bei N0 als auch bei N1 jeweils 94%. Das OS betrug bei diesen Patientinnen 99%.</p> <p>Das gute 5 Jahres-Outcome in klinisch pathologischen high risk, genomischen low risk pN0-1 Patientinnen mit einem RS ≤11, die ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie behandelt wurden, unterstützt den Einsatz des RS in Kombination mit standardisierter Pathologie für die verbesserte Therapieentscheidung bei Hormonrezeptor positivem Her2-negativem frühen Brustkrebs.</p>
<p>Mitte März zeitgleich mit der Abstract Einreichungs-Deadline des ASCO Kongresses darüber informiert, dass die Langzeitergebnisse der TAILORx Studie, der mit über 10.250 Patienten und 1182 Studienzentren größten prospektiven randomisierten Studie in der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs als ‚late breaker‘ bei einem anstehenden großen Kongress eingereicht wurden. Ferner plant die ECOG ACRIN Studiengruppe, die Langzeitdaten der TAILORx Studie zeitnah als Vollpublikation der Fachwelt zur Verfügung zu stellen.</p>	<p><u>Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der TAILORx Studie:</u></p> <p>Der GBA verweist in den tragenden Gründen auf relevante Daten der noch laufenden Studie TAILORx, deren Ergebnisse in Kürze erwartet werden. Diese Daten wurden seitens ECOG-ACRIN nunmehr angekündigt, weswegen wir mit der vorliegenden Eingabe die Aufhebung der Aussetzung beantragen.</p> <p><i>Studiendesign und Durchführung</i></p> <p>Die TAILORx-Studie wird von der ECOG-ACRIN Cancer Research Group durchgeführt, eine kooperative Gruppe die als Zusammenschluss der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und des American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) entstanden ist. Das Monitoring der Studie wird von einem unabhängigen ECOG-ACRIN Daten-Monitoring-Komitee (DMC) durchgeführt. Dies ist zusammengesetzt aus einer unabhängigen Expertengruppe, die nicht dem Studienteam angehört und zwei Mal im Jahr zusammenkommt.</p> <p>Die Studie besteht aus drei Patientenpopulationen (Abbildung 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Patienten mit einem Recurrence Score® von < 11 erhalten eine ausschließlich endokrine Therapie <input type="checkbox"/> Patienten mit einem Recurrence Score® von 11 – 25 werden randomisiert auf eine ausschließlich endokrine Therapie oder eine Kombinationsbehandlung aus Chemotherapie und Hormontherapie <input type="checkbox"/> Patienten mit einem Recurrence Score® von > 25 erhalten eine Kombinations-therapie aus Chemotherapie und Hormontherapie

Kommentiert [EM6]:



Veröffentlichung zur TAILORx Studie

Die Publikation der Ergebnisse der Patientinnen mit einem geringen Rezidivrisiko (Recurrence Score® von 0 bis 10), die ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt wurden, erfolgte 2015 [13]. Dort wird anhand der geringen Rezidivrate dieser Patientinnen gezeigt, dass diese Patientengruppe keine Chemotherapie benötigt und eine rein endokrine Therapie ausreichend ist. Hierdurch konnten weitreichende Nebenwirkungen vermieden werden, denn nach herkömmlichen pathologischen Parametern wären die Patientinnen höchstwahrscheinlich mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt worden. Die Patientengruppe der Studie, die einen mittleren Recurrence Score® aufwies, wurde randomisiert: Die eine Hälfte wurde mit endokriner Therapie in Kombination mit Chemotherapie behandelt und die andere Gruppe allein mit endokriner Therapie (Abbildung 2). Wie ECOG-ACRIN mitgeteilt hat, werden die Daten dieser randomisierten Population von 6897 Patientinnen in Kürze vorgestellt werden.

Definition des Endpunktes Rezidivfreiheit

Wie oben bereits beschrieben, liegen für TAILORx bereits publizierte Ergebnisse der Patientengruppe der rein endokrin behandelten, nicht randomisierten Subgruppe mit einem Recurrence Score® von 0 bis 10 vor [13]. Hier liegt die 5-Jahres-Rezidivrate, definiert als ipsilateraler Brustkrebs, lokoregionale und Fernrezidive sowie Tod, bei 1,3 %. Die Rezidivfreiheit beträgt somit 98,7 %. Im Gegensatz zur Studienauswertung schließt das IQWiG in seinem Bericht allerdings auch 15 berichtete Fälle von neuem, kontralateralem Brustkrebs mit in die Berechnung der Rezidivrate ein und gibt daher eine höhere Rate von ungefähr 2 % in 5 Jahren an – was immer noch eine sehr geringe Rezidivrate wäre. Genomic Health ist es nicht möglich, die genaue Ereignisrate für Rezidive und kontralaterale Erkrankungen zu ermitteln, da die Durchführung der TAILORx-Studie uns nicht obliegt. Wir erhalten lediglich die Proben zur

Bestimmung des Recurrence Score® und sind sonst nicht an der Studiendurchführung und Auswertung beteiligt. Allerdings steht das Vorgehen des IQWiG im Gegensatz zu den etablierten, standardisierten Definitionen für Wirksamkeitsendpunkte in adjuvanten Brustkrebs-studien (STEEP, *standardized definitions for efficacy end points* [14]). Außerdem wurde bereits gezeigt, dass eine Chemotherapie nur einen marginalen Einfluss auf das spätere Auftreten von kontralateralem Brustkrebs hat. So wurde in einer Studie der *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative* (EBCTCG) nach 15 Jahren Beobachtungs-zeit von nahezu 29.000 Patientinnen (randomisiert für entweder Chemotherapie oder keine Chemotherapie) kein Effekt einer Chemotherapie auf das Risiko eines zweiten primären Tumors oder auf nicht-Brustkrebs-Mortalität beobachtet [15]. Zusammenfassend ist die Freiheit von Fernrezidiven somit der relevante Endpunkt bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, denn dies ist der Endpunkt, auf den die Chemotherapie einen signifikanten Einfluss zeigt. Da die Chemotherapie nur einen marginalen Einfluss auf das Risiko kontralateraler Rezidive beim frühen Mammakarzinom zeigt, sollten diese in der vorliegenden Fragestellung nicht mit zu dem Endpunkt „Rezidive“ hinzugezählt werden.

Beobachtungszeitraum

Der GBA schreibt in seinen tragenden Gründen:

„In der Gruppe der Patientinnen die mit Hilfe des Biomarkers (Oncotype DX) einem sehr geringen erwarteten Rezidivrisiko zugeordnet worden waren (Recurrence Score <11) wurde ein fern- und loko-regionales rezidivfreies Überleben von 98,7% (95%-Konfidenzintervall 97,9% - 99,2%) nach 5 Jahren beobachtet. Wenn das Auftreten von Rezidiven auch bei 10-jähriger Nachbeobachtung weiterhin sehr begrenzt bleibt, kann dies einen Nutzen für die betroffenen Patientinnen bedeuten, insofern ein sehr geringes Rezidivrisiko eine Chemotherapie entbehrlich macht, insbesondere wenn man die unerwünschten Wirkungen einer Therapie berücksichtigt.“

Im Allgemeinen ist es wichtig, bei der Bewertung der ersten Ergebnisse von TAILORx zu berücksichtigen, dass eine Chemotherapie ihren größten Effekt auf die Therapie von Brustkrebs in den ersten fünf Jahren nach der Behandlung hat. Die umfassende Meta-Analyse der *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative* (EBCTCG) mit 8575 Patientinnen hat gezeigt, dass die absolute Reduktion der Rezidivrate mittels Anthrazyklin-basierter Chemotherapie nach fünf Jahren bei 8,5 % und nach zehn Jahren bei 8,0 % im Vergleich zu keiner Chemotherapie lag [15]. Die Rezidivrate ist somit nach zehn Jahren nur marginal geringer als nach fünf Jahren, was darauf zurückzuführen ist, dass die Mehrheit der Rezidive innerhalb der ersten fünf Jahre auftritt. Natürlich würde man bei einer längeren Beobachtungszeit generell auch das Auftreten von Rezidiven erwarten, aber es ist sehr unwahrscheinlich, dass diese späten Rezidive durch die adjuvante Chemotherapie hätten verhindert werden können. Dies wird durch die stabile Rezidivrate nach fünf und zehn Jahren nach Therapie verdeutlicht.

Darüber hinaus werden klinische Medikamentenstudien in der Indikation Brustkrebs ebenfalls mit einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren akzeptiert. Ein aktuelles Beispiel ist die frühe Nutzenbewertung nach § 35a von Pertuzumab1 vom 1. Dezember 2015, die auf der Studie NeoSphere beruht, welche einen maximalen Beobachtungs-zeitraum von

	<p>fünf Jahren nach Randomisierung der letzten Patientin und den sekundären Endpunkt „Rezidive“ aufweist [16]. Die Studiendauer wurde vom IQWiG akzeptiert.</p> <p>1 Beginn des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung nach § 35a von Pertuzumab im neuen Anwendungsgebiet am 1. September 2015; das neue Anwendungsgebiet lautet „Neoadjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko“.</p> <p>Daher ist der klinisch relevante Zeitraum für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Chemotherapie fünf Jahre nach Behandlung erreicht. Es ist daher folgerichtig, auch bei der Bewertung der biomarkerbasierten Tests Studien mit einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren einzuschließen und zu berücksichtigen.</p> <p>Zusätzlich zu der bereits vorliegenden Evidenz der 5 Jahresdaten, werden nach der Präsentation der weiteren TAILORx Daten Ergebnisse der randomisierten Studie mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren zur Verfügung stehen.</p>
<p>Ferner beziehen wir uns auf die Punkte, die dem IQWiG bereits zur Verfügung gestellt wurden</p> <p>Prädiktion versus Prognose</p>	<p>Prädiktion versus Prognose</p> <p>Gemäß dem Auftrag des GBA sollen biomarkerbasierte Tests hinsichtlich deren Nutzens zur Entscheidung für oder gegen eine systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom untersucht werden. Diese Bewertung bezieht sich somit auf die prädiktive Aussagekraft eines Tests, da eine Aussage über den Nutzen einer <i>bestimmten</i> Therapie getroffen werden soll. Im Gegensatz dazu steht die prognostische Aussagekraft eines Tests, also die Schätzung des <i>allgemeinen Rezidivrisikos</i> für die Patientinnen unabhängig von einer Therapie [1].</p> <p>Die Methoden zur Entscheidung ob eine Chemotherapie im Gegensatz zu keiner Chemotherapie einen Nutzen beim primären Mammakarzinom hat, müssen also prädiktive Aussagekraft besitzen [1]. Eine Aussage zur Prognose kann zusätzlich getroffen werden, ist aber nicht von primärem Interesse. Der biomarkerbasierte Test Oncotype DX® besitzt nachweislich prädiktive Aussagekraft (z.B. NSABP-B-20-Studie, Paik et al., 2006 [2]). Das IQWiG hat die randomisierte, kontrollierte Studie von Paik et al. im Rahmen seiner Recherche identifiziert und auch als relevant bewertet. In dieser Studie fand sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem ermittelten Recurrence Score® und der Behandlung mit Chemotherapie (p=0,038), sodass der Nutzen einer Chemotherapie nachweislich mittels Bestimmung des Recurrence Score® verlässlich vorhergesagt werden kann.</p> <p>Somit liegt aus unserer Sicht hinreichend Evidenz für den prädiktiven Nutzen des Recurrence Score® hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom vor.</p> <p>Traditionelle nicht-biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie sind die Tumorgroße, der Nodalstatus (Tumorbefall der Lymphknoten), das sogenannte Grading des Tumors oder die Bestimmung des Zellproliferationsmarkers Ki-67. Die Größe des Tumors und dessen Nodalstatus liefern zwar prognostische Informationen, doch diese sind der prognostischen und prädiktiven Aussagekraft des Recurrence Score® weit unterlegen. Das standardmäßig durchgeführte Grading des Tumors hat eine hohe Variabilität, je nachdem welche Person</p>

Kommentiert [EM7]: Der Auftrag des GBA ging an das IQWiG. Der GBA hat die Aufgabe so definiert

die Untersuchung durchgeführt hat (Interobserver-Variabilität) (Abbildung 1).

		Histologisches Grading, zentrales Labor			insgesamt
		1	2	3	
Histologisches Grading, lokales Labor	1	28.0 %	64.6 %	7.3 %	7,2 %
	2	4.4 %	70.8 %	24.8 %	70,0 %
	3	0.8 %	34.7 %	64.5 %	22,8 %
insgesamt		5.2 %	62.2 %	32,6 %	100 %

Abbildung 1: Diskordanz der Ergebnisse des Gradings: Lokale versus zentrale Pathologie (Immunhistochemie). [Quelle: Gluz O et al. *J Clin Oncol*. 2016;34(5 suppl): Abstract 556. [3]]

Ähnlich verhält es sich auch bei der immunhistochemischen Bestimmung des Proteins Ki-67, wie bereits mittels verblindeten, kontrollierten Studien gezeigt wurde [4, 5]. Im Gegensatz zur etablierten *prognostischen* Aussagekraft dieser herkömmlichen Faktoren zur Beurteilung eines Brustkrebstumors, gibt es keine Evidenz für deren *prädiktiven* Wert. In der Studie von Yerushalmi et al. (2010) wurde beispielsweise die vorhandene Evidenz für Ki-67 hinsichtlich dessen prognostischer und prädiktiver Qualität zusammengefasst und explizit darauf hingewiesen, dass derzeit keine prädiktive Aussage mittels Ki-67 hinsichtlich eines Vorteils einer Chemotherapie gegenüber einer endokrinen Therapie getroffen werden kann [6].

Dementsprechend werden diese Parameter auch nicht von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) als prädiktiv anerkannt. Im Gegensatz dazu wird aber Oncotype DX® in der aktuellen Leitlinie der AGO aufgrund dessen prädiktiver Informationen hinsichtlich des Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie bereits empfohlen [7]. Ebenso erkennen die internationalen Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), von St. Gallen und der European Society for Medical Oncology (ESMO) die prädiktive Aussagekraft von Oncotype DX® an [8-11]. Das IQWiG schließt selbst nur Patientinnen mit primärem HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ein, da bei diesen Patientinnen eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unklar sei. Es liegt also – im Gegensatz zu Oncotype DX® – keine prädiktive Aussagekraft für diese herkömmlichen Parameter hinsichtlich des Nutzens einer Chemotherapie vor.

Schlussfolgerung zur Evidenz des Oncotype DX® Brustkrebstestes

Schlussfolgerung zur Evidenz des Oncotype DX® Brustkrebstestes
Die Evidenzlage für den Oncotype DX® setzt sich aus einer Vielzahl qualitativ hochwertiger analytischer Validitätsstudien, prospektiver-retrospektiver randomisierter kontrollierter Studien ([2, 21-24]), aus über 20 Entscheidungs-Impact-Studien (einschließlich einer deutschen Studie) sowie aus zwei prospektiven Studien (TAILORx, WSG-Plan B) und zwei prospektiv evaluierten, großen Bevölkerungs-basierten Studien (CLALIT-

Kommentiert [TH8]: 63000 wiederholen aus Eingang paragraph

	<p>Register, SEER-Datenbank-Analyse) zusammen. Die aktuelle Datenlage bietet basierend auf prospektiven Studien mit mehr als 67.000 Patienten und mehreren Validierungs-Studien, die zeigen, dass der Oncotype Dx Brustkrebstest praediktiv hinsichtlich des Chemotherapie-Benefits ist, schon jetzt umfassende Evidenz.</p> <p>Zusammengenommen bedeutet das für den Oncotype DX® damit den höchsten Grad an Evidenz, der von der Validierung genomischer Tests erwartet und erfüllt werden kann [18].</p> <p>Die Daten der Studien zeigen konsistent, dass Patientinnen mit niedrigem oder mittlerem Recurrence Score® keinen oder nur geringen Zusatznutzen von adjuvanter Chemotherapie haben werden. Somit kann diese teure und Nebenwirkungs-assoziierte Behandlung bei vielen Patientinnen vermieden werden.</p> <p>Der Oncotype DX Test bietet ein nicht anderweitig erreichbares Niveau an prädiagnostischer und prognostischer Informationen zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit HR+ HER2neu neg. invasivem Brustkrebs.</p> <p>Die jetzt angekündigten Ergebnisse aus der weltweit größten randomisiert-kontrollierten Studie zu Oncotype DX für die Therapieentscheidung bei invasivem Brustkrebs (TailorX) werden bekanntermaßen für die klinische Praxis weltweit von grundlegender Relevanz sein.</p> <p>Wir beantragen daher die Aufhebung der Aussetzung der Bewertung durch den GBA.</p>
Literatur	Siehe angehängtes Extrablatt

Beschluss zur Qualitätssicherung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir regen an, die Patientinnen Information zur Qualitätssicherung zu überarbeiten und die aktuelle Evidenz, im Besonderen die in Kürze zur Verfügung stehenden Daten der TAILORx Studie, mit zu integrieren.</p>	<p>Grundsätzlich unterstützen wir die Information der Patientinnen.</p> <p>Die zur Zeit vorliegende Information für die Patientinnen wurde auf Basis der Daten des IQWiG Abschlußberichtes erstellt, und enthält damit nicht den aktuellen Datenstand. Es wurden nur Daten eingeschlossen, die bis zum Sommer 2016 publiziert wurden.</p> <p>Im Jahr 2017 wurden mit den beiden großen Bevölkerungs-basierten Versorgungsstudien Clalit und SEER sowie dem 5 Jahres-Update der in Deutschland durchgeführten randomisierten, prospektiven PlanB Studie der Evidenz für den Oncotype DX Brustkrebstest weitere substantielle Elemente hinzugefügt. Die aktuelle Datenlage bietet basierend auf prospektiven Studien mit mehr als 67.000 Patienten und mehreren Validierungs-Studien, die zeigen, dass der Oncotype Dx Brustkrebstest praediktiv hinsichtlich des Chemotherapie-Benefits ist, schon jetzt umfassende Evidenz.</p> <p>Zudem wurden wir von der ECOG ACRIN Studiengruppe Mitte März zeitgleich mit der Abstracteinreichungs-Deadline des ASCO Kongresses darüber informiert, dass die Langzeitergebnisse der TAILORx Studie, der mit über 10.250 Patienten und 1182 Studienzentren größten prospektiven randomisierten Studie in der adjuvanten Behandlung von</p>

	<p>Brustkrebs als ‚late breaker‘ bei einem anstehenden großen Kongress eingereicht wurden. Ferner plant die ECOG ACRIN Studiengruppe, die Langzeitdaten der TAILORx Studie zeitnah als Vollpublikation der Fachwelt zur Verfügung zu stellen (Beim ASCO 2015 erschien zeitgleich zur Präsentation der TAILORx 5-Jahres Daten für die Gruppe mit RS<11 die Vollpublikation im New England Journal of Medicine, Sparano et al, N Engl J Med 2015, 375). Diese wichtigen Studien sollten bei der Information Berücksichtigung finden.</p> <p>Die Einbeziehung der Chemotherapie-assoziierten Nebenwirkungen ist wichtig bei der persönlichen Therapieentscheidung.</p> <p>Zitat aus der Patientinnen Informationsbroschüre des GBA: ...“Wie häufig solche Nebenwirkungen auftreten, ist kaum erforscht. Schwere Komplikationen nach der Therapie sind zwar selten, wiegen aber besonders schwer. Zu ihnen zählen zum Beispiel Nervenschäden.“ ...</p> <p>Die aktuelle Standardtherapie in der adjuvanten Chemotherapie des frühen invasiven Brustkrebses besteht aus einem Kombinationsschema aus Taxol und einem Anthrazyklin, die zur Zeit bei ca. 80% der mit zusätzlicher Chemotherapie behandelten Patientinnen angewendet wird. Durch diese Kombination kann es verstärkt zum Auftreten der auch vom IQWiG aufgeführten Nervenschäden kommen, die zu einem nicht unerheblichen Prozentsatz nicht reversibel sind.</p> <p>Aus unserer Sicht ist den gynäkologischen und onkologischen tätigen Mediziner, die den Oncotype DX anwenden, bewusst, dass es sich hierbei um eine personalisierte Form der Diagnostik handelt, mit der die Therapieentscheidung weiter präzisiert werden kann. Die Therapieentscheidung wird auf Basis dieser ergänzenden, präzisierenden Diagnostik mit der Patientin besprochen und danach eine finale Therapieentscheidung festgelegt.</p> <p>Die Qualitätssicherung in Form einer Maßnahme, wie auch von der DKG/KBV gefordert, empfinden wir als die richtige Vorgehensweise.</p> <p>Wir regen an, die Patientinnen Information zur Qualitätssicherung zu überarbeiten und die aktuelle Evidenz, im Besonderen die in Kürze zur Verfügung stehenden Daten der TAILORx Studie, mit zu integrieren.</p>

Literatur

1. Ballman KV (2015): Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol*; 33(33):3968-71.
2. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. (2006): Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 24(23):3726-34.
3. Gluz O, Nitz U, Christgen M, et al. Prognostic impact of 21 Gene Recurrence Score, IHC4, and central grade in high-risk HR+/HER2- early breast cancer: 5-year results of the prospective phase III WSG PlanB trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(5 suppl): Abstract 556.
4. Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherrer C, Frick H, Kaup D, Noske A, et al. (2012): How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss Working Group of Breast- and Gynecopathologists. *PLoS One*; 7(5):e37379.
5. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. (2013): An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*; 105(24):1897-906.
6. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA (2010): Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*; 11(2):174-83.
7. AGO (2015): Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Prognostische und prädiktive Faktoren. [Zugriff: 30.11.2015]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren_NEU_150216.pdf.
8. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. (2013): Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24(9):2206-23.
9. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. (2007): American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*; 25(33):5287-312.
10. National Comprehensive Cancer Network (2010): NCCN Breast Cancer Guidelines Version 1.2011/3.2010. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
11. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. (2013): Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24 Suppl 6:vi7-23.
12. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009): Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*; 101(21):1446-52.
13. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. (2015): Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*; 373(21):2005-14.
14. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. (2007): Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*; 25(15):2127-32.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 365(9472):1687-717.
16. IQWiG. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 343). 2015.
17. Stemmer S, Steiner M, Shulamith R, Geffen D, et al. (2017): Clinical outcomes in patients with node-negative breast cancer treated based on the recurrence score results: evidence from a large prospectively designed registry; *npj Breast Cancer* (2017) 3:33
18. Stemmer S, Steiner M, Shulamith R, Geffen D, et al. (2017): Clinical outcomes in ER+ HER2 - node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry, *npj Breast Cancer* (2017) 3:32
19. Stemmer et al, SABC P1-07-14

20. Shak S, Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, et al. [P5-15-01] Breast cancer specific survival in 38,568 patients with node negative hormone receptor positive invasive breast cancer and oncotype DX recurrence score results in the SEER database. SABCs 2015; San Antonio.
21. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, et al. (2010): Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol*; 28(11):1829-34.
22. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. (2010): Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*; 11(1):55-65.
23. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu JE, Jeong J-H, et al. Prognostic impact of the 21-gene recurrence score (RS) on disease-free and overall survival of node-positive, ER-positive breast cancer patients (pts) treated with adjuvant chemotherapy: Results from NSABP B-28. ASCO Breast Cancer Symposium 2012: *J Clin Oncol*.
24. Penault-Llorca FM, Filleron T, Asselain B, Baehner FL, Fumoleau P, Lacroix-Triki M, et al. Prediction of recurrence with the Oncotype DX recurrence score in node-positive, HR-positive, breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: Results from PACS01 trial. ASCO Annual Meeting 2014: *J Clin Oncol*. p. abstr. 11052.
25. Nitz et al. *Breast Cancer Research Treatment* 2017; DOI 10.1007/s10549-017-4358-6
26. Miller D et al., The performance of the 21-gene assay standard cutpoints of 18 and 31 in HR+, HER2- invasive breast cancer (BC), while waiting for TAILORx mid-range recurrence score results. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl (May 2017) 537-537.
27. Petkov et al.; Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer*. 2016 Jun 8;2: 16017



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V und gem. § 136 Abs. 3 SGB V
zu den Beschlusssentwürfen des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der

- Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie der
- Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung sowie über einen
- Beschlusssentwurf zur Qualitätssicherung zum Thema:

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

Berlin, 06.04.2018

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 09.03.2018 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zum Beschlussentwurf des G-BA über Änderungen sowohl der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung sowie der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgefordert. Die geplanten Änderungen betreffen sogenannte biomarkerbasierte (molekularbiologische) Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Die Bewertung von biomarkerbasierten Tests war im Oktober 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt worden.

Der G-BA beauftragte im April 2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Im Oktober 2016 legte das IQWiG hierzu seinen Abschlussbericht vor (D14-01), der eine wesentliche Grundlage für die Beratungen des G-BA bildete.

In dem Bericht zieht das IQWiG das Fazit, dass für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur beschriebenen Entscheidungsfindung auf Grundlage der ausgewerteten Studien derzeit kein Anhaltspunkt vorliege.

Der G-BA teilt die Ansicht, dass aufgrund der verfügbaren Daten die Fragestellung noch nicht abschließend beurteilbar ist. Diese Einschätzung sei darauf zurückzuführen, dass abschließende Ergebnisse von Studien mit einer hinreichend langen Nachbeobachtungszeit derzeit nicht vorlägen oder der Anteil an auswertbaren Daten aus bereits durchgeführten Studien als zu gering angesehen werde.

Der G-BA vertritt daher in den tragenden Gründen die Erwartung, dass aufgrund laufender Studien (und damit auch ohne das Mittel einer Erprobungs-Richtlinie) in absehbarer Zeit Erkenntnisse vorgelegt werden können, die eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben. Demzufolge beabsichtigt der G-BA, seine weiteren Beratungen gemäß seiner Verfahrensordnung bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse auszusetzen. Die Aussetzung soll bis zum 31. Dezember 2023 gelten.

Verbunden mit der Aussetzung ist die Festlegung von Anforderungen für Struktur- und Prozessqualität der zwischenzeitlichen Leistungserbringung. Darin sollen die prozessualen Voraussetzungen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests geregelt werden. Ziel soll es sein, die in Frage kommenden Patientinnen bei der Entscheidung zu unterstützen, ob sie für die weitere Therapiegestaltung einen biomarkerbasierten Test für sich angewendet wissen wollen oder nicht. Wesentlicher Regelungsgegenstand dieser Qualitätssicherungsmaßnahme ist die Durchführung der ärztlichen Aufklärung der Patientin über die Anwendung des biomarkerbasierten Tests. Neben der Aushändigung einer schriftlichen Entscheidungshilfe ist vorgesehen, die Aufklärung der Patientin an detailliert definierte fachärztliche Qualifikationen zu koppeln.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den Beschlussentwürfen wie folgt Stellung:

- **Zur Aussetzung der Entscheidung**

Die Bundesärztekammer teilt die Einschätzung des G-BA (und auch des IQWiG), dass die Evidenzlage für den Einsatz von biomarkerbasierten Tests als Entscheidungshilfen für die Durchführung oder den Verzicht auf Chemotherapie verbesserungsbedürftig ist. In Expertenkreisen besteht gleichfalls Konsens über den dringenden Forschungsbedarf für

die weitere Untersuchung und klinische Validierung. Dies drückt sich etwa in folgender, fachlich ausgewogen und plausibel erscheinender Aussage der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms vom November 2017 (AWMF-Registernummer 032-045OL) aus: „*Hinsichtlich des Nutzens der Multigentests besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend sind.*“

Der Empfehlungsgrad, einen methodisch standardisierten und klinisch validierten Multigentest bei der Entscheidung heranzuziehen („...*bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben*“), hat in der Leitlinie „*kann*“-Status (Empfehlungsgrad 0). Vorrangiges Ziel muss daher die zeitnahe Verbesserung und Klärung der Evidenzlage sein.

Aus ärztlicher Sicht ist überdies festzustellen, dass die im Auftrag des G-BA erfolgte Bewertung durch das IQWiG fraglos auf hohem methodischem Niveau erfolgt ist, der Beratungsbedarf der Patientinnen durch ihre behandelnden Ärztinnen und Ärzte im Verlauf der Therapie aber gleichfalls hoch ist. Zusätzliche und dabei möglichst verlässliche Entscheidungshilfen könnten helfen, die Patientinnen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung noch besser beratend unterstützen zu können.

Konventionelle klinisch-pathologische Parameter sind oft nicht ausreichend präzise, um diejenigen Patientinnen zu stratifizieren, die von einer ausschließlich endokrinen Therapie profitieren könnten. Die molekulare Diagnostik, insbesondere mittels Genexpressionsanalysen, kann hier zusätzliche Informationen liefern und dazu beitragen, eine Übertherapie bzw. die Wahl einer Chemotherapie mit ihrer nicht unbeträchtlichen Rate an unerwünschten Nebenwirkungen zu vermeiden.

Aus Sicht der Bundesärztekammer darf die Aussetzung der Entscheidung des G-BA bis Ende 2023 nicht als unverrückbare Frist aufgefasst werden. Sobald Anzeichen für eine ausreichende Evidenzlage vorliegen, sollten eine Bewertung der Studienlage sowie die Klärung der Kostenübernahme im Interesse der Handlungssicherheit für die betroffenen Patientinnen und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte unverzüglich erfolgen.

- **Zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung**

Die Bundesärztekammer hält es für sinnvoll, die vor einer Anwendung biomarkerbasierter Tests obligatorische ärztliche Aufklärung der Patientinnen an bestimmte fachärztliche Qualifikationen zu koppeln. Die im Beschlussentwurf aufgeführte Konstellation

- a) Fachärztin oder Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder
- b) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder
- c) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatz-Weiterbildung Medikamentöse Tumortherapie

erscheint hierzu geeignet, wäre vor allem aber auch kongruent mit Vorgaben des G-BA an anderer Stelle, siehe die Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität in der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V im Abschnitt für gynäkologische Tumoren. Die dort definierten Anforderungen an die ärztlichen Qualifikationen für die sogenannte „Teamleitung“ und das „Kernteam“ wären den oben beschriebenen Ansprüchen vergleichbar.

Der Einsatz von biomarkerbasierten Tests bei Unsicherheit in der Frage einer adjuvanten Chemotherapie bei bestimmten Brustkrebs-Patientinnen ist seit 2016 Bestandteil der

ASV-Richtlinie (dort unter der Bezeichnung „Genexpressionstests“). Damit besteht bereits jetzt die Möglichkeit des Einsatzes (und der Vergütung) von biomarkerbasierten Tests als Entscheidungshilfen für die Durchführung einer Chemotherapie. Schon deshalb wäre es zu begrüßen, wenn biomarkerbasierte Tests auch in der Regelversorgung möglichst bald zur Verfügung stehen könnten.



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

Agendia	
April 6, 2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Überlegungen	<p>Aufgrund von Fortschritten in der Diagnosetechnologie, verbessertem Screening und besserer Patientenaufklärung wurden viele Brustkrebserkrankungen in früheren Stadien diagnostiziert. Im Jahr 2012 werden in Deutschland jährlich etwa 70.000 Fälle von Brustkrebs mit kleinem, hormonrezeptorpositivem, lymphknoten-negativem Anteil (~90%) an allen Brustkrebserkrankungen diagnostiziert (KfKD, 2016). Brustkrebs stellt eine erhebliche Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar und macht 10 % der gesamten Krebskosten in der Europäischen Union aus (Aggarwal et al., 2014). Glücklicherweise haben die meisten dieser Patienten eine ausgezeichnete Prognose, vor allem mit dem Zusatz einer adjuvanten endokrinen Therapie. Allerdings gibt es immer noch einen signifikanten Teil dieser Gruppe (ca. 15%), die trotz geeigneter endokriner Therapie ein Rezidiv erleiden, und das sind die Patienten, die von einer systemischen Chemotherapie profitieren können. Eine Überbehandlung stellt eine erhebliche Belastung (physische, emotionale und finanzielle) für die betroffenen Personen, ihre Familien, ihre Arbeitgeber, die nationalen Gesundheitsdienstleister und die gesamte Gemeinschaft dar. Die Herausforderung für die Onkologie besteht derzeit darin, festzustellen, welche Patienten von einer Chemotherapie profitieren würden, da die große Mehrheit der Patienten überbehandelt würde, wenn alle routinemäßig eine Chemotherapie erhalten würden.</p>
<p>Wir sind nicht damit einverstanden, dass die Entscheidung des GBA verschoben- und Punkt 14 eingefügt wird, gemäß Anhang III ("Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind") wird nach Punkt 13, Punkt 14 eingefügt. "14. Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei primärem Brustkrebs.</p>	<p>Für MammaPrint wurde mit der Veröffentlichung der 5-Jahres-Ergebnisdaten der MINDACT-Studie (Cardoso et al, NEJM, 2016) die höchste Evidenzstufe (Level of Evidence (LoE)) erreicht. Diese Evidenzstufe wurde von den Mitgliedern der American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Guidelines Committee vorgeschlagen und wurde häufig zitiert und zur Bestimmung des klinischen Nutzens von Brustkrebs-Profilen verwendet (Hayes, JNCI, 1996).</p> <p>Auch bei alternativen Biomarkern wurde mit der Veröffentlichung der retrospektiv-prospektiven Analyse von archivierten Proben aus randomisierten Studien ein Level-IB-Nachweis erreicht; der Level-IB-Nachweis kann mit positiven Ergebnissen aus zwei retrospektiv-prospektiven Studien erreicht werden, die ursprünglich nicht für den Profilitzen entwickelt wurden (Simon et al, JNCI 2009).</p> <p>Mit dem jetzt erreichten Evidenzniveau haben viele Brustkrebs-Leitlinienkomitees weltweit Biomarker-Tests wie MammaPrint in ihre Leitlinien aufgenommen.</p> <p>Die deutschen AGO-Leitlinien empfehlen 4 Tests, die entweder retrospektiv mit LoE IB (Endopredict und Prosigna) oder prospektiv mit LoE IA (MammaPrint und Oncotype DX) für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert wurden. Die Leitlinien zeigen, wie die MINDACT-Studie</p>

Agendia

April 6, 2018

Entscheidung gültig bis 31. Dezember 2023".

hervorragende Ergebnisse bei pN0-1-Patienten mit geringem Risiko bestätigt hat (Liedtke et al, 2017, Breast Care).

Die deutsche **S3-Leitlinie** hat auch die Empfehlungsnote 0 unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden vergeben. Wenn die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine klare Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit einem ER- / PgR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Brustkrebs erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigen-Test (MammaPrint) in der Entscheidung verwendet werden. Zusätzlich zu ER, PgR und HER2 wurden ausreichende Nachweise für den klinischen Nutzen von MammaPrint Multigen-Tests bei nodal-negativen Patienten mit ER / PR-positiven, HER2-negativen Karzinomen erbracht.

Die Evidenzqualität für MammaPrint wurde mit "hoch" bewertet. Die fokussierte Aktualisierung 2018 identifizierte auch einen potenziellen Nutzen von MammaPrint bei nodal-positiven Patienten mit ER / PR-positivem HER2-negativem Brustkrebs und 1 bis 3 betroffenen Lymphknoten und hohem klinischen Risiko (MINDACT-Kategorisierung) (Evidenzqualität: hoch).

Die **ASCO-Leitlinien** besagen, dass "ein auf Biomarkern basierender Test als klinisch nützlich beurteilt wird, wenn die Verwendung des Tests mit einem günstigen Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden im Vergleich zur Behandlung des Patienten ohne das Ergebnis des Biomarkertests verbunden ist" (Harris et al, JCO, 2016). Nach der Veröffentlichung der MINDACT-Ergebnisse wurden die Leitlinien aktualisiert, um MammaPrint für HR+/Her2-Patienten mit hohem klinischen Risiko und ohne Einschränkung der Tumorgröße zu verwenden. MammaPrint ist auch der einzige Test, der für den Einsatz bei knotenpositiven Patienten empfohlen wird (Krop et al, JCO, 2017).

Die **ESMO-Leitlinien** (veröffentlicht vor den MINDACT-Ergebnissen) erkannten MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna und Endopredict mit klinischem Evidenzgrad IB- an, während sie auf Evidenzgrad-IA-Beweise für die Profile aus großen prospektiven randomisierten Studien warteten (Senkus et al, Ann Oncol, 2015).

Die **St. Gallen International Expert Consensus Conference** war sich einig, dass "Genexpressionssignaturen der Standardpathologie vorzuziehen sind, um Patienten zu identifizieren, bei denen eine Chemotherapie entfallen kann". Und dass "es keine Rolle für diese Signaturen bei klinischen Patienten mit geringem Risiko und ähnlichen Situationen gibt, bei denen eine Chemotherapie unter keinen Umständen angezeigt wäre" (Curigliano et al, Ann Oncol, 2017).

Bei Verwendung des MammaPrint Tests, wie in den Leitlinien vorgeschlagen, würde dies dazu führen, dass der MammaPrint Test bei 50% der Hormonrezeptor-positiven Patienten eingesetzt würde, was dazu führt, dass etwa die Hälfte der Patienten auf eine Chemotherapie verzichten könnte.

Die Verschiebung des Einsatzes von Genexpressionstests um weitere fünf Jahre wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten, mit all den negativen Nebenwirkungen, Patientenmorbiditäten und Kosten für die Krankenhäuser.

Agendia

April 6, 2018

Wir stimmen nicht mit der Aussage überein, dass "es noch nicht genügend Beweise gibt".
Absatz 1 von Anlage-2_TrGr_MVVV-RL_Aussetz-Biomarker_2018-03-08

Siehe Kommentare oben und weiter unten.

Wir möchten unsere Bedenken über die Erwähnung klinisch-pathologischer Faktoren wie z.B. des Gradings als zuverlässiger klinisch-pathologischer Faktor zur Bestimmung der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie in Abschnitt 2.1 zum Ausdruck bringen:
"Daher werden klinisch-pathologische Faktoren wie Alter, Lymphknotenstatus und Grading (Maß der Tumorzellendifferenzierung) zur Beurteilung der Notwendigkeit oder Zweckmäßigkeit einer adjuvanten Therapie herangezogen".

In den medizinischen Hintergrundinformationen wird nicht erwähnt, dass die klinisch-pathologischen Faktoren, die zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie verwendet werden, mit variabler Genauigkeit gemessen werden. Daher sind sie sehr anfällig für persönliche Interpretationen und können dazu führen, dass sich die Patientenversorgung von einem Gesundheitsdienstleister zum anderen mit potenziell nachteiligen klinischen Ergebnissen für die Patienten unterscheidet.

Beispielsweise ist die Reproduzierbarkeit der Tumorklassifizierung zwischen verschiedenen Pathologen nicht einheitlich beschrieben und eine sehr hohe Variabilität ist gut dokumentiert (Longacre et al, 2006, Mod Pathol). Wie aus der NSABP B14-Studie (Paik et al, 2004 NEJM) hervorgeht, 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 (Tabelle 3 des Ergänzenden Anhangs und untenstehende Tabelle).

Pathologist C vs Pathologist A		Pathologist A			
		Well	Moderate	Poor	Total
Pathologist C	Well	76	31	0	107
	Moderate	140	221	52	413
	Poor	8	44	96	148
	Total	224	296	148	668

Concordance = 59%; Kappa = 0.34 (0.28, 0.40)

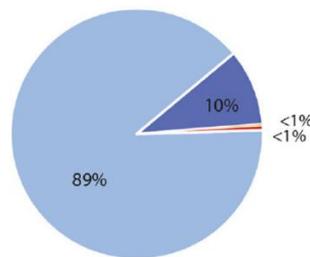
Supplement to Paik et al., NEJM 2004; 351:2817-26.

Auch beim Vergleich der Pathologie zwischen den Ländern gibt es große Unterschiede, die bei der Einführung einer zentralen pathologischen Untersuchung zwar reduziert werden können (Thomas et al., 2017, BCRT), aber immer noch nicht in allgemeiner Übereinstimmung sind. Eine große Reproduzierbarkeitsstudie für Ki-67 kam außerdem zu dem Schluss, dass Ki-67 nur sehr schwer dezentral und zuverlässig zu beurteilen ist (Dowsett et al, JNCI, 2011).

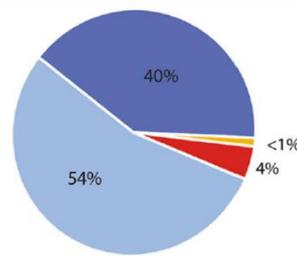
Selbst bei Verwendung einer zentral bewerteten, qualitativ hochwertigen Pathologie ist der Einsatz einer molekularen Klassifikation wie MammaPrint in Kombination mit Blueprint zur Identifizierung molekularer Subtypen in der Lage, eine größere Gruppe von Patienten mit geringem Rezidivrisiko zu identifizieren. Vergleicht man die Subtypisierung auf Basis einer zentral

bewerteten, qualitativ hochwertigen Pathologie einschließlich Ki-67 mit der molekularen Klassifikation mittels MammaPrint und BluePrint bei 5806 Patienten aus der MINDACT-Studie, so wurden 1738 Patienten (30%) reklassifiziert. Die folgende Abbildung zeigt die Reklassifizierung der Patienten nach MammaPrint/BluePrint-Ergebnis für jede, von der zentralen Pathologie ausgewählten und nach klinischen Standards festgelegten Kategorie.

Molekulare Klassifikation
mittels MammaPrint und BluePrint

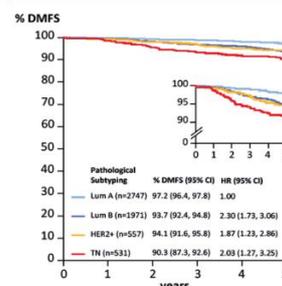
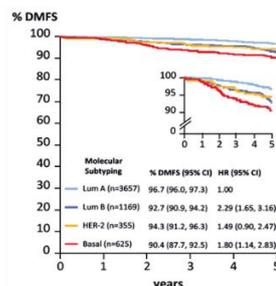


Pathologische Subtypisierung



- Luminal A-type
- Luminal B-type
- HER2-type
- Basal-type

Die Tumorklassifikation mit MammaPrint und BluePrint führt dazu, dass viel mehr Frauen als risikoarm eingestuft werden. 3657 Luminal-A-Patienten mit molekularer Subtypisierung im Vergleich zu 2747 Patienten mit klinischer Standard-Pathologie. Beide luminal A-Gruppen haben ein ähnliches Ergebnis, mit einem 5-Jahres-DMFS von 96,7% für molekulare, gegenüber 97,2% für die aktuelle Standardtherapie.



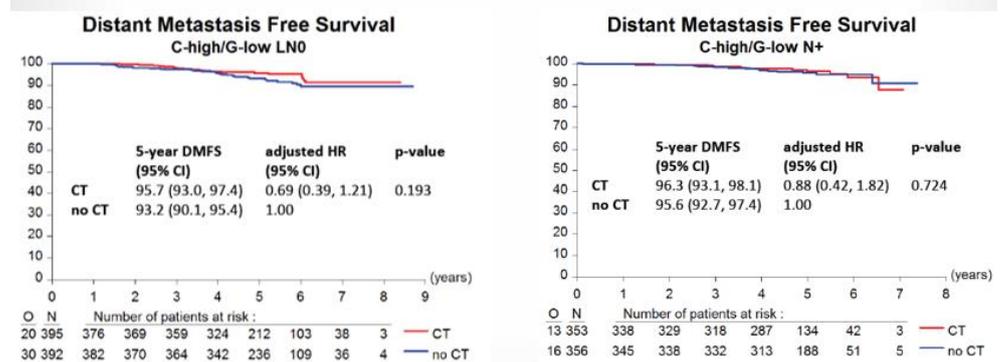
In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass die molekulare Klassifikation mit MammaPrint und BluePrint dazu führte, dass 54% der Patienten mit einem Luminal B-Subtyp nach pathologischer Beurteilung in eine Gruppe vom Typ Luminal A mit niedrigem Risiko umgeschichtet wurden, ohne das klinische Ergebnis zu beeinträchtigen (Viale et al, 2017, BCRT). Dies unterstreicht die höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit sowie den Mehrwert des MammaPrint/BluePrint Tests und die Grenzen der Abhängigkeit von einer traditionellen klinisch-pathologischen Bewertung.

In einer weiteren Studie, welche die Auswirkungen der Variabilität zwischen den Beobachtern auf die Behandlungsstrategie bei Patienten mit klinisch Knoten-negativen, nicht tastbaren Brustkrebskrankungen untersuchte, wurde in 12% der Fälle eine Diskordanz zwischen lokaler und zentraler Untersuchung beobachtet (Postma et al, 2013, Eur J Pharmacol).

Die Zuverlässigkeit des Gradings als Prädiktor für die Bestimmung der Notwendigkeit einer Chemotherapie wird auch von der METABRIC-Studie in Frage gestellt, in der 25% der Patienten mit Grad 3 eine gute Prognose aufweisen, was mit der MammaPrint-Startifizierung in der MINDACT-Studie übereinstimmt (Mukherjee et al, NPJ Breast Cancer, 2018).

Was den Lymphknotenstatus betrifft, möchten wir speziell auf das Ergebnis der MINDACT-Studie hinweisen (Cardoso et al, NEJM, 2016, Suppl Material Seite 10 und Abbildung unten). Bei 709 Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten, die klinisch als hoch riskant eingestuft wurden, aber

MammaPrint Low Risk waren, wiesen die Patienten ein Fernrezidiv freies Überleben (DMFS) von 96,3% mit - und 95,6% ohne Chemotherapie auf. Damit zeigt die MINDACT Studie deutlich, dass bei dieser Patientenpopulation, die klassischerweise als risikoreich angesehen wird und für eine Chemotherapie in Betracht kommt, viele als risikoarm identifiziert werden können, ohne das Ergebnis zu gefährden, auch wenn die Chemotherapie ausgelassen wird.



Insgesamt stimmen wir der Tatsache zu, dass klinisch-pathologische Faktoren bei der Festlegung einer Behandlungsstrategie von großer Bedeutung sind. Um jedoch die Qualität der Behandlung zu verbessern, inter- und intrapersonelle Variabilität zu vermeiden und ein besseres Verständnis für das angeborene Verhalten des Tumors (das in der Biologie dieses spezifischen Tumors verwurzelt ist) zu erhalten, können Genexpressionssignaturen eine wesentliche Verbesserung bei der Gleichstellung der Krebsbehandlung bewirken und Ärzte und ihre Patienten bei der Erstellung eines Behandlungsplans unterstützen.

Wir sind nicht damit einverstanden, dass das IQWiG in seinem Abschlussbericht nur RCTs als ausreichenden Nachweis betrachtet.

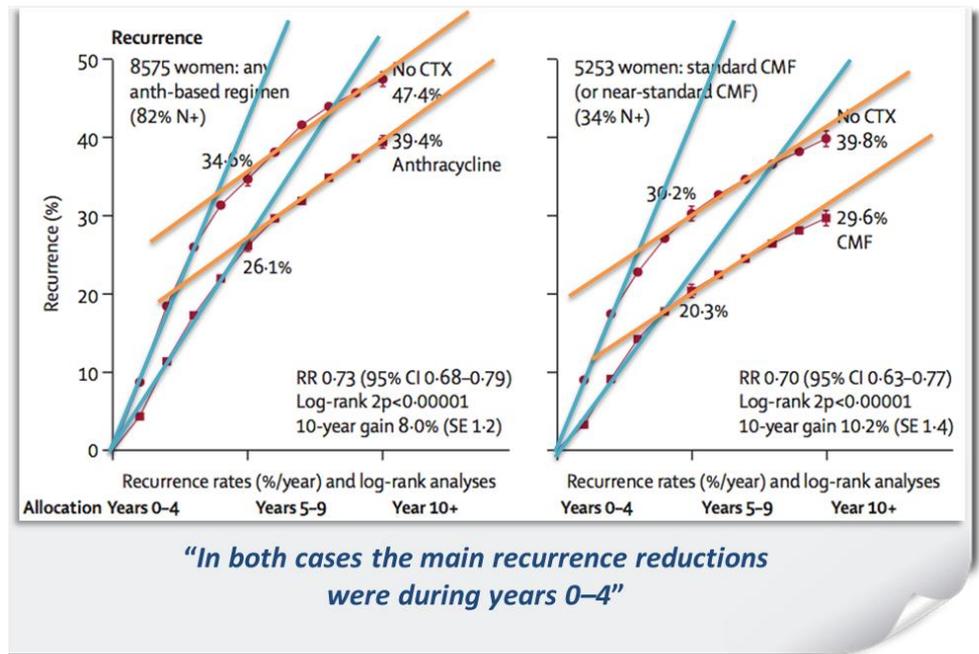
Abschnitt 2.3.1. im Anlage 2
 Zitat: "...die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten

Randomisierte kontrollierte Studien können als ultimativer Beweis angesehen werden, jedoch sollte das IQWiG seine Empfehlungen nicht nur auf die RCTs stützen und die zusätzlichen Beweise außer Acht lassen. RCTs zur Bestimmung des Chemotherapie-Nutzens haben grundlegende Nachteile, von denen einer darin besteht, dass der Vergleichsarm in z.B. MINDACT nicht repräsentativ für das wirkliche Leben ist, wo Dissonanzen bei der pathologischen Beurteilung bekanntermaßen größer sind, da die zentrale Pathologie nicht zum Standard der Versorgung gehört. Das IQWiG ignoriert nun alle relevanten Studien, die nachgewiesen haben, dass der Einsatz von Biomarker-Assays zu einer einheitlicheren Behandlung von Patienten führt. Dies führt zu einer gleichberechtigten Versorgung der Patienten, sei es in einem kleinen Krankenhaus oder in einem spezialisierten Brustkrebszentrum. Zum Beispiel: MammaPrint erhöhte die interinstitutionelle Vereinbarung in der Therapieberatung (Chemotherapie oder keine Chemotherapie) von 51% auf 75% (Cusumano et al, 2014, Breast). In Deutschland hat 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, 452 Patienten in 27 Zentren aufgenommen und gezeigt, dass der MammaPrint Befund bei 28% der Patienten zu einer Änderung der vom Arzt beabsichtigten Behandlungsentscheidung führte (Würstlein et al, The Breast, 2017).

Agendia	
April 6, 2018	
<i>biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie"</i>	
<p>Wir sind nicht damit einverstanden, wie das IQWiG in seinem Abschlussbericht die MINDACT-Studie zitiert (und anschließend analysiert).</p> <p><i>Abschnitt 2.3, "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"</i></p> <p>Wir sind der Auffassung, dass in dem Bericht das Hauptziel der Studie nicht erwähnt wird und das positive Ergebnis der Studie nicht zitiert wird.</p>	<p>Wir möchten auf die Analyse, die Interpretation und die Schlussfolgerungen eingehen, die auf der Grundlage der MINDACT-Studie gezogen werden. Das IQWiG hat das Hauptziel der Studie ignoriert und konzentriert sich auf den vermeintlichen Nutzen der Chemotherapie in den verschiedenen Risikogruppen, obwohl das MINDACT-Manuskript eine klare Beschreibung und Erklärung liefert, warum der Nutzen der Chemotherapie in den verschiedenen Risikogruppen nicht aus der Studie abgeleitet werden sollte. Für den GB-A sollte das primäre Fazit aus der MINDACT-Studie sein, dass durch das Hinzufügen von MammaPrint zu den klinischen Evaluationskriterien mehr Patienten von einer Überbehandlung mit Chemotherapie verschont blieben aber im Ergebnis nicht beeinträchtigt würden.</p> <p>MINDACT wurde als einarmige Nichtunterlegenheitsstudie entwickelt, um festzustellen, ob Patienten mit risikoreichen klinischen Merkmalen aber einem risikoarmen Genexpressionsprofil sicher auf eine Chemotherapie verzichten können. 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 bewerten. In der MINDACT Studie wurde als positives Studienziel definiert, dass die primäre Bevölkerung, die keine Chemotherapie erhielt, die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls, d.h. $\geq 92\%$ (die Nichtunterlegenheitsschwelle). Bezogen auf das Fernrezidiv freie Überleben (DMFS) über einen Zeitraum von 5 Jahren nicht unterschreitet. Die Nichtunterlegenheitsschwelle wurde wie folgt festgelegt: Die meisten Ärzte sind sich darin einig, dass ein zusätzlicher absoluter Nutzen von 3% der Überlebenszeit die Empfehlung einer Chemotherapie rechtfertigt (Lippman et al., 2001). Obwohl die Meinungen der einzelnen Patienten voneinander abweichen können, würden die meisten Leitlinienausschüsse das Risiko toxischer Nebenwirkungen für Überlebensgewinne von weniger als 2-3% nicht akzeptieren. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie soll das relative Sterberisiko um ca. 25% senken (Rossi et al., PLOS one 2015). Ein 92%iges Gesamtüberleben setzt ein geringes Rezidivrisiko voraus - ein 8%iges Restrisiko ohne Chemotherapie. Dieses Restrisiko von 8% entspricht einem absoluten Nutzen von 2% (=25% von 8). Auf der Grundlage dieser Berechnungen kamen die wichtigsten europäischen Patientenvertreter und das Konsortium TRANSBIG überein, dass der Nutzen einer Chemotherapie über die Grenze von 92% des Gesamtüberlebens hinaus nicht gerechtfertigt ist und der potenzielle Schaden durch negative Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen würde. Das Ergebnis des primären Endpunkts von MINDACT identifizierte klinische Hochrisikopatienten, die von MammaPrint als risikoarm eingestuft wurden, aber ein exzellentes DMFS von 94,7% (CI 92,5-96,2) nach 5 Jahren aufwiesen. Bei der Beurteilung des sekundären Endpunktes zeigte sich das ausgezeichnete Überlebensergebnis dieser Patienten. Übliche Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie zeigten keinen statistisch signifikanten Nutzen mit einer Chemotherapie gegenüber Patienten ohne Chemotherapie (5-Jahres-DMFS von 95,9% mit Chemotherapie und 94,4% ohne Chemotherapie). Zusammen bestätigen diese Daten das</p>

Agendia	
April 6, 2018	
	<p>prognostische Potential, eine große Gruppe von Frauen zu identifizieren, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten können.</p> <p>Die Auswirkungen der Nebenwirkungen der Chemotherapie auf den Patienten sind umfassend dokumentiert und die Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass durch den Einsatz des MammaPrint Tests eine 46%ige Reduktion der Chemotherapie bei dieser Patientenpopulation erreicht werden kann. Dadurch wird die Zahl der Frauen, die eine unnötige Chemotherapie mit begleitenden Nebenwirkungen und Toxizität, aber ohne positive Auswirkung, ertragen müssen, erheblich reduziert.</p> <p>Insgesamt basiert die Bewertung dieses Berichts ausschließlich auf dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer RCT, nämlich der MINDACT-Studie. Neben der Tatsache, dass wir der Meinung sind, dass es zusätzliche Beweise für den klinischen Nutzen von MammaPrint gibt, sind wir davon überzeugt, dass die gesamte MINDACT-Studie, wie oben erläutert, in dieser Bewertung nicht angemessen eingesetzt wird.</p>
<p>Wie in Abschnitt 2.3.1 von Anlage 2 zusammengefasst, stimmen wir der im IQWiG-Abschlussbericht erwähnten Notwendigkeit eines 10-Jahres-Follow-up zur Bestimmung des Nutzens von Biomarkern bei Brustkrebs nicht zu. der Aussage zu.</p>	<p>Wir argumentieren entschieden gegen die Notwendigkeit einer 10-Jahres-Nachverfolgung auf der Grundlage der folgenden Literatur: Der gesamte Datensatz der Peer-reviewed randomisierten Studien in der adjuvanten Therapie von Brustkrebs wurde regelmäßig von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) in der sogenannten "Oxford Overview" überprüft und hat den Standard der Versorgung von Brustkrebs im Frühstadium etabliert. Es wurde durch die veröffentlichten Daten aus dem Oxford Overview des EBCTCG festgestellt, dass der Nutzen der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium je nach Art der Intervention und dem Zeitraum des Risikos 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 in den Übersichtsarbeiten 2005 und 2012 (EBCTCG, Lancet 2005; EBCTCG, 2012, Lancet) dokumentiert, die Studien mit über 30.000 Patienten mit 15-20 Jahren Nachbeobachtung umfassten, welche mit Chemotherapieschemata von CMF bis Anthrazyklin und taxanhaltigen Therapien behandelt wurden. Es wurde daher durch umfangreiche Daten belegt, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zur Verringerung des Wiederauftretens von Brustkrebs nur innerhalb der ersten 5 Jahre festzustellen ist, ohne dass ein zusätzlicher Anstieg des Nutzens über 5 Jahre hinaus beobachtet wird (siehe Abbildung unten). Die Kurven trennen sich in den ersten fünf Jahren, was auf einen Nutzen der Chemotherapie hinweist, aber nach diesen ersten fünf Jahren verlaufen die Kurven parallel, was bedeutet, dass beide Arme, ob</p>

behandelt oder unbehandelt, ein ähnliches Metastasierungsrisiko haben.



Die MINDACT-Studie ergab, dass eine Untergruppe von Frauen mit einem niedrigen genomischen Risikoprofil innerhalb der ersten 5 Jahre keine Hinweise auf einen Nutzen der Chemotherapie zeigt. Die Daten aus der Oxford Übersicht bestätigen, dass sowohl für Frauen unter 50 Jahren als auch für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren kein weiterer Nutzen einer Chemotherapie beobachtet werden kann und dass daher nicht mehr als 5 Jahre Nachbeobachtung erforderlich sind, um den klinischen Nutzen des MammaPrint Assays zur Identifizierung dieser Kohorte zu ermitteln. Es wird jedoch auch anerkannt, dass bei ER+ Brustkrebs nach 5 Jahren weiterhin Spätrezidive auftreten. Hier ist es jedoch nur die endokrine Therapie, nicht die Chemotherapie, die die Inzidenz von Spätrezidiven in den Jahren 5 bis 10 und 10 bis 15 beeinflusst. Im Falle des MammaPrint-Assays besteht der hauptsächlich klinische Nutzen darin, den potenziellen Nutzen der Chemotherapie zu bestimmen, der, falls vorhanden, nur in den ersten 5 Jahren beobachtet werden kann. Darüber hinaus betrachten beide auch andere repräsentative Organisationen wie die ASCO (Krop et al, JCO, 2017) und AJCC, 5 Jahre als einen geeigneten Endpunkt für DMFS-Ergebnisse bei Brustkrebs im Frühstadium in Bezug auf die Entscheidung, eine Chemotherapie zu empfehlen oder zurückzuhalten.

Auch die klinische Evidenzstufe 1B aus der retrospektiven Analyse der prospektiven STO-3-Studie zeigt, dass MammaPrint Low Risk-Patienten ein ausreichendes Risiko haben, auf eine Chemotherapie (93% (95% CI 88-96%) DMFS nach 10 Jahren) zu verzichten, wenn sie nur mit Tamoxifen behandelt werden (wobei 65% dieser Patienten nur Tamoxifen für 2 Jahre erhalten). Für die genomisch hochriskante Gruppe betrug das 10-jährige DMFS 85% (95% CI 75-91%) (van 't Veer, 2017, BCRT). Die Tamoxifen Behandlung in dieser Studie betrug nur 2 Jahre statt der üblichen 5 Jahre. Zusätzliche 10-Jahres-Follow-up-Daten für prospektiv stratifizierte Patienten mit MammaPrint können aus der RASTER-Studie gewonnen

Agendia	
April 6, 2018	
	<p>werden. Hier wurde bereits gezeigt, dass MammaPrint in der Lage war, mehr Patienten mit niedrigem Risiko zu identifizieren als eine Risikostratifizierung, welche auf klinisch-pathologischen Faktoren basierte. Dadurch konnte die Chemotherapie um 20% reduziert werden, ohne das Überleben zu beeinträchtigen (Drukker 2013). Die RASTER-Studie zeigte, dass MammaPrint Low Risk-Patienten, die auf eine Chemotherapie verzichteten, nach 10 Jahren mit einem 94%igen DRFI (Poster-Präsentation von S.Vliek ESMO 2017) ein ausgezeichnetes Überleben hatten.</p> <p>Eine weitere fünfjährige Nachbeobachtung wird durchgeführt, aber aufgrund der Erfahrungen aus früheren Studien erwarten wir keine Änderung des Ergebnisses. Die Verschiebung des Einsatzes von Genexpressionstests um weitere fünf Jahre wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Europa möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten.</p>
<p>Wie in Abschnitt 2.3.1 in Anlage 2 zusammengefasst, können wir folgender Aussage im IQWiG-Abschlussbericht nicht zustimmen.</p> <p><i>Zitat: "5-Jahres-Ergebnisse der MINDACT-Studie zumindest nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuten (S. iv, S. 19), aufgrund bereits nach 5 Jahren ungünstiger Ergebnisse".</i></p>	<p>Das IQWiG hat die MINDACT-Sensitivitätsanalysen anstelle der Analysen für das primäre Ziel genutzt, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Diese Sensitivitätsanalyse war nicht für die Beantwortung der Frage des klinischen Nutzens gedacht (und war daher auch nicht entsprechend konzipiert). Diese spezielle Analyse wurde nur durchgeführt, um zu bestätigen, dass es keine Verzerrungen in einer Phase der Studie gab, in der es aufgrund eines Lieferantenproblems mit einem Puffer für die Probenvorbereitung zu einer leichten Kalibrierungsabweichung des Testergebnisses kam. Diese Abweichung betraf nicht mehr als 165 Patienten, und die Probenanalysen wurden nach Fehleranalyse erneut durchgeführt. Die Ergebnisse für die 165 Patienten wurden bereits während der Studie korrigiert, und die Sensitivitätsanalyse ergab, dass während dieser Zeit keine weiteren Verzerrungen aufgetreten waren. Wir empfehlen daher dringend, dass die MINDACT-Hauptanalyse (ITT-Population) die Grundlage Ihrer Bewertung bildet (und nicht die Sensitivitätsanalyse Population). Außerdem führt dies bei einer geringeren Anzahl von Patienten zu einer eingeschränkten Aussagekraft 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 erhöhten sich von 92,5 - 96,2 auf 91,4-95,8.</p> <p>Die MINDACT-Studie sollte als "zusätzlicher" Beweis für den klinischen Nutzen angesehen werden. Für die onkologische Gemeinschaft (und ihre Aufsichtsbehörden wie die FDA) ist klar geworden, dass sich der vorgeschriebene Nachweis für den klinischen Nutzen von Genexpressionsprofilen von dem von Arzneimitteln unterscheidet. Die retrospektive Analyse von prospektiven randomisierten Arzneimittelstudien gilt als äußerst wertvoll und ausreichend, um den klinischen Nutzen von Genexpressionsprofilen zu bestimmen. Nachdem MINDACT dieses primäre Ziel erreicht hat, liefert es nun den ultimativen Beweis, nachdem es bereits genügend Beweise für die Analyse mehrerer retrospektiver prospektiver, randomisierter Studien geliefert hat.</p>

Agendia

April 6, 2018

Wir sind der Meinung, dass das IQWiG den Test nicht für den vorgesehenen Einsatzzweck ausgewertet hat. Tests wie MammaPrint sind lebenswichtig, weil klar geworden ist, dass ein Tumor neben der Betrachtung klinisch pathologischer Faktoren auch auf molekularer Ebene charakterisiert werden sollte, um festzustellen, ob er in der Lage ist Metastasen zu bilden. Die Tests wurden speziell entwickelt und validiert, um vorhersagen zu können, welche Tumore zur Fernmetastasierung fähig sind und ob ein Tumor mit einer Therapie behandelt werden sollte, um Fernmetastasen zu verhindern. In diesem Sinne werden die Tests in der onkologischen Gemeinschaft eingesetzt und die internationalen Richtlinien empfehlen ihre Anwendung.

DMFS ist ein allgemein anerkannter relevanter Endpunkt bei Brustkrebs, (Hudis et al., JCO, 2007) an dem der Hauptnutzen für eine Chemotherapie beobachtet wird. Fernmetastasen sind für die meisten Brustkrebstodesfälle verantwortlich. Auch von Hudis et al. JCO 2007 wurde festgestellt, dass Fernmetastasen die größte Bedrohung für das Überleben der Patienten sind. Deshalb ist die Wahl von DMFS als primärem Endpunkt so relevant für die Chemotherapiefrage. DMFS konzentriert sich auf die Ereignisse, die in ihrer Natur vom primären Tumor weit entfernt sind und der Hauptgrund für die Anwendung einer Chemotherapie sind. Leider umfasst es jedoch alles Todesfälle (unabhängig von der Ursache), weshalb DMFI, auch in den ergänzenden Daten der MINDACT Veröffentlichung (Cardoso et al., 2016, NEJM) verwendet wurde. DMFI ist ein noch spezifischerer Endpunkt, da es ausschließlich entfernte Rezidive und Brustkrebs spezifische Todesfälle berücksichtigt. Der Einsatz des DFS wurde auch in der aktuellen JCO-Literatur des Jahres 2018 von einem ASCO-Redaktionskomitee sehr kritisiert, wonach DMFS der klinisch wichtigste Endpunkt ist (Reply to J.L. Blum et al. und S. Lange et al., von Ian Krop et al., Journal of Clinical Oncology 2018 36:4, 430-431).

Das IQWiG vernachlässigt diese aussagekräftigen Endpunkte und nutzt ausschließlich DFS und OS für die Interpretation der Ergebnisse. Wir möchten speziell darauf eingehen, warum wir der Meinung sind, dass der Einsatz von DFS und OS in adjuvanten Studien mit Genexpressionstests nicht der richtige Endparameter sein sollte. Ein großes Problem bei diesen Endpunkten ist die fehlende Spezifität für das krankheitsspezifische Ergebnis, was zu einem Leistungsverlust führt. Darüber hinaus ist bekannt, dass eine Chemotherapie nicht gegeben wird, um sekundäre Primärtumoren (42% der Ereignisse in MINDACT) oder lokale Rezidive (16% in MINDACT), die wichtigsten beobachteten Ereignisse der DFS in MINDACT zu verhindern.

DMFS auf der anderen Seite schließt ein ipsilaterales Brusttumor Rezidiv, regionale invasive Rezidive, kontralateralen Brustkrebs, und alle in-situ-Karzinome aus da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind und nicht der Hauptgrund für die Anwendung einer Chemotherapie sind.

Die Nachteile der Chemotherapie

Um die Tatsache zu unterstreichen, dass die emotionale und physische Belastung oft unterschätzt wird, finden Sie im Folgenden einige Hinweise, die diese oft übersehenen Fakten, die große, persönliche wie auch gesellschaftliche Auswirkungen haben hervorheben:

Agendia

April 6, 2018

- **Rivera et al. 2018 (JNCI): “Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review”:** <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/110/2/djx140/4093778?redirectedFrom=fulltext>
 - “Neuropathische Symptome blieben bei 11,0% bis über 80% der Teilnehmer ein bis drei Jahre nach der Behandlung bestehen.”
- **Rosenberg and Partridge 2013: “Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695534/>
 - “[Vorzeitiges Versagen der Eierstöcke] infolge einer Chemotherapie ist stark abhängig von Alter und Behandlungsart (Goodwin et al. 1999; Petrek et al. 2006; Abusief et al. 2010). Beispielsweise ist bei Frauen unter 40 Jahren eine Behandlung mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil für 6 Monate mit einem Risiko einer vorzeitigen Menopause von etwa 30-40% verbunden; bei Frauen über 40 Jahren ist dieses Risiko größer als 80% und wird mit bis zu 96% angegeben (Partridge et al. 2001)”.
- **Goedendorp et al. 2012: “Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: A longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls.”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007757/>
 - “Entgegen den Erwartungen nahm die Müdigkeit während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, nicht ab.”
- **Harrington et al. 2010: “It’s Not over When it’s Over: Long-Term Symptoms in Cancer Survivors—A Systematic Review”**
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/PM.40.2.c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
 - “Ein systematischer Überblick über die zwischen den Jahren 2000-2008 veröffentlichte Literatur, die über Spätfolgen und/oder langfristige psychosoziale Symptome im Zusammenhang mit der Krebsüberlebenszeit nach Abschluss der primären Krebsbehandlung berichtete, wurde durchgeführt. Zu den Symptomen gehören körperliche Einschränkungen, kognitive Einschränkungen, Depressionen/Angst, Schlafprobleme, Müdigkeit, Schmerzen und sexuelle Störungen.... Basierend auf Längs- und Querschnittsbefunden können Krebsüberlebende Symptome für mehr als 10 Jahre nach der Behandlung auftreten.”
- **Jim et al. 2012: “Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy.”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462044/>

Agendia	
April 6, 2018	
	<ul style="list-style-type: none"> • "Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten, die zuvor mit Chemotherapie behandelt wurden, bei Tests der verbalen Fähigkeiten signifikant schlechter abschneiden als Personen ohne Krebs. Darüber hinaus haben Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, bei Tests der visuospatialen Fähigkeit signifikant schlechter abgeschnitten als Patienten, die ohne Chemotherapie behandelt wurden....Folglich legt die aktuelle Studie nahe, dass Patienten mit Brustkrebs 6 Monate nach der Chemotherapie mit leichten, fokussierten kognitiven Defiziten in der verbalen und visuospatialen Fähigkeit und der normalen Funktion in anderen kognitiven Bereichen im Durchschnitt rechnen können". • Saquib et al. 2007: "Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123151 • "Chemotherapie war signifikant mit Gewichtszunahme verbunden (OR = 1,65, 95% CI = 1,12, 2,43) und Tamoxifen((R)) nicht (OR = 1,03, 95% CI = 0,71, 1,51)".

Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Agendia	
April 6, 2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Überlegungen	<p>Aufgrund von Fortschritten in der Diagnosetechnologie, verbessertem Screening und besserer Patientenaufklärung wurden viele Brustkrebserkrankungen in früheren Stadien diagnostiziert. Im Jahr 2012 werden in Deutschland jährlich etwa 70.000 Fälle von Brustkrebs mit kleinem, hormonrezeptorpositivem, lymphknoten-negativem Anteil (~90%) an allen Brustkrebserkrankungen diagnostiziert (KfKD, 2016). Brustkrebs stellt eine erhebliche Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar und macht 10 % der gesamten Krebskosten in der Europäischen Union aus (Aggarwal et al., 2014). Glücklicherweise haben die meisten dieser Patienten eine ausgezeichnete Prognose, vor allem mit dem Zusatz einer adjuvanten endokrinen Therapie. Allerdings gibt es immer noch einen signifikanten Teil dieser Gruppe (ca. 15%), die trotz geeigneter endokriner Therapie ein Rezidiv erleiden, und das sind die Patienten, die von einer systemischen Chemotherapie profitieren können. Eine Überbehandlung stellt eine erhebliche Belastung (physische, emotionale und finanzielle) für die betroffenen Personen, ihre Familien, ihre Arbeitgeber, die nationalen Gesundheitsdienstleister und die gesamte Gemeinschaft dar. Die Herausforderung für die Onkologie besteht derzeit darin, festzustellen, welche Patienten von einer Chemotherapie profitieren würden, da die</p>

Agendia	
April 6, 2018	
	große Mehrheit der Patienten überbehandelt würde, wenn alle routinemäßig eine Chemotherapie erhalten würden.
<p>Wir sind nicht damit einverstanden, dass die Entscheidung des GBA verschoben- und Punkt 14 eingefügt wird, gemäß Anhang III ("Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind") wird nach Punkt 13, Punkt 14 eingefügt. "14. Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei primärem Brustkrebs. Entscheidung gültig bis 31. Dezember 2023".</p>	<p>Für MammaPrint wurde mit der Veröffentlichung der 5-Jahres-Ergebnisdaten der MINDACT-Studie (Cardoso et al, NEJM, 2016) die höchste Evidenzstufe (LoE) erreicht. Diese Evidenzstufe wurde von den Mitgliedern der American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Guidelines Committee vorgeschlagen und wurde häufig zitiert und zur Bestimmung des klinischen Nutzens von Brustkrebs-Profilen verwendet (Hayes, JNCI, 1996).</p> <p>Auch bei alternativen Biomarkern wurde mit der Veröffentlichung der retrospektiv-prospektiven Analyse von archivierten Proben aus randomisierten Studien ein Level-IB-Nachweis erreicht; der Level-IB-Nachweis kann mit positiven Ergebnissen aus zwei retrospektiv-prospektiven Studien erreicht werden, die ursprünglich nicht für den Profilitzen entwickelt wurden (Simon et al, JNCI 2009).</p> <p>Mit dem jetzt erreichten Evidenzniveau haben viele Brustkrebs-Leitlinienkomitees weltweit Biomarker-Tests wie MammaPrint in ihre Leitlinien aufgenommen.</p> <p>Die deutschen AGO-Leitlinien empfehlen 4 Tests, die entweder retrospektiv mit LoE IB (Endopredict und Prosigna) oder prospektiv mit LoE IA (MammaPrint und Oncotype DX) für den Einsatz in der klinischen Praxis validiert wurden. Die Leitlinien zeigen, wie die MINDACT-Studie hervorragende Ergebnisse bei pN0-1-Patienten mit geringem Risiko bestätigt hat (Liedtke et al, 2017, Breast Care).</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie hat auch die Empfehlungsnote 0 unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden vergeben. Wenn die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine klare Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Frauen mit einem ER- / PgR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Brustkrebs erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigen-Test (MammaPrint) in der Entscheidung verwendet werden. Zusätzlich zu ER, PgR und HER2 wurden ausreichende Nachweise für den klinischen Nutzen von MammaPrint Multigen-Tests bei nodal-negativen Patienten mit ER / PR-positiven, HER2-negativen Karzinomen erbracht.</p> <p>Die Evidenzqualität für MammaPrint wurde mit "hoch" bewertet. Die fokussierte Aktualisierung 2018 identifizierte auch einen potenziellen Nutzen von MammaPrint bei nodal-positiven Patienten mit ER / PR-positivem HER2-negativem Brustkrebs und 1 bis 3 betroffenen Lymphknoten und hohem klinischen Risiko (MINDACT-Kategorisierung) (Evidenzqualität: hoch).</p> <p>Die ASCO-Leitlinien besagen, dass "ein auf Biomarkern basierender Test als klinisch nützlich beurteilt wird, wenn die Verwendung des Tests mit einem günstigen Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden im Vergleich zur Behandlung des Patienten ohne das Ergebnis des Biomarkertests verbunden ist" (Harris et al, JCO, 2016). Nach der Veröffentlichung der MINDACT-Ergebnisse wurden die Leitlinien aktualisiert, um MammaPrint für HR+/Her2-Patienten mit hohem klinischen Risiko und ohne Einschränkung der Tumorgröße zu verwenden. MammaPrint ist auch der</p>

Agendia	
April 6, 2018	
	<p>einzigste Test, der für den Einsatz bei knotenpositiven Patienten empfohlen wird (Krop et al, JCO, 2017).</p> <p>Die ESMO-Leitlinien (veröffentlicht vor den MINDACT-Ergebnissen) erkannten MammaPrint, Oncotype DX, Prosigna und Endopredict mit klinischem Evidenzgrad IB- an, während sie auf Evidenzgrad-IA-Beweise für die Profile aus großen prospektiven randomisierten Studien warteten (Senkus et al, Ann Oncol, 2015).</p> <p>Die St. Gallen International Expert Consensus Conference war sich einig, dass "Genexpressionssignaturen der Standardpathologie vorzuziehen sind, um Patienten zu identifizieren, bei denen eine Chemotherapie entfallen kann". Und dass "es keine Rolle für diese Signaturen bei klinischen Patienten mit geringem Risiko und ähnlichen Situationen gibt, bei denen eine Chemotherapie unter keinen Umständen angezeigt wäre" (Curigliano et al, Ann Oncol, 2017).</p> <p>Bei Verwendung des MammaPrint Tests, wie in den Leitlinien vorgeschlagen, würde dies dazu führen, dass der MammaPrint Test bei 50% der Hormonrezeptor-positiven Patienten eingesetzt würde, was dazu führt, dass etwa die Hälfte der Patienten auf eine Chemotherapie verzichten könnte.</p> <p>Die Verschiebung des Einsatzes von Genexpressionstests um weitere fünf Jahre wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten, mit all den negativen Nebenwirkungen, Patientenmorbiditäten und Kosten für die Krankenhäuser.</p>
<p>Wir stimmen nicht mit der Aussage überein, dass "es noch nicht genügend Beweise gibt".</p> <p>Absatz 1 von Anlage-2_TrGr_MVVV-RL_Aussetz-Biomarker_2018-03-08</p>	<p>Siehe Kommentare oben und weiter unten.</p>
<p>Wir möchten unsere Bedenken über die Erwähnung klinisch-pathologischer Faktoren wie z.B. des Gradings als zuverlässiger klinisch-pathologischer Faktor zur Bestimmung der Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie in Abschnitt 2.1 zum Ausdruck bringen:</p> <p><i>"Daher werden klinisch-pathologische Faktoren wie Alter,</i></p>	<p>In den medizinischen Hintergrundinformationen wird nicht erwähnt, dass die klinisch-pathologischen Faktoren, die zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie verwendet werden, mit variabler Genauigkeit gemessen werden. Daher sind sie sehr anfällig für persönliche Interpretationen und können dazu führen, dass sich die Patientenversorgung von einem Gesundheitsdienstleister zum anderen mit potenziell nachteiligen klinischen Ergebnissen für die Patienten unterscheidet.</p> <p>Beispielsweise ist die Reproduzierbarkeit der Tumorklassifizierung zwischen verschiedenen Pathologen nicht einheitlich beschrieben und eine sehr hohe Variabilität ist gut dokumentiert (Longacre et al, 2006, Mod Pathol). Wie aus der NSABP B14-Studie (Paik et al, 2004 NEJM) hervorgeht, 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</p>

Agendia

April 6, 2018

Lymphknotenstatus und Grading (Maß der Tumorzellendifferenzierung) zur Beurteilung der Notwendigkeit oder Zweckmäßigkeit einer adjuvanten Therapie herangezogen".

(Tabelle 3 des Ergänzenden Anhangs und untenstehende Tabelle).

		Pathologist A			
		Well	Moderate	Poor	Total
Pathologist C	Well	76	31	0	107
	Moderate	140	221	52	413
	Poor	8	44	96	148
	Total	224	296	148	668

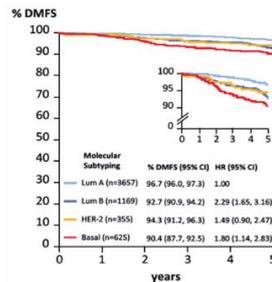
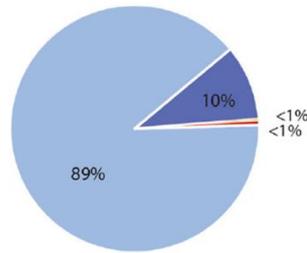
Concordance = 59%; Kappa = 0.34 (0.28, 0.40)

Supplement to Paik et al., *NEJM* 2004; 351:2817-26.

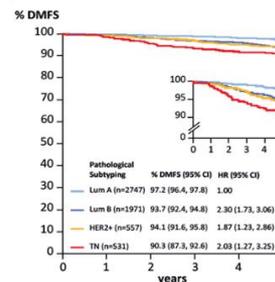
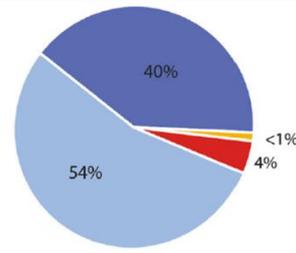
Auch beim Vergleich der Pathologie zwischen den Ländern gibt es große Unterschiede, die bei der Einführung einer zentralen pathologischen Untersuchung zwar reduziert werden können (Thomas et al., 2017, BCRT), aber immer noch nicht in allgemeiner Übereinstimmung sind. Eine große Reproduzierbarkeitsstudie für Ki-67 kam außerdem zu dem Schluss, dass Ki-67 nur sehr schwer dezentral und zuverlässig zu beurteilen ist (Dowsett et al, *JNCI*, 2011).

Selbst bei Verwendung einer zentral bewerteten, qualitativ hochwertigen Pathologie ist der Einsatz einer molekularen Klassifikation wie MammaPrint in Kombination mit Blueprint zur Identifizierung molekularer Subtypen in der Lage, eine größere Gruppe von Patienten mit geringem Rezidivrisiko zu identifizieren. Vergleicht man die Subtypisierung auf Basis einer zentral bewerteten, qualitativ hochwertigen Pathologie einschließlich Ki-67 mit der molekularen Klassifikation mittels MammaPrint und Blueprint bei 5806 Patienten aus der MINDACT-Studie, so wurden 1738 Patienten (30%) reklassifiziert. Die folgende Abbildung zeigt die Reklassifizierung der Patienten nach MammaPrint/Blueprint-Ergebnis für jede, von der zentralen Pathologie ausgewählten und nach klinischen Standards festgelegten Kategorie.

Molekulare Klassifikation
mittels MammaPrint und Blueprint



Pathologische Subtypisierung



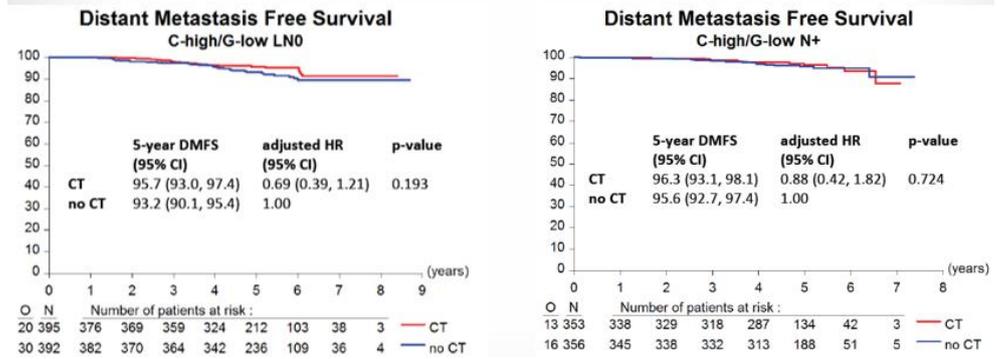
Die Tumorklassifikation mit MammaPrint und Blueprint führt dazu, dass viel mehr Frauen als risikoarm eingestuft werden. 3657 Luminal-A-Patienten mit molekularer Subtypisierung im Vergleich zu 2747 Patienten mit klinischer Standard-Pathologie. Beide luminal A-Gruppen haben ein ähnliches Ergebnis, mit einem 5-Jahres-DMFS von 96,7% für molekulare, gegenüber 97,2% für die aktuelle Standardtherapie.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass die molekulare Klassifikation mit MammaPrint und Blueprint dazu führte, dass 54% der Patienten mit einem Luminal B-Subtyp nach pathologischer Beurteilung in eine Gruppe vom Typ Luminal A mit niedrigem Risiko umgeschichtet wurden, ohne das klinische Ergebnis zu beeinträchtigen (Viale et al, 2017, BCRT). Dies unterstreicht die höhere Genauigkeit und Reproduzierbarkeit sowie den Mehrwert des MammaPrint/Blueprint Tests und die Grenzen der Abhängigkeit von einer traditionellen klinisch-pathologischen Bewertung.

In einer weiteren Studie, welche die Auswirkungen der Variabilität zwischen den Beobachtern auf die Behandlungsstrategie bei Patienten mit klinisch Knoten-negativen, nicht tastbaren Brustkrebskrankungen untersuchte, wurde in 12% der Fälle eine Diskordanz zwischen lokaler und zentraler Untersuchung beobachtet (Postma et al, 2013, Eur J Pharmacol).

Die Zuverlässigkeit des Gradings als Prädiktor für die Bestimmung der Notwendigkeit einer Chemotherapie wird auch von der METABRIC-Studie in Frage gestellt, in der 25% der Patienten mit Grad 3 eine gute Prognose aufweisen, was mit der MammaPrint-Startifizierung in der MINDACT-Studie übereinstimmt (Mukherjee et al, NPJ Breast Cancer, 2018).

Was den Lymphknotenstatus betrifft, möchten wir speziell auf das Ergebnis der MINDACT-Studie hinweisen (Cardoso et al, NEJM, 2016, Suppl Material Seite 10 und Abbildung unten). Bei 709 Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten, die klinisch als hoch riskant eingestuft wurden, aber MammaPrint Low Risk waren, wiesen die Patienten ein Fernrezidiv freies Überleben (DMFS) von 96,3% mit - und 95,6% ohne Chemotherapie auf. Damit zeigt die MINDACT Studie deutlich, dass bei dieser Patientenpopulation, die klassischerweise als risikoreich angesehen wird und für eine Chemotherapie in Betracht kommt, viele als risikoarm identifiziert werden können, ohne das Ergebnis zu gefährden, auch wenn die Chemotherapie ausgelassen wird.



Insgesamt stimmen wir der Tatsache zu, dass klinisch-pathologische Faktoren bei der Festlegung einer Behandlungsstrategie von großer Bedeutung sind. Um jedoch die Qualität der Behandlung zu verbessern, inter- und intrapersonelle Variabilität zu vermeiden und ein besseres Verständnis für das angeborene Verhalten des Tumors (das in der Biologie dieses spezifischen Tumors verwurzelt ist) zu erhalten, können Genexpressionssignaturen eine wesentliche Verbesserung bei der Gleichstellung der Krebsbehandlung bewirken und Ärzte und ihre Patienten bei der Erstellung eines Behandlungsplans unterstützen.

Wir sind nicht damit einverstanden, dass das IQWiG in seinem Abschlussbericht nur RCTs als ausreichenden Nachweis betrachtet.

Abschnitt 2.3.1. im Anlage 2
 Zitat: "...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"

Randomisierte kontrollierte Studien können als ultimativer Beweis angesehen werden, jedoch sollte das IQWiG seine Empfehlungen nicht nur auf die RCTs stützen und die zusätzlichen Beweise außer Acht lassen. RCTs zur Bestimmung des Chemotherapie-Nutzens haben grundlegende Nachteile, von denen einer darin besteht, dass der Vergleichsarm in z.B. MINDACT nicht repräsentativ für das wirkliche Leben ist, wo Dissonanzen bei der pathologischen Beurteilung bekanntermaßen größer sind, da die zentrale Pathologie nicht zum Standard der Versorgung gehört. Das IQWiG ignoriert nun alle relevanten Studien, die nachgewiesen haben, dass der Einsatz von Biomarker-Assays zu einer einheitlicheren Behandlung von Patienten führt. Dies führt zu einer gleichberechtigten Versorgung der Patienten, sei es in einem kleinen Krankenhaus oder in einem spezialisierten Brustkrebszentrum. Zum Beispiel: MammaPrint erhöhte die interinstitutionelle Vereinbarung in der Therapieberatung (Chemotherapie oder keine Chemotherapie) von 51% auf 75% (Cusumano et al, 2014, Breast). In Deutschland hat 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, 452 Patienten in 27 Zentren aufgenommen und gezeigt, dass der MammaPrint Befund bei 28% der Patienten zu einer Änderung der vom Arzt beabsichtigten Behandlungsentscheidung führte (Würstlein et al, The Breast, 2017).

Wir sind nicht damit einverstanden, wie das IQWiG in seinem Abschlussbericht die MINDACT-Studie

Wir möchten auf die Analyse, die Interpretation und die Schlussfolgerungen eingehen, die auf der Grundlage der MINDACT-Studie gezogen werden. Das IQWiG hat das Hauptziel der Studie ignoriert und konzentriert sich auf den vermeintlichen Nutzen der Chemotherapie in den verschiedenen Risikogruppen, obwohl das MINDACT-Manuskript eine klare Beschreibung

Agendia

April 6, 2018

zitiert (und anschließend analysiert).

Abschnitt 2.3, "*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*"

Wir sind der Auffassung, dass in dem Bericht das Hauptziel der Studie nicht erwähnt wird und das positive Ergebnis der Studie nicht zitiert wird.

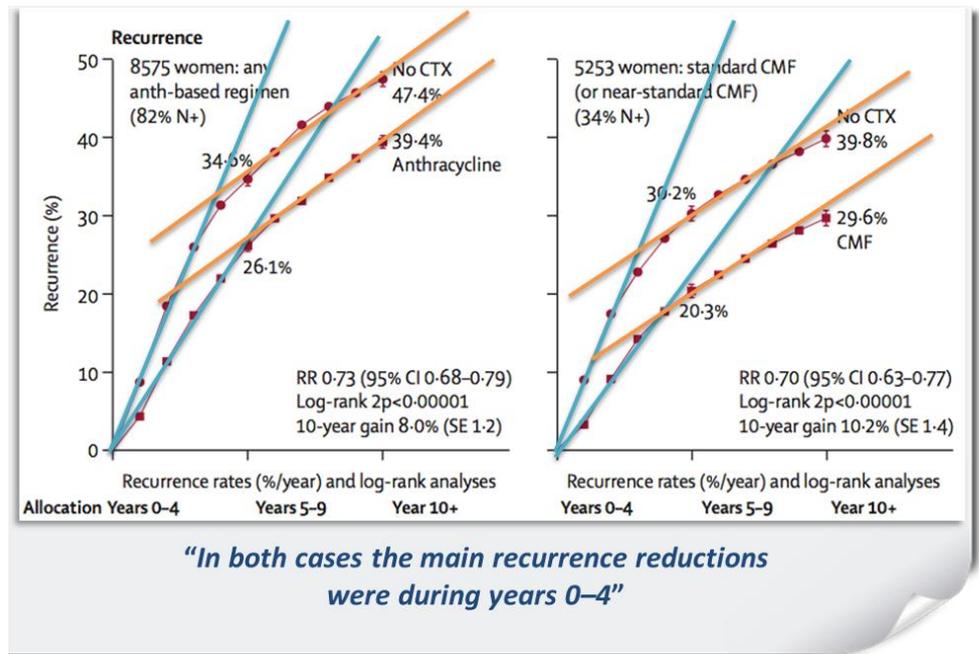
und Erklärung liefert, warum der Nutzen der Chemotherapie in den verschiedenen Risikogruppen nicht aus der Studie abgeleitet werden sollte. Für den GB-A sollte das primäre Fazit aus der MINDACT-Studie sein, dass durch das Hinzufügen von MammaPrint zu den klinischen Evaluationskriterien mehr Patienten von einer Überbehandlung mit Chemotherapie verschont blieben aber im Ergebnis nicht beeinträchtigt würden.

MINDACT wurde als einarmige Nichtunterlegenheitsstudie entwickelt, um festzustellen, ob Patienten mit risikoreichen klinischen Merkmalen aber einem risikoarmen Genexpressionsprofil sicher auf eine Chemotherapie verzichten können. 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 bewerten. In der MINDACT Studie wurde als positives Studienziel definiert, dass die primäre Bevölkerung, die keine Chemotherapie erhielt, die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls, d.h. $\geq 92\%$ (die Nichtunterlegenheitsschwelle). Bezogen auf das Fernrezidiv freie Überleben (DMFS) über einen Zeitraum von 5 Jahren nicht unterschreitet. Die Nichtunterlegenheitsschwelle wurde wie folgt festgelegt: Die meisten Ärzte sind sich darin einig, dass ein zusätzlicher absoluter Nutzen von 3% der Überlebenszeit die Empfehlung einer Chemotherapie rechtfertigt (Lippman et al., 2001). Obwohl die Meinungen der einzelnen Patienten voneinander abweichen können, würden die meisten Leitliniengremien das Risiko toxischer Nebenwirkungen für Überlebensgewinne von weniger als 2-3% nicht akzeptieren. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie soll das relative Sterberisiko um ca. 25% senken (Rossi et al., PLOS one 2015). Ein 92%iges Gesamtüberleben setzt ein geringes Rezidivrisiko voraus - ein 8%iges Restrisiko ohne Chemotherapie. Dieses Restrisiko von 8% entspricht einem absoluten Nutzen von 2% (=25% von 8). Auf der Grundlage dieser Berechnungen kamen die wichtigsten europäischen Patientenvertreter und das Konsortium TRANSBIG überein, dass der Nutzen einer Chemotherapie über die Grenze von 92% des Gesamtüberlebens hinaus nicht gerechtfertigt ist und der potenzielle Schaden durch negative Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen würde. Das Ergebnis des primären Endpunktes von MINDACT identifizierte klinische Hochrisikopatienten, die von MammaPrint als risikoarm eingestuft wurden, aber ein exzellentes DMFS von 94,7% (CI 92,5-96,2) nach 5 Jahren aufwiesen. Bei der Beurteilung des sekundären Endpunktes zeigte sich das ausgezeichnete Überlebensergebnis dieser Patienten. Übliche Kandidaten für eine adjuvante Chemotherapie zeigten keinen statistisch signifikanten Nutzen mit einer Chemotherapie gegenüber Patienten ohne Chemotherapie (5-Jahres-DMFS von 95,9% mit Chemotherapie und 94,4% ohne Chemotherapie). Zusammen bestätigen diese Daten das prognostische Potential, eine große Gruppe von Frauen zu identifizieren, die sicher auf eine Chemotherapie verzichten können.

Die Auswirkungen der Nebenwirkungen der Chemotherapie auf den Patienten sind umfassend dokumentiert und die Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass durch den Einsatz des MammaPrint Tests eine 46%ige Reduktion der Chemotherapie bei dieser Patientenpopulation erreicht werden kann. Dadurch wird die Zahl der Frauen, die eine unnötige

Agendia	
April 6, 2018	
	<p>Chemotherapie mit begleitenden Nebenwirkungen und Toxizität, aber ohne positive Auswirkung, ertragen müssen, erheblich reduziert.</p> <p>Insgesamt basiert die Bewertung dieses Berichts ausschließlich auf dem Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer RCT, nämlich der MINDACT-Studie. Neben der Tatsache, dass wir der Meinung sind, dass es zusätzliche Beweise für den klinischen Nutzen von MammaPrint gibt, sind wir davon überzeugt, dass die gesamte MINDACT-Studie, wie oben erläutert, in dieser Bewertung nicht angemessen eingesetzt wird.</p>
<p>Wie in Abschnitt 2.3.1 von Anlage 2 zusammengefasst, stimmen wir der im IQWiG-Abschlussbericht erwähnten Notwendigkeit eines 10-Jahres-Follow-up zur Bestimmung des Nutzens von Biomarkern bei Brustkrebs nicht zu. der Aussage zu.</p>	<p>Wir argumentieren entschieden gegen die Notwendigkeit einer 10-Jahres-Nachverfolgung auf der Grundlage der folgenden Literatur: Der gesamte Datensatz der Peer-reviewed randomisierten Studien in der adjuvanten Therapie von Brustkrebs wurde regelmäßig von der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) in der sogenannten "Oxford Overview" überprüft und hat den Standard der Versorgung von Brustkrebs im Frühstadium etabliert. Es wurde durch die veröffentlichten Daten aus dem Oxford Overview des EBCTCG festgestellt, dass der Nutzen der adjuvanten Therapie bei Brustkrebs im Frühstadium je nach Art der Intervention und dem Zeitraum des Risikos 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 in den Übersichtsarbeiten 2005 und 2012 (EBCTCG, Lancet 2005; EBCTCG, 2012, Lancet) dokumentiert, die Studien mit über 30.000 Patienten mit 15-20 Jahren Nachbeobachtung umfassten, welche mit Chemotherapieschemata von CMF bis Anthrazyklin und taxanhaltigen Therapien behandelt wurden. Es wurde daher durch umfangreiche Daten belegt, dass der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie zur Verringerung des Wiederauftretens von Brustkrebs nur innerhalb der ersten 5 Jahre festzustellen ist, ohne dass ein zusätzlicher Anstieg des Nutzens über 5 Jahre hinaus beobachtet wird (siehe Abbildung unten). Die Kurven trennen sich in den ersten fünf Jahren, was auf einen Nutzen der Chemotherapie hinweist, aber nach diesen ersten fünf Jahren verlaufen die Kurven parallel, was bedeutet, dass beide Arme, ob</p>

behandelt oder unbehandelt, ein ähnliches Metastasierungsrisiko haben.



Die MINDACT-Studie ergab, dass eine Untergruppe von Frauen mit einem niedrigen genomischen Risikoprofil innerhalb der ersten 5 Jahre keine Hinweise auf einen Nutzen der Chemotherapie zeigt. Die Daten aus der Oxford Übersicht bestätigen, dass sowohl für Frauen unter 50 Jahren als auch für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren kein weiterer Nutzen einer Chemotherapie beobachtet werden kann und dass daher nicht mehr als 5 Jahre Nachbeobachtung erforderlich sind, um den klinischen Nutzen des MammaPrint Assays zur Identifizierung dieser Kohorte zu ermitteln. Es wird jedoch auch anerkannt, dass bei ER+ Brustkrebs nach 5 Jahren weiterhin Spätrezidive auftreten. Hier ist es jedoch nur die endokrine Therapie, nicht die Chemotherapie, die die Inzidenz von Spätrezidiven in den Jahren 5 bis 10 und 10 bis 15 beeinflusst. Im Falle des MammaPrint-Assays besteht der hauptsächlich klinische Nutzen darin, den potenziellen Nutzen der Chemotherapie zu bestimmen, der, falls vorhanden, nur in den ersten 5 Jahren beobachtet werden kann. Darüber hinaus betrachten beide auch andere repräsentative Organisationen wie die ASCO (Krop et al, JCO, 2017) und AJCC, 5 Jahre als einen geeigneten Endpunkt für DMFS-Ergebnisse bei Brustkrebs im Frühstadium in Bezug auf die Entscheidung, eine Chemotherapie zu empfehlen oder zurückzuhalten.

Auch die klinische Evidenzstufe 1B aus der retrospektiven Analyse der prospektiven STO-3-Studie zeigt, dass MammaPrint Low Risk-Patienten ein ausreichendes Risiko haben, auf eine Chemotherapie (93% (95% CI 88-96%) DMFS nach 10 Jahren) zu verzichten, wenn sie nur mit Tamoxifen behandelt werden (wobei 65% dieser Patienten nur Tamoxifen für 2 Jahre erhalten). Für die genomisch hochriskante Gruppe betrug das 10-jährige DMFS 85% (95% CI 75-91%) (van 't Veer, 2017, BCRT). Die Tamoxifen Behandlung in dieser Studie betrug nur 2 Jahre statt der üblichen 5 Jahre. Zusätzliche 10-Jahres-Follow-up-Daten für prospektiv stratifizierte Patienten mit MammaPrint können aus der RASTER-Studie gewonnen

Agendia	
April 6, 2018	
	<p>werden. Hier wurde bereits gezeigt, dass MammaPrint in der Lage war, mehr Patienten mit niedrigem Risiko zu identifizieren als eine Risikostratifizierung, welche auf klinisch-pathologischen Faktoren basierte. Dadurch konnte die Chemotherapie um 20% reduziert werden, ohne das Überleben zu beeinträchtigen (Drukker 2013). Die RASTER-Studie zeigte, dass MammaPrint Low Risk-Patienten, die auf eine Chemotherapie verzichteten, nach 10 Jahren mit einem 94%igen DRFI (Poster-Präsentation von S.Vliek ESMO 2017) ein ausgezeichnetes Überleben hatten.</p> <p>Eine weitere fünfjährige Nachbeobachtung wird durchgeführt, aber aufgrund der Erfahrungen aus früheren Studien erwarten wir keine Änderung des Ergebnisses. Die Verschiebung des Einsatzes von Genexpressionstests um weitere fünf Jahre wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Europa möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten.</p>
<p>Wie in Abschnitt 2.3.1 in Anlage 2 zusammengefasst, können wir folgender Aussage im IQWiG-Abschlussbericht nicht zustimmen.</p> <p><i>Zitat: "5-Jahres-Ergebnisse der MINDACT-Studie zumindest nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuten (S. iv, S. 19), aufgrund bereits nach 5 Jahren ungünstiger Ergebnisse".</i></p>	<p>Das IQWiG hat die MINDACT-Sensitivitätsanalysen anstelle der Analysen für das primäre Ziel genutzt, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Diese Sensitivitätsanalyse war nicht für die Beantwortung der Frage des klinischen Nutzens gedacht (und war daher auch nicht entsprechend konzipiert). Diese spezielle Analyse wurde nur durchgeführt, um zu bestätigen, dass es keine Verzerrungen in einer Phase der Studie gab, in der es aufgrund eines Lieferantenproblems mit einem Puffer für die Probenvorbereitung zu einer leichten Kalibrierungsabweichung des Testergebnisses kam. Diese Abweichung betraf nicht mehr als 165 Patienten, und die Probenanalysen wurden nach Fehleranalyse erneut durchgeführt. Die Ergebnisse für die 165 Patienten wurden bereits während der Studie korrigiert, und die Sensitivitätsanalyse ergab, dass während dieser Zeit keine weiteren Verzerrungen aufgetreten waren. Wir empfehlen daher dringend, dass die MINDACT-Hauptanalyse (ITT-Population) die Grundlage Ihrer Bewertung bildet (und nicht die Sensitivitätsanalyse Population). Außerdem führt dies bei einer geringeren Anzahl von Patienten zu einer eingeschränkten Aussagekraft 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 erhöhten sich von 92,5 - 96,2 auf 91,4-95,8.</p> <p>Die MINDACT-Studie sollte als "zusätzlicher" Beweis für den klinischen Nutzen angesehen werden. Für die onkologische Gemeinschaft (und ihre Aufsichtsbehörden wie die FDA) ist klar geworden, dass sich der vorgeschriebene Nachweis für den klinischen Nutzen von Genexpressionsprofilen von dem von Arzneimitteln unterscheidet. Die retrospektive Analyse von prospektiven randomisierten Arzneimittelstudien gilt als äußerst wertvoll und ausreichend, um den klinischen Nutzen von Genexpressionsprofilen zu bestimmen. Nachdem MINDACT dieses primäre Ziel erreicht hat, liefert es nun den ultimativen Beweis, nachdem es bereits genügend Beweise für die Analyse mehrerer retrospektiver prospektiver, randomisierter Studien geliefert hat.</p>

Agendia

April 6, 2018

Wir sind der Meinung, dass das IQWiG den Test nicht für den vorgesehenen Einsatzzweck ausgewertet hat. Tests wie MammaPrint sind lebenswichtig, weil klar geworden ist, dass ein Tumor neben der Betrachtung klinisch pathologischer Faktoren auch auf molekularer Ebene charakterisiert werden sollte, um festzustellen, ob er in der Lage ist Metastasen zu bilden. Die Tests wurden speziell entwickelt und validiert, um vorhersagen zu können, welche Tumore zur Fernmetastasierung fähig sind und ob ein Tumor mit einer Therapie behandelt werden sollte, um Fernmetastasen zu verhindern. In diesem Sinne werden die Tests in der onkologischen Gemeinschaft eingesetzt und die internationalen Richtlinien empfehlen ihre Anwendung.

DMFS ist ein allgemein anerkannter relevanter Endpunkt bei Brustkrebs, (Hudis et al., JCO, 2007) an dem der Hauptnutzen für eine Chemotherapie beobachtet wird. Fernmetastasen sind für die meisten Brustkrebstodesfälle verantwortlich. Auch von Hudis et al. JCO 2007 wurde festgestellt, dass Fernmetastasen die größte Bedrohung für das Überleben der Patienten sind. Deshalb ist die Wahl von DMFS als primärem Endpunkt so relevant für die Chemotherapiefrage. DMFS konzentriert sich auf die Ereignisse, die in ihrer Natur vom primären Tumor weit entfernt sind und der Hauptgrund für die Anwendung einer Chemotherapie sind. Leider umfasst es jedoch alles Todesfälle (unabhängig von der Ursache), weshalb DMFI, auch in den ergänzenden Daten der MINDACT Veröffentlichung (Cardoso et al., 2016, NEJM) verwendet wurde. DMFI ist ein noch spezifischerer Endpunkt, da es ausschließlich entfernte Rezidive und Brustkrebs spezifische Todesfälle berücksichtigt. Der Einsatz des DFS wurde auch in der aktuellen JCO-Literatur des Jahres 2018 von einem ASCO-Redaktionskomitee sehr kritisiert, wonach DMFS der klinisch wichtigste Endpunkt ist (Reply to J.L. Blum et al. und S. Lange et al., von Ian Krop et al., Journal of Clinical Oncology 2018 36:4, 430-431).

Das IQWiG vernachlässigt diese aussagekräftigen Endpunkte und nutzt ausschließlich DFS und OS für die Interpretation der Ergebnisse. Wir möchten speziell darauf eingehen, warum wir der Meinung sind, dass der Einsatz von DFS und OS in adjuvanten Studien mit Genexpressionstests nicht der richtige Endparameter sein sollte. Ein großes Problem bei diesen Endpunkten ist die fehlende Spezifität für das krankheitsspezifische Ergebnis, was zu einem Leistungsverlust führt. Darüber hinaus ist bekannt, dass eine Chemotherapie nicht gegeben wird, um sekundäre Primärtumoren (42% der Ereignisse in MINDACT) oder lokale Rezidive (16% in MINDACT), die wichtigsten beobachteten Ereignisse der DFS in MINDACT zu verhindern.

DMFS auf der anderen Seite schließt ein ipsilaterales Brusttumor Rezidiv, regionale invasive Rezidive, kontralateralen Brustkrebs, und alle in-situ-Karzinome aus da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind und nicht der Hauptgrund für die Anwendung einer Chemotherapie sind.

Die Nachteile der Chemotherapie

Um die Tatsache zu unterstreichen, dass die emotionale und physische Belastung oft unterschätzt wird, finden Sie im Folgenden einige Hinweise, die diese oft übersehenen Fakten, die große, persönliche wie auch gesellschaftliche Auswirkungen haben hervorheben:

Agendia

April 6, 2018

- **Rivera et al. 2018 (JNCI): “Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review”:** <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/110/2/djx140/4093778?redirectedFrom=fulltext>
 - “Neuropathische Symptome blieben bei 11,0% bis über 80% der Teilnehmer ein bis drei Jahre nach der Behandlung bestehen.”
- **Rosenberg and Partridge 2013: “Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695534/>
 - “[Vorzeitiges Versagen der Eierstöcke] infolge einer Chemotherapie ist stark abhängig von Alter und Behandlungsart (Goodwin et al. 1999; Petrek et al. 2006; Abusief et al. 2010). Beispielsweise ist bei Frauen unter 40 Jahren eine Behandlung mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil für 6 Monate mit einem Risiko einer vorzeitigen Menopause von etwa 30-40% verbunden; bei Frauen über 40 Jahren ist dieses Risiko größer als 80% und wird mit bis zu 96% angegeben (Partridge et al. 2001)“.
- **Goedendorp et al. 2012: “Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: A longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls.”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007757/>
 - “Entgegen den Erwartungen nahm die Müdigkeit während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, nicht ab.”
- **Harrington et al. 2010: “It’s Not over When it’s Over: Long-Term Symptoms in Cancer Survivors—A Systematic Review”**
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/PM.40.2.c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
 - “Ein systematischer Überblick über die zwischen den Jahren 2000-2008 veröffentlichte Literatur, die über Spätfolgen und/oder langfristige psychosoziale Symptome im Zusammenhang mit der Krebsüberlebenszeit nach Abschluss der primären Krebsbehandlung berichtete, wurde durchgeführt. Zu den Symptomen gehören körperliche Einschränkungen, kognitive Einschränkungen, Depressionen/Angst, Schlafprobleme, Müdigkeit, Schmerzen und sexuelle Störungen.... Basierend auf Längs- und Querschnittsbefunden können Krebsüberlebende Symptome für mehr als 10 Jahre nach der Behandlung auftreten.”
- **Jim et al. 2012: “Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy.”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462044/>

Agendia	
April 6, 2018	
	<ul style="list-style-type: none"> • "Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten, die zuvor mit Chemotherapie behandelt wurden, bei Tests der verbalen Fähigkeiten signifikant schlechter abschneiden als Personen ohne Krebs. Darüber hinaus haben Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, bei Tests der visuospatialen Fähigkeit signifikant schlechter abgeschnitten als Patienten, die ohne Chemotherapie behandelt wurden....Folglich legt die aktuelle Studie nahe, dass Patienten mit Brustkrebs 6 Monate nach der Chemotherapie mit leichten, fokussierten kognitiven Defiziten in der verbalen und visuospatialen Fähigkeit und der normalen Funktion in anderen kognitiven Bereichen im Durchschnitt rechnen können". • Saquib et al. 2007: "Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123151 • "Chemotherapie war signifikant mit Gewichtszunahme verbunden (OR = 1,65, 95% CI = 1,12, 2,43) und Tamoxifen((R)) nicht (OR = 1,03, 95% CI = 0,71, 1,51)".

Beschluss zur Qualitätssicherung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Überlegungen	<p>Aufgrund von Fortschritten in der Diagnosetechnologie, verbessertem Screening und besserer Patientenaufklärung wurden viele Brustkrebserkrankungen in früheren Stadien diagnostiziert. Im Jahr 2012 werden in Deutschland jährlich etwa 70.000 Fälle von Brustkrebs mit kleinem, hormonrezeptorpositivem, lymphknoten-negativem Anteil (~90%) an allen Brustkrebserkrankungen diagnostiziert (KfKD, 2016). Brustkrebs stellt eine erhebliche Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar und macht 10 % der gesamten Krebskosten in der Europäischen Union aus (Aggarwal et al., 2014). Glücklicherweise haben die meisten dieser Patienten eine ausgezeichnete Prognose, vor allem mit dem Zusatz einer adjuvanten endokrinen Therapie. Allerdings gibt es immer noch einen signifikanten Teil dieser Gruppe (ca. 15%), die trotz geeigneter endokriner Therapie ein Rezidiv erleiden, und das sind die Patienten, die von einer systemischen Chemotherapie profitieren können. Eine Überbehandlung stellt eine erhebliche Belastung (physische, emotionale und finanzielle) für die betroffenen Personen, ihre Familien, ihre Arbeitgeber, die nationalen Gesundheitsdienstleister und die gesamte Gemeinschaft dar. Die Herausforderung für die Onkologie besteht derzeit darin, festzustellen, welche Patienten von einer Chemotherapie profitieren würden, da die große Mehrheit der Patienten überbehandelt würde, wenn alle routinemäßig eine Chemotherapie erhalten würden.</p>
Wir stimmen der Tatsache zu, dass die Patienten	Seite 2. Einleitung

<p>von ihrem behandelnden Arzt über ihr Risiko informiert werden sollten und unterstützen die Idee einer Patientenbroschüre (Anlage 7). Wir sind jedoch der Meinung, dass der Inhalt im Allgemeinen und insbesondere die Risikoinformationen geändert werden sollten, damit die Patienten korrekt informiert werden.</p> <p>Die konkreten Änderungsvorschläge sind in dieser Tabelle fett gedruckt.</p>	<p>Der Text ist nicht objektiv, sondern suggestiv geschrieben, da er Unklarheiten über den Nutzen von Biomarker-Tests enthält. Es wäre von Vorteil, zu erwähnen, dass Genexpressionstests, die zusätzliche Informationen über die klinischen pathologischen Eigenschaften eines Tumors liefern, für einige Frauen von zusätzlichem Nutzen sein können. Auch werden die Patienten in ihrer aktuellen Präsentation nicht darüber informiert, dass das IQWiG zwar Vorbehalte gegen den Nutzen von Biomarker-Tests hat, dies aber in klarem Widerspruch zu der Meinung der medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Leitlinien weltweit steht. Darüber hinaus wird in der Broschüre nicht beschrieben, wie die Normierung des aktuellen klinischen Praxis Standards aussieht, welche aber für Biomarker-Tests als notwendig erachtet wird.</p> <p>Allgemeiner Hinweis: Hinweise auf die Aussagen (z.B. Rückfallrisiko) fehlen. Diese Zitate sollten hinzugefügt werden, damit die Leser Zugang zu den Primärpublikationen haben und gut informiert sind.</p>
<p>Validierung von Online-Risiko-Tools (Seite 3. Anlage 7)</p>	<p>Seite 3 fasst die klinischen Kriterien zusammen, die von Ärzten zur Beurteilung des Rückfallrisikos herangezogen werden. Es wird erwähnt, dass Ärzte spezielle Tabellen zur Bewertung des Risikos verwenden. Obwohl keine spezielle Tabelle genannt wird gehen wir davon aus, dass hier auf die gängigen Online-Tools wie z.B. Adjuvant! Online (A!O), NPI und PREDICT rekurriert wird. Das IQWiG wäre an dieser Stelle für Patienten irreführend, wenn es nicht auf die evidenten Unzulänglichkeiten für diese gängigen Instrumente hinweisen würde. Von den oben genannten Tools wurde ausschließlich A!O v8 prospektiv durch die MINDACT-Studie validiert und erhielt wie auch der MammaPrint den klinischen Nachweis der Stufe (Level of Evidence) 1A,. Obwohl A!O derzeit aktualisiert wird und vorübergehend deaktiviert ist, bleibt der Entscheidungsbaum öffentlich zugänglich und ermöglicht die Risikoklassifizierung von Patienten mit niedrigem und hohem klinischen Risiko. Der Entscheidungsbaum ist in den ergänzenden Informationen (Tabelle S13) der MINDACT-Studie [Cardoso et al., NEJM 2016] zu finden.</p>

Table S 13: Classification of patients according to clinical risk assessment by the modified version of Adjuvant!Online

ER status	HER2 status	Grade	Nodal status	Tumor Size	Clinical Risk in Mindact		
ER positive	HER2 negative	well differentiated	N-	≤ 3 cm	C-low		
			1-3 positive nodes	3.1-5 cm	C-high		
		moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low		
			1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high		
		poorly differentiated or undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low		
			1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high		
	HER2 positive	well differentiated OR moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low		
			1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high		
		poorly differentiated or undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low		
			1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high		
		ER negative	HER2 negative	well differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
					1-3 positive nodes	2.1-5 cm	C-high
moderately differentiated OR poorly differentiated or undifferentiated	N-			≤ 1 cm	C-low		
HER2 positive	well differentiated OR moderately differentiated		N-	≤ 1 cm	C-low		
			1-3 positive nodes	1.1-5 cm	C-high		
	poorly differentiated or undifferentiated		Any	Any size	C-high		

Der einzige Beweis für die beiden letztgenannten (PREDICT und NPI) sind retrospektive Studien, in denen für jedes dieser Instrumente jedoch Mängel festgestellt wurden.

PREDICT überschätzt das Überleben von sehr jungen Patientinnen mit Brustkrebs und solchen, die eine Chemotherapie erhalten (Wong et al, Medicine, 2015).

Für den Nottingham Prognostic Index (NPI) (Haybittle et al, 1982, Br J Cancer) kam eine umfangreiche Überprüfung zu dem Schluss, dass es unklar war, ob Fälle aus dem Entwicklungsdatensatz auch in die Validierungssets aufgenommen wurden (Engelhardt et al, 2016, JCO). Dies wäre ein sehr schwerer Fehler in den Validierungsstudien und würde zu überhöhten Daten führen (scheinbar bessere Ergebnisse).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Risikoprädiktionstools wie NPI und PREDICT ähnliche Validierungsstudien erfordern würden wie es für genetische Risikoprofile wie MammaPrint gezeigt wurde

Validierung klinischer Kriterien (Seite 3. Anlage 7)

Diese Werkzeuge verwenden, wie auf Seite 3 erwähnt, klinische Kriterien. In der Broschüre wird nicht erwähnt, dass diese klinischen Kriterien, die zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie herangezogen werden, mit

Wir schlagen vor, Seite 3 im Anlage 7 zu ergänzen: **"Spezielle Tabellen und Genexpressionstests zusammen können Ärzte bei der Beurteilung des Rückfallrisikos unterstützen.** Sie können daraus ableiten, ob eine Frau ein "geringes", "mittleres" oder "hohes" Rückfallrisiko hat.

schlechter Reproduzierbarkeit gemessen werden. Darüber hinaus wird häufig eine sehr geringe Übereinstimmung zwischen Pathologen beobachtet, die dieselbe Probe untersuchen. Dies führt dazu, dass die Patientenversorgung von einem Ort zum anderen unterschiedlich ist und möglicherweise zu einem negativen klinischen Ergebnis führt.

So wird beispielsweise die Reproduzierbarkeit der Tumorklassifikation von verschiedenen Pathologen nicht einheitlich beschrieben und die Variabilität zwischen den Beobachtern ist enorm (Longacre et al, 2006, Mod Pathol). Wie aus der NSABP B14-Studie (Paik et al, 2004 NEJM) hervorgeht, 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 (Tabelle 3 des Ergänzenden Anhangs und untenstehende Tabelle).

Supplementary Table 3B. Pairwise Comparison of Assessments of Tumor Grade					
Pathologist C vs Pathologist A					
		Pathologist A			
		Well	Moderate	Poor	Total
Pathologist C	Well	76	31	0	107
	Moderate	140	221	52	413
	Poor	8	44	96	148
	Total	224	296	148	668

Concordance = 59%; Kappa = 0.34 (0.28, 0.40)

Supplement to Paik et al., NEJM 2004; 351:2817-26.

Auch beim Vergleich der Pathologie zwischen den Ländern gibt es große Unterschiede, die bei der Einführung einer zentralen pathologischen Untersuchung zwar reduziert werden können (Thomas et al., 2017, BCRT), aber immer noch nicht in allgemeiner Übereinstimmung sind. Eine große Reproduzierbarkeitsstudie für Ki-67 kam außerdem zu dem Schluss, dass Ki-67 nur sehr schwer dezentral und zuverlässig zu beurteilen ist (Dowsett et al, JNCI, 2011).

Aber auch bei Verwendung einer zentral bewerteten, qualitativ hochwertigen Pathologie ist die Verwendung einer molekularen Klassifikation wie MammaPrint in Kombination mit BluePrint zur Identifizierung molekularer Subtypen in der Lage, eine größere Gruppe von Patienten mit geringem Rezidivrisiko genauer zu identifizieren. Vergleicht man die Subtypisierung auf Basis einer zentral bewerteten, qualitativ hochwertigen Pathologie einschließlich Ki-67 mit der molekularen Klassifikation mittels MammaPrint und BluePrint bei 5806 Patienten aus der MINDACT-Studie, wurden 1738 Patienten (30%) reklassifiziert.

Die molekulare Klassifikation mit MammaPrint und BluePrint führte bei 54% der Patienten mit einem Luminal B-Subtyp nach pathologischer Beurteilung zu einer Gruppe vom Typ Luminal A mit geringem Risiko, ohne das Ergebnis zu beeinträchtigen (Viale et al, 2017, BCRT). Prospektiv bewertet bei über 6000 Patienten!

	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Molekulare Klassifikation mittels MammaPrint und Blueprint</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Pathologische Subtypisierung</p> </div> </div> <div style="margin-top: 10px;"> </div> <div style="margin-top: 10px; border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Die Tumorklassifikation mit MammaPrint und Blueprint führt dazu, dass viel mehr Frauen als risikoarm eingestuft werden. 3657 Luminal-A-Patienten mit molekularer Subtypisierung im Vergleich zu 2747 Patienten mit klinischer Standard-Pathologie. Beide luminal A-Gruppen haben ein ähnliches Ergebnis, mit einem 5-Jahres-DMFS von 96,7% für molekulare, gegenüber 97,2% für die aktuelle Standardtherapie.</p> </div> <p>Wir schlagen deshalb vor, Seite 3 zu ergänzen: "Spezielle Tabellen und Genexpressionstests zusammen können Ärzte bei der Beurteilung des Rückfallrisikos unterstützen. Sie können daraus ableiten, ob eine Frau ein "geringes", "mittleres" oder "hohes" Rückfallrisiko hat."</p>
<p>Gleichbehandlung der Patienten (Seite 5. Anlage 7)</p>	<p>Auf Seite 5 wird erläutert, was ein "Zwischenrisiko" bedeutet. Die Patienten werden irreführend, weil sie glauben, dass der Arzt das Risiko allein anhand klinischer Kriterien zuverlässig einschätzen kann. In der Tat ist dies nicht immer der Fall, und vor allem unter Umständen eines Zwischenrisikos können Biomarker-Tests wie MammaPrint sowohl für den Patienten als auch für den behandelten Arzt von Vorteil sein, um die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten eines Tumors abzuschätzen.</p> <p>Außerdem sollten die Patienten auf den überwältigenden Beweis aufmerksam gemacht werden, dass der Einsatz von Genexpressionsrisikoprädiktionstests wie MammaPrint zu einer einheitlicheren Behandlung der Patienten führt. Dies ist eine wichtige Grundlage für eine gleichberechtigte Versorgung der Patienten, sei es in einem kleinen Krankenhaus oder in einem spezialisierten Brustkrebszentrum.</p> <p>Zum Beispiel: MammaPrint erhöhte die interinstitutionelle Vereinbarung in der Therapieberatung (Chemotherapie oder keine Chemotherapie) von 51% auf 75% (Cusumano et al, 2014, Breast). In Deutschland hat 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, 452 Patienten in 27 Zentren aufgenommen und gezeigt, dass bei 28% der Patienten die vom Arzt beabsichtigten Behandlungsentscheidungen durch MammaPrint geändert wurde (Würstlein et al, The Breast, 2017).</p>
<p>Die Nachteile der Chemotherapie (Seite 7. Anlage 7)</p>	<p>Seite 7. Die Nachteile der Chemotherapie werden nicht ausreichend dargestellt und unterschätzt. Es wurden mehr Untersuchungen über langfristige Nebenwirkungen durchgeführt, als im Text angedeutet wird. Nachfolgend finden Sie einige Vorschläge:</p>

- **Rivera et al. 2018 (JNCI): “Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review”:** <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/110/2/djx140/4093778?redirectedFrom=fulltext>
 - “Neuropathische Symptome blieben bei 11,0% bis über 80% der Teilnehmer ein bis drei Jahre nach der Behandlung bestehen.”
- **Rosenberg and Partridge 2013: “Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3695534/>
 - “[Vorzeitiges Versagen der Eierstöcke] infolge einer Chemotherapie ist stark abhängig von Alter und Behandlungsart (Goodwin et al. 1999; Petrek et al. 2006; Abusief et al. 2010). Beispielsweise ist bei Frauen unter 40 Jahren eine Behandlung mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil für 6 Monate mit einem Risiko einer vorzeitigen Menopause von etwa 30-40% verbunden; bei Frauen über 40 Jahren ist dieses Risiko größer als 80% und wird mit bis zu 96% angegeben (Partridge et al. 2001)“.
- **Goedendorp et al. 2012: “Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: A longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls.”** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007757/>
 - “Entgegen den Erwartungen nahm die Müdigkeit während der dreijährigen Nachbeobachtungszeit bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, nicht ab.”
- **Harrington et al. 2010: “It’s Not over When it’s Over: Long-Term Symptoms in Cancer Survivors—A Systematic Review”**
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2190/PM.40.2.c?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
 - “Ein systematischer Überblick über die zwischen den Jahren 2000-2008 veröffentlichte Literatur, die über Spätfolgen und/oder langfristige psychosoziale Symptome im Zusammenhang mit der Krebsüberlebenszeit nach Abschluss der primären Krebsbehandlung berichtete, wurde durchgeführt. Zu den Symptomen gehören körperliche Einschränkungen, kognitive Einschränkungen, Depressionen/Angst, Schlafprobleme, Müdigkeit, Schmerzen und sexuelle Störungen.... Basierend auf Längs- und Querschnittsbefunden können Krebsüberlebende Symptome für mehr als 10 Jahre nach der Behandlung auftreten.”
- **Jim et al. 2012: “Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy.”**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462044/>
 - “Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten, die zuvor mit Chemotherapie behandelt wurden, bei Tests der verbalen Fähigkeiten signifikant schlechter abschneiden als Personen ohne Krebs. Darüber hinaus haben Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, bei Tests der visuospatialen Fähigkeit signifikant schlechter abgeschnitten als Patienten, die ohne Chemotherapie behandelt wurden....Folglich legt die aktuelle Studie nahe, dass Patienten mit Brustkrebs 6 Monate nach der Chemotherapie mit leichten, fokussierten kognitiven

	<p>Defiziten in der verbalen und visuospatialen Fähigkeit und der normalen Funktion in anderen kognitiven Bereichen im Durchschnitt rechnen können".</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saquib et al. 2007: "Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study." https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17123151 • "Chemotherapie war signifikant mit Gewichtszunahme verbunden (OR = 1,65, 95% CI = 1,12, 2,43) und Tamoxifen((R)) nicht (OR = 1,03, 95% CI = 0,71, 1,51)".
<p>Formulierungsvorschlag Seite 9 (Seite 9. Anlage 7)</p>	<p>Auf Seite 9 werden zwei Formulierungen zur Erklärung des Wiederholungsrisikos mit Hilfe von Biomarker-Tests vorgeschlagen. Wir sind mit dem Formulierungsvorschlag 1 nicht einverstanden, weil die Formulierung den Patienten suggeriert, dass Biomarker-Tests nur "angeblich" etwas über das Risiko aussagen.</p> <p>Formulierungsvorschlag 2 liefert keine falschen Informationen. Wir würden jedoch vorschlagen, es mit der aktuellen klinischen Praxis in Einklang zu bringen, indem wir den unten fettgedruckten Text hinzufügen:</p> <p>"Mit Hilfe von Biomarker-Tests werden weitere Merkmale des Tumors bestimmt, um das Rückfallrisiko einer Frau genauer vorhersagen zu können. Sie werden in Kombination mit den klinischen Kriterien verwendet, die vom behandelnden Arzt beurteilt werden. Insbesondere bei Patienten, bei denen das Risiko aufgrund klinischer Kriterien nicht klar ist oder in den mittleren Bereich fällt, können Biomarker-Tests helfen, das Rückfallrisiko zuverlässig zu bestimmen und damit eine Orientierungshilfe bei der Entscheidung über die Behandlungsstrategie zu sein. Es gibt verschiedene Tests, die bestimmte Veränderungen im Erbgut von Tumorzellen bewerten, zum Beispiel...."</p>
<p>Formulierungsvorschlag Seite 10 (Seite 10. Anlage 7)</p>	<p>Auf Seite 10 werden zwei Formulierungen vorgeschlagen, um zu erläutern, ob Biomarker-Tests das Rückfallrisiko zuverlässig bestimmen können. Wir sind mit beiden Vorschlägen, die besagen, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass Biomarker-Tests das Risiko eines Rückfalls zuverlässiger vorhersagen können, nicht einverstanden. Darüber hinaus möchten wir betonen, dass für Genexpressions-Biomarker-Tests wie MammaPrint der DMFS-Endpunkt der relevante Endpunkt ist, um das Risiko von Rezidivdaten zu interpretieren und Arzt- und Patientenentscheidungen zu leiten. Wie bereits im Kommentar zur Richtlinie zu MVV-RL und KHMe-RL beschrieben, übertrumpfen entfernte Rezidive andere Ereignisse, weil sie tatsächlich eine Bedrohung für das Überleben der Patienten und der wichtigste Prädiktor für die Sterberate sind (Hudis et al. 2007). JCO. http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.10.3523).</p> <p>Wir schlagen eine andere Formulierung vor:</p> <p>"Es gibt starke Hinweise darauf, dass Biomarker-Tests in Kombination mit klinischen Risikokriterien das Rückfallrisiko zuverlässig vorhersagen können. Der Einsatz von Biomarker-Tests hilft bei der Bereitstellung zusätzlicher unvoreingenommener Informationen, um festzustellen, welcher Behandlungsplan am besten zu befolgen ist, und führt somit zu einer einheitlicheren und/oder gleichwertigeren Behandlung der Patienten.</p>

	<p>Verschiedene Biomarker-Tests können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen und der Patient und sein behandelnder Arzt sollten entscheiden, ob ein Test und welcher Test ihren Bedürfnissen am besten gerecht wird. Die Hersteller von Biomarker-Tests berücksichtigen bei der Bestimmung des Rückfallrisikos in der Regel nur ein entferntes Rezidiv, da Fernmetastasen die Mehrheit der Brustkrebstodesfälle ausmachen und die größte Gefahr für das Überleben der Patienten darstellen. Alle anderen Endpunkte wie lokales Rezidiv, kontralateraler Brustkrebs und sekundäre Primärtumoren als solche haben einen Einfluss auf das Wohlbefinden der Patienten, sind aber alle potenziell nicht tödlich.</p> <p>Wie bei den klinischen Kriterien liefern Biomarker-Tests Wahrscheinlichkeiten, sie können nicht vorhersagen, ob eine bestimmte Frau tatsächlich rückfällig wird oder nicht. Die Ergebnisse des Biomarkers helfen der Patientin, gemeinsam mit ihrem Arzt festzustellen, ob sie eine Chemotherapie braucht, wenn die klinischen Kriterien nicht eindeutig sind."</p>
<p>Suggestiver Wortlaut (Seite 10. Anlage 7)</p>	<p>Suggestiver Wortlaut Seite 10</p> <p>Die Broschüre impliziert, dass die Hersteller von Biomarker-Tests die Behandlungsempfehlungen zu ihrem Test zuverlässiger erscheinen lassen als sie es sind. Wir wenden uns entschieden gegen diese Folgerung und möchten an dieser Stelle das Resümee des Manuskripts (Cardoso et al., NEJM 2016) zitieren, das die positiven Ergebnisse der europaweiten prospektiven MINDACT-Studie, an der viele Patienten und Ärzte teilgenommen haben, darstellt:</p> <p>"Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einer großen Gruppe von Patienten mit hohem klinischen Risiko für Brustkrebsrezidive <u>die Ergänzung der traditionellen klinischen und pathologischen Faktoren um die 70-Gen-Signatur [MammaPrint] wertvolle Informationen darüber lieferte, welche Patienten von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren könnten.</u> Wir fanden heraus, dass eine Chemotherapie mit den damit verbundenen toxischen Effekten bei diesen Patienten mit hohem klinischen Risiko, aber niedrigem genomischem Risiko zu einem um 1,5 Prozentpunkte höheren Risiko einer Fernmetastasierung nach 5 Jahren vermieden werden könnte."</p> <p>Darüber hinaus wurde der zusätzliche Nutzen von MammaPrint auf Basis von MINDACT auch von vielen Brustkrebs-Richtlinienkomitees weltweit unterstützt, die Biomarker-Tests wie MammaPrint in ihre Richtlinien aufgenommen haben. Die Unterstützung für den Einsatz von MammaPrint in der klinischen Praxis zeigt sich auch in mehreren Stellungnahmen wichtiger Meinungsführer im Bereich der Onkologie. Dr. Gabriel Hortobagyi, MD, FACP, FASCO Professor und Emeritus der Abteilung für Brustmedizinische Onkologie am MD Anderson Cancer Center (MDACC) kommentierte: "Das Design der MINDACT Studie belegt den klinischen Nutzen des MammaPrint Tests. Die Berichterstattung über diese schlüssigen Ergebnisse der Studie wird den Ärzten nun mehr Sicherheit geben, dass ihre Behandlungsentscheidungen mit MammaPrint auf dem höchsten Niveau der klinischen Evidenz beruhen und die Inzidenz von Über- oder Unterbehandlung minimieren werden". Auch Clifford Hudis, Chief Executive Officer der American Society of Clinical Oncology, unterstützt den Einsatz von MammaPrint Tests auf Basis von MINDACT und schreibt in einem Editorial: Auf der Basis der MINDACT-Studie können Kliniker erwägen, die 70-Gen-Signatur für Patienten anzuwenden, die aufgrund eines geringen genomischen Risikos, auf die Chemotherapie verzichten wollen. (Hudis, C. A.</p>

	<p>& Dickler, M. Increasing Precision in Adjuvant Therapy for Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 375, 790-791 (2016).)</p> <p>Die Erklärung auf Seite 10 der Anlage 7 geht dann weiter und erwähnt, dass die Risiken zwischen den Tests unterschiedlich sein können. Es wird aber nicht erwähnt, dass dies auch gilt, wenn Patienten in verschiedenen Einrichtungen behandelt werden.</p>
<p>Falsche Aussage (Seite 10. Anlage 7)</p>	<p>Unter der Überschrift "Helfen Biomarker-Tests bei der Behandlungsentscheidung?" wird folgendes zitiert: "Diese Einschätzung verbindet der Hersteller mit einer Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie". <u>Die Ergebnisse von MammaPrint geben keine direkte Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie.</u> Mit diesen Worten werden alle Genexpressionstests und alle Biomarker-Tests über einen Kamm geschoren. MammaPrint Ergebnisse liefert Informationen zur Risikokategorie (hoch oder niedrig) und Informationen über die Definition von hohem und niedrigem Risiko sowie unterstützende klinische Studiendaten. Die Behandlungsempfehlung liegt in der alleinigen Verantwortung des Arztes nach Berücksichtigung der klinischen, pathologischen und Genexpressionstestergebnisse. Die endgültige Entscheidung über die Behandlung muss von Patient und Arzt gemeinsam getroffen werden.</p>
<p>Falsche Aussage (Seite 10. Anlage 7)</p>	<p>Zitat: "..Hersteller nach eigenem Maßstab fest - es gibt keine eindeutige, wissenschaftliche Grundlage." Das ist für die Patienten grob irreführend. Was als geringes oder hohes Risiko für MammaPrint kategorisiert wird, wurde durch wissenschaftliche Untersuchungen ermittelt und in klinischen Studien, einschließlich der randomisierten Kontrollstudie MINDACT, validiert. Ein MammaPrint Low Risk Ergebnis, ist klar definiert als 10% Rezidivrisiko über 10 Jahre, und ein MammaPrint High Risk Ergebnis als 29% Rezidivrisiko über 10 Jahre.</p>
<p>Fehlen von relevanten Informationen (Seite 10. Anlage 7)</p>	<p>Zitat: "Je nach Herstellereinschätzung wenn in den nächsten 10 Jahren durchschnittlich 3, 7 oder 10 von 100 Frauen ein Fernrezidiv bekommen." Hier haben die Autoren gerade 10 Jahre Rückfallrisiko für Prosigna (3/100) Oncotype Dx (7/100), MammaPrint (10/100) zusammengefasst, ohne darauf hinzuweisen, zu welchem Test die Zahlen gehören. Der Text ist daher sehr unklar und für die Patienten äußerst uninformativ. Dies widerspricht der Qualitätssicherung und fordern daher eine entsprechende Änderung bzw. zusätzliche Erläuterung. Im Entwurf der Patientenbroschüre ("Entscheidungshilfe_Biomarker-Tests_Version_aus_dem_Addendum_P17-03", datiert 23/NOV/2017) wurden Merkmale ausgewählter Biomarker-Tests zusammengefasst und erläutert, was ein hohes und geringes Risiko darstellt. Für MammaPrint findet sich folgende Beschreibung:</p> <p>Zitat: "MammaPrint Der MammaPrint Test wird für Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium angeboten, deren Tumor maximal 5 cm groß war und bei denen drei Lymphknoten oder weniger betroffen sind. Das ist ein GenExpressionstest, der die Aktivität von 70 Genen misst. Nach Herstellerangaben ordnet der Test das Rückfallrisiko einer Frau einer von zwei Kategorien zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Niedrig" bedeutet, dass durchschnittlich 10 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren eine ferne Wiederholung erleben werden. • "Hoch" bedeutet, dass durchschnittlich 29 von 100 Frauen in den nächsten 10 Jahren eine ferne Wiederholung erleben werden."

	<p><u>Wir argumentieren nachdrücklich, dass Informationen, die für jeden Test spezifisch sind, wieder in die Patientenbroschüre aufgenommen werden</u>, da dies dem Patienten eine klare Information darüber gibt, was die verschiedenen Testergebnisse bedeuten.</p>
<p>Falsche Aussage (Seite 11. Anlage 7)</p>	<p>Zitat. "Die Wertvorstellungen und Bedürfnisse einer Frau...." wenn ihr die begrenzte Aussagekraft bewusst ist."</p> <p>Auf Seite 11 wird vorgeschlagen, dass die persönlichen Bedürfnisse, Werte und Sorgen bei diesem Verfahren nicht berücksichtigt werden. Wir lehnen diese Formulierungen strikt ab, da MammaPrint <u>zusätzliche Informationen</u> über das Rezidivrisiko liefert und nicht als alleinige Determinante für eine Behandlungsentscheidung herangezogen werden soll. Außerdem wird impliziert, dass Biomarker-Tests für die Anwendung durch den Patienten ohne ärztliche Beratung beworben werden, was absolut nicht der Fall ist. Biomarker-Tests unterliegen strengen Vorschriften und können nur von behandelnden Ärzten bestellt werden. Der Grund dafür ist, dass die Behandlungsentscheidung für eine Patientin tatsächlich nur gemeinsam mit ihrem behandelnden Arzt getroffen werden kann, basierend auf dem klinischen Risiko, ihrer persönlichen Präferenz und - wenn sie und ihr behandelnder Arzt dies für sinnvoll halten - einem Biomarker-Test. Ihr behandelnder Arzt wird die Vorteile und Grenzen aller Faktoren, die für diese Entscheidung in Betracht gezogen werden, erläutert haben.</p>
<p>Anmerkungen zu den wichtigsten Informationen (Seite 12. Anlage 7)</p>	<p>Auf Seite 12 werden die wichtigsten Informationen der Broschüre zusammengefasst.</p> <p>Bitte beachten Sie unsere früheren Bemerkungen zu dem Punkt, dass sich Biomarker-Tests nicht als besser für die Vorhersage von Risiken erwiesen haben. Dieser Aussage möchten wir vehement widersprechen da es einen falschen Eindruck von den vielen klinischen Studien vermittelt, die durchgeführt wurden und zu denen so viele Ärzte und Patienten beigetragen haben!</p> <p>Bitte beachten Sie folgendes zu dem Punkt, dass "Hersteller nur Fernrezidive berücksichtigen":</p> <p>Biomarker-Tests wie MammaPrint sind speziell für die Vorhersage von Fernmetastasen entwickelt worden. Ipsilaterale Brusttumorzidive, regionale invasive Rezidive, kontralateraler Brustkrebs und alle in-situ-Karzinome wurden nicht berücksichtigt, da diese Ereignisse potenziell nicht tödlich sind und nicht das Ziel für die Behandlung einer adjuvanten Chemotherapie sind.</p> <p>Tests wie MammaPrint sollen bestimmen, ob der Tumor mit einer Therapie behandelt werden soll, die Fernmetastasen durch den getesteten Primärtumor verhindern kann. Die Tests wurden speziell entwickelt und validiert, um vorhersagen zu können, welche Tumore zur Fernmetastasenbildung fähig sind. In diesem Sinne werden die Tests in der onkologischen Gemeinschaft eingesetzt und von den internationalen Richtlinien empfohlen. Darüber hinaus ist das Risiko, Fernmetastasen zu entwickeln, ein allgemein anerkannter relevanter Endpunkt bei Brustkrebs, da ein Fernrezidiv die größte Bedrohung für das Überleben der Patienten darstellt (Hudis et al., JCO, 2007) und der größte Nutzen für die CT beobachtet wird.</p>
<p>Allgemeine Überlegungen</p>	<p>Dem letzten Punkt der Broschüre stimmen wir uneingeschränkt zu: "Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie wird nicht nur durch das Rezidivrisiko beeinflusst, sondern auch durch individuelle Faktoren, die die Frau betreffen. Ein Gespräch mit dem Arzt kann helfen, diese abzuwägen. "</p>

	Biomarker-Tests wie MammaPrint sollten nur auf diese Weise eingesetzt werden.
--	---



**Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine
adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

**Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in
der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

04.04.2018

**Stellungnahme /
Änderungsvorschlag**

Begründung

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].

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

04.04.2018

Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden [5]. Es ist wichtig, 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. Zu den oben genannten drei Sachverhalten geben wir nach kritischer Auseinandersetzung folgende Stellungnahmen ab:

Wir halten es angesichts der vorliegenden hochwertigen Evidenz nicht für gerechtfertigt, biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Bewertungsverfahren auszusetzen.

Zwischenzeitlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde aktuell eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [6,7]. 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 Proteine Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) / Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) sowie der validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® bei nodal-negativen Patientinnen bestätigt. Konträr ist der Abschlussbericht des IQWiG, der den Beschlusssentwürfen des G-BA zugrunde liegt [8]. In diesem Bericht wurden 3 randomisierte und 5 Prognosestudien betrachtet. Von diesen 8 Studien wurde allerdings für den Abschlussbericht keine der

04.04.2018

Prognosestudien berücksichtigt. Von den drei randomisierten Studien wurden lediglich zwei berücksichtigt [9,10]. Im Abschlussbericht wurde das Arbeitsergebnis folgendermaßen eingeordnet: „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. Im Gegensatz dazu wurden im Rahmen der aktuellen Empfehlungen der AGO zu Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome sowohl uPA/PAI-1 als auch die validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® positiv bewertet (AGO Empfehlungsgrad +) [11].

In der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [12] interpretieren wir die vorliegende Evidenz zu validierten Multigentests ebenfalls anders als das IQWiG [8]:

„Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten. Hier ist kritisch anzumerken, dass sich die vom IQWiG geforderten 70% nicht aus der Literatur ableiten lassen. Da es keine plausible Evidenz für eine genaue Prozentzahl des zu untersuchenden Archivmaterials gibt, kommt es bei Prognosestudien auf eine Repräsentativität der untersuchten Patientinnen für das Studienkollektiv sowie auf eine ausreichende statistische Power an, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können. Beides ist in den oben aufgeführten Arbeiten, die allerdings nicht vom IQWiG berücksichtigt worden waren, gegeben. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG an den prospektiv-retrospektiven Prognosestudien war, dass das 95% Konfidenzintervall die vom IQWiG festgelegte Grenze des Auftretens von Metastasen von 5% nach 10 Jahren erreichen kann. Hier ist

04.04.2018

problematisch, dass nicht, wie international üblich, 10% als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko akzeptiert wird. Ein weiterer kritisch vom IQWiG angesprochener Punkt ist die Rate von Rezidiven bzw. Todesfällen, die für die Patientinnen „akzeptabel“ scheinen, um auf eine Chemotherapie zu verzichten. Wenn Metastasen / Rezidive / Todesfälle durch das Mammakarzinom mit der höchsten Wahrscheinlichkeit vermieden werden sollen, müsste jede Patientin zusätzlich zur endokrinen Therapie mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden, da nur so das maximal Mögliche getan wäre. Da allerdings eine Chemotherapie, wie eingangs bereits erwähnt, eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben kann, hat jede Patientin, um für sich selbst die bestmögliche Entscheidung (pro oder contra Chemotherapie) zu treffen, das Recht, bestmöglich ärztlich beraten werden. Auch wenn die vom IQWiG im vorliegenden Abschlussbericht [8] sorgfältig auf 212 Seiten zusammengestellten Argumente gegen Multigentests zu respektieren sind, muss aus ärztlicher Sicht gefragt werden, ob wir für unsere Beratung derzeit bessere Instrumente als Multigentests haben. Wie in den oben genannten Prognosestudien hinlänglich publiziert, haben die unterschiedlichen Genexpressionssignaturen durchgehend eine unabhängige und überlegene prognostische Bedeutung im Vergleich zu den klassischen Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, lympho-invasives Tumorwachstum oder Ki-67. Diese klassischen Prognosefaktoren sind das, was derzeit für die Beratung der Patientinnen zur Verfügung steht, wenn Multigentests nicht eingesetzt werden. Auch wenn wir uns in der ausführlichen und kritischen Diskussion der Limitationen der Multigentests bewusst sind, wurde in Abwägung von Nutzen und Schaden und nach ausführlicher Diskussion und Abwägung der oben angesprochenen pro und contra Argumente den Empfehlungsgrad 0 vergeben. Daher kann, wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden[12]“:

04.04.2018

Aus diesen Gründen halten wir den geplanten Beschluss des G-BA, die oben genannten Biomarkerbasierten Tests im Bewertungsverfahren bis 31.12.2023 auszusetzen, für wenig hilfreich. Wir schlagen stattdessen vor, die genannten Biomarkerbasierten Tests unter den oben aufgeführten Einschränkungen in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung als Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden (Anlage I) aufzunehmen.

Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wie oben bereits ausgeführt halten wir es angesichts der vorliegenden hochwertigen Evidenz nicht für gerechtfertigt, biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Bewertungsverfahren auszusetzen.</p>	<p>Zwischenzeitlich liegen umfangreiche Untersuchungen für zahlreiche Biomarker beim Mammakarzinom vor. Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde aktuell eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom publiziert [6,7]. 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 Proteine Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) / Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) sowie der valisierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® bei nodal-negativen Patientinnen bestätigt.</p> <p>Konträr ist der Abschlussbericht des IQWiG, der den Beschlussentwürfen des G-BA zugrunde liegt [8]. In diesem Bericht wurden 3 randomisierte und 5 Prognosestudien betrachtet. Von diesen 8 Studien wurde allerdings keine der Prognosestudien berücksichtigt. Von den drei randomisierten Studien wurden lediglich zwei berücksichtigt [9,10]. Im Abschlussbericht wurde das Arbeitsergebnis folgendermaßen eingeordnet: „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</p>

die Datenlage auf Basis der 8 eingeschlossenen Studien insgesamt nicht ausreichend.“

Im Gegensatz dazu wurden im Rahmen der aktuellen Empfehlungen der AGO zu Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome sowohl uPA/PAI-1 als auch die validierten Multigentests Oncotype DX®, EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® positiv bewertet (AGO Empfehlungsgrad +) [11].

In der aktuellen Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [12] interpretieren wir die vorliegende Evidenz zu validierten Multigentests ebenfalls anders als das IQWiG [8]:

„Im Abschlussbericht des IQWiG war ein wesentliches Gegenargument gegen die oben referierten und größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden konnten. Hier ist kritisch anzumerken, dass sich die vom IQWiG geforderten 70% nicht aus der Literatur ableiten lassen. Da es keine plausible Evidenz für eine genaue Prozentzahl des zu untersuchenden Archivmaterials gibt, kommt es bei Prognosestudien auf eine Repräsentativität der untersuchten Patientinnen für das Studienkollektiv sowie auf eine ausreichende statistische Power an, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können. Beides ist in den oben aufgeführten Arbeiten, die allerdings nicht vom IQWiG berücksichtigt worden waren, gegeben. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG an den prospektiv-retrospektiven Prognosestudien war, dass das 95% Konfidenzintervall die vom IQWiG festgelegte Grenze des Auftretens von Metastasen von 5% nach 10 Jahren erreichen kann. Hier ist problematisch, dass nicht, wie international üblich, 10% als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko akzeptiert wird. Ein weiterer kritisch vom IQWiG angesprochener Punkt ist die Rate von Rezidiven bzw. Todesfällen, die für die Patientinnen „akzeptabel“ scheinen, um auf eine Chemotherapie zu verzichten. Wenn Metastasen / Rezidive / Todesfälle durch das Mammakarzinom mit der höchsten Wahrscheinlichkeit vermieden werden sollen, müsste jede Patientin zusätzlich zur endokrinen Therapie mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden, da nur so das maximal Mögliche getan wäre. Da allerdings eine Chemotherapie, wie eingangs bereits erwähnt, eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben kann, hat jede Patientin, um für sich selbst die bestmögliche

	<p>Entscheidung (pro oder contra Chemotherapie) zu treffen, das Recht, bestmöglich ärztlich beraten werden. Auch wenn die vom IQWiG im vorliegenden Abschlussbericht [8] sorgfältig auf 212 Seiten zusammengestellten Argumente gegen Multigentests zu respektieren sind, muss aus ärztlicher Sicht gefragt werden, ob wir für unsere Beratung derzeit bessere Instrumente als Multigentests haben. Wie in den oben genannten Prognosestudien hinlänglich publiziert, haben die unterschiedlichen Genexpressionssignaturen durchgehend eine unabhängige und überlegene prognostische Bedeutung im Vergleich zu den klassischen Prognosefaktoren wie Tumorgröße, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, lymphangiointensives Tumorwachstum oder Ki-67. Diese klassischen Prognosefaktoren sind das, was derzeit für die Beratung der Patientinnen zur Verfügung steht, wenn Multigentests nicht eingesetzt werden. Auch wenn wir uns in der ausführlichen und kritischen Diskussion der Limitationen der Multigentests bewusst sind, wurde in Abwägung von Nutzen und Schaden und nach ausführlicher Diskussion und Abwägung der oben angesprochenen pro und contra Argumente den Empfehlungsgrad 0 vergeben. Daher kann, wenn bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden[12]“:</p> <p>Aus diesen Gründen halten wir den geplanten Beschluss des G-BA, die oben genannten biomarkerbasierten Tests im Bewertungsverfahren bis 31.12.2023 auszusetzen, für wenig hilfreich. Wir schlagen stattdessen vor, die genannten Biomarkerbasierten Tests unter den oben aufgeführten Einschränkungen in die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung unter Anlage I aufzunehmen.</p>
--	--

Beschluss zur Qualitätssicherung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir halten es für wichtig, Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung biomarkerbasiertes Tests	

<p>zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom festzulegen.</p>	
<p>§3 Prozessuale Voraussetzungen für die Anwendung biomarkerbasierter Tests</p>	<p>Bei der Beratung der Patientin und bei der Indikationsstellung zu einem biomarkerbasierten Test ist nachgewiesene onkologische Expertise unabdingbar, so dass zumindest eine Zusatz-Weiterbildung in medikamentöser Tumortherapie erforderlich ist.</p>
<p>2.2 Erläuterungen zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung</p>	<p>Die Empfehlungen der AGO [11] für den Einsatz von Multigentests beim frühen Mammakarzinom entsprechen den oben genannten Anforderungen.</p>
<p>Die Entscheidungshilfe (Früher Brustkrebs: Was kann ich von Biomarker-Tests erwarten? – Information für Patientinnen) ist anschaulich und verständlich verfasst. Sie gibt den Patientinnen Hintergründe zum frühen Mammakarzinom, zur adjuvanten Chemotherapie und zur Einschätzung des Rezidivrisikos an die Hand und spricht Stärken und Schwächen biomarkerbasierter Tests klar an. Mit dieser Entscheidungshilfe für Patientinnen kann die in jedem Fall notwendige ärztliche Beratung zum Rezidivrisiko und zu weiteren Behandlungsoptionen sinnvoll unterstützt werden. Dadurch kann die Patientin eine wohlinformierte Entscheidung treffen, so dass die Verwendung dieser Entscheidungshilfe im ärztlichen Aufklärungsgespräch</p>	<p>Bei den zur Diskussion gestellten Formulierungsvorschlägen bevorzugen wir jeweils den Formulierungsvorschlag 1.</p>

unterstützen.	
<p>Insgesamt sind validierte biomarkerbasierte Tests bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom, bei denen die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie unter Berücksichtigung etablierter klinisch-pathologischer Kriterien nicht mit der gebotenen Sicherheit getroffen werden kann, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Behandlung von großer Bedeutung.</p>	

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Marcus Schmidt, Leiter der Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

verfasst.

Literatur

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* (London, England) 2012, 379:432–444
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC: Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* (Edinburgh, Scotland) 2015, 24 Suppl 2:S149-53
3. Mayer EL: Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Meeting 2013*:9–14
4. Schmidt M, Thomssen C, Untch M: Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer--Gene Expression Analysis. *Oncology research and treatment* 2016, 39:102–110
5. Simon RM, Paik S, Hayes DF: Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *Journal of the National Cancer Institute* 2009, 101:1446–1452
6. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, Hammond EH, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Bast RC, Hayes DF: Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016, 34:1134–1150
7. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, Hammond ME, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Wolff AC, Stearns V: Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017, 35:2838–2847
8. [D14-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom [<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fur-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaren-mamma-karzinom.6097.html>]
9. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga J, Brain E, Causeret S, Delorenzi M, Glas AM, Golfopoulou V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatelyan M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Strahle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven, Jacobus M, Vuylsteke P *et al.*: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *The New England journal of medicine* 2016, 375:717–729
10. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A: Clinical validation of the

EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. Breast cancer research : BCR 2014, 16:R38

11. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch/2018D%2005_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf]
12. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf]



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

NanoString Technologies Germany GmbH	
04.04.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>2.3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts: Neben den identifizierten 5 laufenden Studien (MINDACT, TAILORx, RxPonder, ADAPT und PlanB) sollten die vor kurzem publizierte Kohortenstudie „Danish Breast Cancer Group Cohort Study“ und die prospektive „OPTIMA Studie“ berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Gründe für die Auslassung der Kohortenstudie der Danish Breast Cancer Group (DBCG) und der prospektiven OPTIMA aus dem IQWiG-Bericht sind unklar.</p> <p>Die DBCG-Studie ist eine retrospektiv-prospektive populationsbasierte Kohortenstudie ohne Selektionsbias, da die landesweiten Behandlungsrichtlinien in Dänemark streng eingehalten wurden (<i>Laenkholm et al., PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a comprehensive cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer, J Clin Oncol 2018, 10. März; 36 (8): 735-740</i>).</p> <p>Die OPTIMA-Studie ist eine prospektive Studie, die derzeit in Großbritannien durchgeführt wird und wichtige Überlebensinformationen sowohl für nodal-negative als auch für nodal-positive, Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Patientinnen mit und ohne Chemotherapie liefert (<i>Makris et al. OPTIMA: Optimal Personalised Treatment of early breast cancer using Multi-parameter Analysis. A prospective trial to validate the predictive utility and cost-effectiveness of gene expression test-directed chemotherapy decisions, ASCO 2016</i>).</p> <p>Die OPTIMA-Studie folgt dem bevorzugten Marker-Strategie-Design, das von Simon und Wang beschrieben wurde (<i>Simon R, Wang SJ. Use of genomic signatures in therapeutics development. Pharmacogenomics J. 2006; 6 (3): 166 – 173</i>), bei dem eine randomisierte Testanwendung zum Einsatz kommt.</p> <p>Design und Durchführung beider Studien erfüllen alle Anforderungen des IQWiG, weshalb es unklar ist, warum diese Studien im Abschlussbericht des IQWiG nicht berücksichtigt wurden.</p>
<p>2.3.1. Kommentar zu „Zudem wäre eine Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie von großer Bedeutung...(…)“</p>	<p>Da der IQWiG-Bericht nur eine Referenz (Azim et al. Ann Oncol 2011) zu den unerwünschten Nebenwirkungen der Chemotherapie enthält, möchten wir auf die folgenden Referenzen verweisen, die die folgenden durch Chemotherapie verursachten unerwünschten Nebenwirkungen beschreiben: akute Mortalität, akute myeloische Leukämie (AML), Herzinsuffizienz, permanente Alopezie, Infertilität, frühe Menopause, periphere Neuropathie, chronische Müdigkeit und die gesellschaftlichen Auswirkungen des Arbeitsverlusts für die Patienten und Patientinnen und die Pflegeperson(en). Obwohl es schwierig ist, die Häufigkeit von Vorkommnissen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bestimmen, haben verschiedene Gruppen versucht, dies zu tun.</p> <p>(1) Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, Rugo HS, Moy B, Goldstein LJ. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the National Comprehensive Cancer Network experience. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33:340-9. (2) Campbell HE, Epstein D, Bloomfield D, Griffin S, Manca A, Yarnold J, et al. The cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: A comparison of no chemotherapy and first, second, and third generation regimens for patients with differing prognoses. <i>European Journal of Cancer</i> 2011;47:2517-30. (3) Hall P., Smith A, Hulme C, Vargas-Palacios A, Makris A, Hughes-Davies L, et al. Value of information analysis of</p>

NanoString Technologies Germany GmbH

04.04.2018

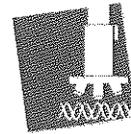
	<p><i>multiparameter tests for chemotherapy in early breast cancer: the OPTIMA-prelim trial. Value in Health (epub ahead of print) 2017. (4) Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Health utility scores of colorectal cancer based on societal preference in Japan. Quality of Life Research 2009; 18(8):1095-1103. (5) Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and quality of life outcomes 2008; 6(84). (6) Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. Pharmacoeconomics. 2013 Apr;31(4):277-88. doi: 10.1007/s40273-013-0033-x.</i></p>
<p>2.3.2 Schlussfolgerungen Während ein 10 Jahres-Follow-up wünschenswert wäre, reicht eine Nachuntersuchung über fünf Jahre aus, um die Auswirkungen eines Tests auf die Entscheidungsfindung in Bezug auf die Chemotherapie zu analysieren. Das Ignorieren der Ergebnisse prospektiver Studien mit 5 Jahres-Follow-up Informationen wäre unverantwortlich, da es verhindert, dass Patientinnen Zugang zu den Biomarker-basierten Tests erhalten, die die Therapieentscheidung verbessern und somit zu einer qualitätsadjustierten Verlängerung von Lebensjahren führen.</p>	<p>Die Meta-Analyse der <i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i> zeigt, dass der Einfluss der Chemotherapie auf Fernrezidive nur innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Behandlung beobachtet werden kann. Da auftretende Fernrezidive zwischen den Jahren 5 bis 10 nicht durch eine Chemotherapie beeinflusst werden, liefert eine Nachverfolgung der Studien über 5 Jahre hinaus keine weiteren Erkenntnisse bezüglich des Nutzens des Tests zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie (<i>Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365: 1687–717.</i>)</p>
<p>2.3.2 Schlussfolgerungen Ein hinreichend hoher Anteil an auswertbaren Ergebnissen von Patientinnen in retrospektiven Analysen wie den vorliegenden Prognosestudien oder die Analyse einer durch den Biomarker getesteten Population gegenüber der gesamten Studienpopulation (Kohortenstudien), aber ebenso in sogenannten "prospektiv-retrospektiven" Analysen auf der Grundlage von Tumorproben aus RCTs, die bereits zur adjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurden, ist ebenfalls eine wichtige Voraussetzung für die Bewertung.</p>	<p>Die Absicht bezüglich einer ausreichenden Anzahl von untersuchten Tumorproben aus der ursprünglichen Studie besteht darin, sich vor Selektionsverzerrungen (Bias) zu schützen. Obwohl dies eine wichtige Überlegung ist, bietet eine sorgfältige Analyse der Untergruppe der mit dem Biomarker getesteten Population gegenüber der gesamten Studienpopulation eine angemessene Sicherheit für das Vermeiden eines Selektionsbias. Deshalb sollten diese Studiendaten bei der Bewertung des Biomarker-basierten Tests berücksichtigt werden (siehe oben, Studie der Danish Breast Cancer Group). Dieser Ansatz wird in der wegweisenden Publikation von Simon et al. beschrieben (<i>Simon, Paik, Hayes. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. JNCI Vol. 101, Issue 21, November 4, 2009</i>). Es ist wichtig, den Nutzen gegenüber dem Risiko einer neuen Intervention unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz abzuwägen. Wir befürchten, dass im konkreten Fall die Einführung wichtiger Interventionen wie den Biomarker-basierten Brustkrebstests durch den Wunsch nach vollkommenem Beweismaterial unnötig verzögert wird zum Schaden der betroffenen Patientinnen.</p>

Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
wie oben	wie oben

Beschluss zur Qualitätssicherung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
keine	keine



7

Gemeinsamer Bundesausschuss
Frau Dr. Thomas
Abt. M-VL
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>M. Thomas</i>			
Kopie:			
Eingang: 14. Juni 2018			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
P/O	Recht	FB-Med.	Verw.

14. JUNI 2018
1549

12.06.2018 BB

Mündliche Stellungnahme an Unterausschusssitzungen

Sehr geehrte Frau Dr. Thomas,

die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Bundesverband Deutscher Pathologen bitten um die Teilnahme von Prof. Dr. med. Ludwig Wilkens, Facharzt für Pathologie, an der mündlichen Anhörung am 12. Juli 2018 zu den Themen MVV-RL, KHMe-RL und QS: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Professor Wilkens wird von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), die eine Stellungnahme berechnigte Organisation ist, benannt. Leider war es aufgrund von Problemen im Informationsfluss (falsche E-Mail Adresse bei AWMF hinterlegt) nicht möglich, eine schriftliche Stellungnahme abzugeben. Laut Verfahrensordnung des G-BA ist es nach §12 Abs. (2) möglich, dass der Unterschuss über Ausnahmen entscheiden kann, sodass auch Organisationen, die keine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, an der Anhörung teilnehmen können. In diesem Fall besteht ein berechtigtes Interesse von dieser Ausnahme Gebrauch zu machen, damit neben den Benannten der Industrie unbedingt auch die ärztliche Sicht ausreichend vertreten sein kann. Deshalb möchte ich Sie bitten, dem Unterausschuss die Teilnahme von Professor Wilkens zu empfehlen.

Mit freundlichen Grüßen
G. Kempny, Geschäftsführerin
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.

Seite 1 von 1



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	
05.04.2018	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom sollten in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen werden.	Die Test sind: <ul style="list-style-type: none">- Notwendig und in der Versorgung etabliert (siehe S3-LL Mammakarzinom 2017 ab Seite 116)- Sicher (siehe Anlage 1, Buus et al., 2016)- Sparsam mit GKV-Mitteln (siehe Anlage 2, Biermann et al., 2016)

Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Siehe oben	Siehe oben

Beschluss zur Qualitätssicherung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung

Prädiktive Biomarker für die adjuvante Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, nodal negativem Mammakarzinom

Zusammenfassung

Adjuvante systemische Therapie senkt das Rezidivrisiko und die krebsspezifische Mortalität bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom werden endokrine Therapie und Chemotherapie eingesetzt. Bei der individuellen Patienten sind der relative und absolute Gewinn der Systemtherapie gegen die Nebenwirkungen abzuwägen. Genexpressionstests am Tumormaterial erlauben eine präzisere Abschätzung der individuellen Prognose. Zahlreiche retrospektive und prospektiv-retrospektive Analysen mit kommerziell erhältlichen Assays sowie die beiden prospektiven Studien MINDACT und PlanB weisen übereinstimmend darauf hin, dass Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom und hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Risiko nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren. In Deutschland gehört die Kostenübernahme nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wird im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden.

Mit der aktuellen Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie liegen jetzt Daten einer großen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Patientinnen mit erhöhtem klinischem Rezidivrisiko, aber niedrigem oder intermediärem genomischen Risiko eine endokrine Therapie der Kombination von endokriner und Chemotherapie nicht unterlegen ist.

Auf der Basis der TAILORx-Studie kann bei einer definierten Gruppe von Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom auf die Chemotherapie verzichtet werden.

Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 65.500 geschätzt. Das Mammakarzinom macht mehr als 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren [1]. Die krebsspezifische Mortalität ist in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken, vor allem aufgrund des Mammographie-Screening mit der Entdeckung von Karzinomen in früheren Erkrankungsstadien und aufgrund des flächendeckenden Einsatzes der adjuvanten, systemischen Therapie. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller Patientinnen liegt bei etwa 87%, bei Patientinnen mit lokal begrenzten Stadien deutlich höher [1]. Die Prognose und die Therapiestrategien werden vor allem vom Stadium und von der Biologie der Erkrankung bestimmt [2, 3, 4].

Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom reduziert eine adjuvante endokrine Therapie das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen und die Mortalität um etwa die Hälfte. Die Kriterien für die adjuvante endokrine Therapie haben sich in den letzten 30 Jahren wenig verändert. Definiert wird ein endokrin sensitives Karzinom durch den immunhistochemischen Nachweis von $\geq 1\%$ ER-positiver bzw. PR-positiver Tumorzellen. 75-80% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom gehören in diese Gruppe. Initialer Standard der endokrinen Therapie war eine Behandlung über 5 Jahre. Eine Verlängerung der Therapiedauer kann das Risiko für Spätrezidive weiter senken.

Demgegenüber haben sich die Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie erweitert. Auch Frauen mit einem niedrigeren Rezidivrisiko als in den frühen, randomisierten Studien wird eine Chemotherapie empfohlen. Die Unterschiede der Kriterien werden z. B. beim Vergleich der restriktiveren International Consensus Guidelines auf der Basis der St. Gallen Konferenz [5] und der breiteren Indikationen der NCCN Guidelines [6] und von Adjuvant! Online deutlich. Vorteil der erweiterten Kriterien ist die Chance,

auch bei Patientinnen mit niedrigerem Rezidivrisiko die krankheitsfreie Überlebensrate weiter zu steigern. Nachteil ist das Auftreten von kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie bei einer größeren Anzahl von Patientinnen, die auch ohne adjuvante Chemotherapie kein Rezidiv erleiden würden. Das relative Rezidivrisiko wird durch eine adjuvante Chemotherapie um etwa 30% gesenkt [7]. Der absolute Gewinn hängt vom Rezidivrisiko ab. Der relative Gewinn ist höher bei jüngeren Patientinnen.

Genexpressionstests

Eine Vielzahl biologischer Parameter kann helfen, die Prognose von Patientinnen mit lokal begrenztem Mammakarzinom besser als mit den bisherigen klinischen, histologischen und immunhistochemischen Kriterien abzuschätzen. In den letzten 15 Jahren traten Genexpressionsanalysen am Tumormaterial in den Vordergrund. In den kommerziell erhältlichen Assays Breast Cancer Index®, Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX® und Prosigna® (PAM50) wird das Ergebnis der molekularbiologischen Analyse in Risiko-Scores ausgedrückt. Retrospektive und prospektiv-retrospektive Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom und einem niedrigen Risiko-Score eine sehr gute Prognose haben und deshalb möglicherweise nicht oder nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren [8], während Patientinnen mit einem hohen Risiko-Score ihre Prognose durch die Chemotherapie verbessern. Die Tests verwenden nicht dieselben Gene und Algorithmen. Auch die Qualität der klinischen Studien und die prognostische Aussagekraft sind unterschiedlich. Ergebnisse prospektiver Studien wurden zu Mammaprint® (MINDACT) [9] und zu Oncotype DX® (PlanB) [10] publiziert.

Die Datenbasis zur prädiktiven Aussagekraft der kommerziell erhältlichen Tests war bisher schmal [8, 11]. In Deutschland gehört die Kostenübernahme nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wird im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden. Die Publikation der ersten großen, prospektiv randomisierten Studie auf der Basis eines der kommerziellen Genexpressionstests [12] gibt Anlass, unsere Empfehlungen zum Einsatz von Genexpressionstest als ein Entscheidungskriterium für die adjuvante systemische Therapie bei Patientinnen mit HR positivem, nodal negativem Mammakarzinom zu aktualisieren.

Adjuvante Systemtherapie beim HR-positivem, nodal negativen Mammakarzinom

Eine der Fragen in TAILORx war, ob bei HR+, HER2-, nodal negativen Patientinnen die adjuvante endokrine Therapie der endokrinen Therapie in Kombination mit Chemotherapie und intermediärem Rezidivrisiko im OncotypeDX-Genexpressionstest nicht unterlegen ist. TAILORx wurde 2006 gestartet. Primärer Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben.

Ergebnisse

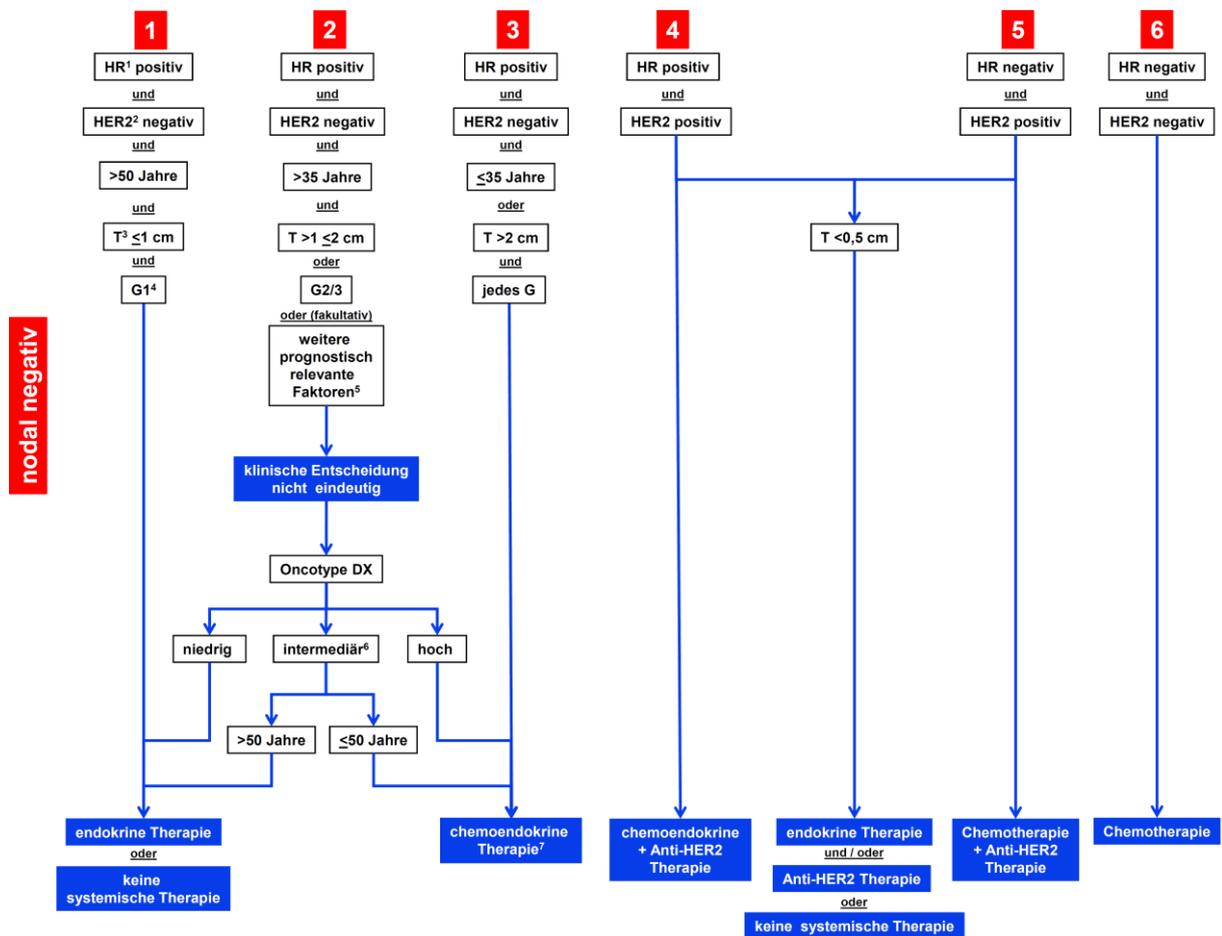
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	iKFÜ ²	ÜL ³
TAILORx	Mammakarzinom, HR+ HER2- ⁴ , RS Score 11–25 ⁵	endokrine Therapie + Chemotherapie	endokrine Therapie	6711	84,3 vs 83,3 ⁶ 1,08 ⁷ n.s. ⁸	93,8 vs 93,9 0,99 n.s.

¹ N - Anzahl Patienten; ²iKFÜ – invasives krankheitsfreies Überleben, in % nach 9 Jahren; ³ÜL – Überlebenszeit, in % nach 9 Jahren; ⁴HR+ HER2- - Hormonrezeptor positiv, HER2 negativ; ⁵RS Score – Ergebnis des OncotypeDX Tests; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸n.s. – nicht signifikant;

Die Ergebnisse zeigen, dass das Studienziel erreicht wurde. Die endokrine Therapie ist der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen, sowohl im invasiven krankheitsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben. In der Analyse von Interaktionen präspezifizierter Parameter zeigte sich eine signifikante Interaktion beim Alter. Patientinnen ≤ 50 Jahre hatten gegenüber Patientinnen im Alter >50 Jahren eine niedrigere Rate invasiven krankheitsfreien Überlebens und höhere Rezidivrate unter Chemotherapie.

Daraus ergibt sich für uns aktuell eine Änderung unserer Empfehlungen zum Einsatz adjuvanter Chemotherapie, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Algorithmus für die adjuvante Systemtherapie beim HR+ N- Mammakarzinom



¹ HR – Hormonrezeptor; ² HER – humaner EGFR Rezeptor 2; ³ T – Tumorgöße; ⁴ G – histopathologisches Grading; ⁵ weitere prognostisch relevante Faktoren wie reduzierter Allgemeinzustand, relevante Komorbidität, genetische Belastung, molekulare Klassifikation, u. a.; ⁶ intermediär – definiert als Recurrence Score 11 – 25; ⁷ chemoendokrine Therapie – Kombination von endokriner und Chemotherapie;

Entscheidende Grundlage von Therapieempfehlungen in der adjuvanten Situation sind weiterhin die etablierten Parameter, die als Einschlusskriterien in den Standard-setzenden Studien dienen. Diese definieren beim nodal negativen Mammakarzinom die in Abbildung 1 auch die als 1, 3, 4, 5 und 6 bezeichneten Gruppen von Patientinnen. Auch in die mit 2 bezeichnete Gruppe ist zunächst durch Parameter wie Tumorgöße, Alter, Expression von Oberflächenmarkern und Grading definiert. Hierzu gehören auch der gesamte Bereich der Komorbidität und weitere Parameter, die wir unter dem Oberbegriff „prognostisch relevante Faktoren“ zusammenfassen. In Gruppe 2 besteht dann jetzt die

Möglichkeit, mithilfe der Genexpressionsanalyse eine Gruppe von Patientinnen mit niedrigem oder intermediärem Rezidivrisiko zu identifizieren, die nicht von einer Chemotherapie profitieren.

Diskussion

Die Ergebnisse der TAILORx-Studie bestätigen die Ergebnisse der vorher publizierten prospektiven Studien MINDACT mit Verwendung von MammaPrint® und von PlanB mit Verwendung von Oncotype DX®. Dennoch bleiben zahlreiche, offene Fragen. Dazu gehören:

- Sind die mit dem Oncotype DX Recurrence Score generierten Daten auf andere Genexpressionstests übertragbar?
- Kann auch bei anderen Patientinnen mit hohem klinischem Rezidivrisiko, z. B. definiert durch 1-3 positive Lymphknoten auf die Chemotherapie verzichtet werden?
- Ist die als Eingangskriterium in TAILORx festgelegte Definition der intermediären Risikogruppe (11 – 25) optimal und dem aktuellen Wissensstand entsprechend?
- Ist auch bei jüngeren Frauen <50 Jahre und <35 Jahre eine Gruppe identifizierbar, die nicht von der Chemotherapie profitieren?

Aufgrund des Studiendesigns und der großen Patientenzahl beeinflussen die Ergebnisse von TAILORx das zukünftige Vorgehen in der gezielteren Selektion von Patientinnen für die optimale adjuvante Systemtherapie.

Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 9. Auflage 2015;
2. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie von Patienten mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom. Status April 2018. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf
4. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al.: Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 21:3357-3365, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.04.576](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.576)
6. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. J Natl Compr Cancer Netw 16(5S):605-619, DOI: [10.6004/jnccn.2018.0043](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0043)
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 379:432-444, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
8. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB et al.: Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. Cancer Treat Rev 62:74-90, 2018. DOI: [10.1016/j.ctrv.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.012)

9. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al.: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 375:717-729, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253)
10. Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al.: West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. J Clin Oncol 34:2341-2349, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.5383](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5383)
11. Sparano J, Gray RJ, Makower DF et al.: N Engl J Med Jun 3, 2018. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. DOI: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710)
12. IQWiG: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fur-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaren-mamma-karzinom.6097.html>

Die Zusammenfassung wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 135 Abs. 1 und § 137c Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher
Versorgung (MVV-RL)
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbe-
handlung (KHMe-RL)
Beschluss zur Qualitätssicherung
zum Thema Biomarkerbasierte Tests zur Entschei-
dung für oder gegen eine adjuvante systemische
Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Juli 2018
von 11:30 Uhr bis 12.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Agendia N. V.:**

Frau Dr. Sari Neijenhuis
Frau Dr. Rachel Würstlein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genomic Health Deutschland GmbH (Genomic Health):**

Frau Prof. Dr. Ulrike Nitz
Herr Erwin Morawski

Angemeldete Teilnehmer der Firma **NanoString Technologies Germany GmbH (NanoString):**

Frau Dr. Uta Mellert
Herr Prof. Dr. Arndt Hartmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sividon Diagnostics GmbH (Sividon):**

Herr Raymond Francot
Herr PD Dr. Ralf Kronenwett

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Marcus Schmidt

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Frau Prof. Dr. Diana Lüftner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP):**

Prof. Dr. med. Ludwig Wilkens

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich hoffe, dass Sie alle Ihren Platz und Ihr Namensschild gefunden haben. – Ich begrüße Sie ganz herzlich hier beim Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur mündlichen Anhörung zu der Änderung der Richtlinie Methoden und Krankenhausbehandlung bzw. Beschluss zur Qualitätssicherung und zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung zum Thema Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Ich frage zunächst, wer da ist. Bei uns angemeldet sind von der Firma Agendia Frau Dr. Neijenhuis und Frau Dr. Würstlein. – Herzlich willkommen. Gemeldet von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ist Herr Professor Schmidt – ja, gleichermaßen –, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Lüftner – ja, herzlich willkommen –, dann von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Herr Professor Wilkens, von Genomic Health Deutschland Frau Professor Nitz und Herr Morawski. Auch Ihnen ein herzliches Willkommen! – Von NanoString Technologies GmbH sind Frau Dr. Mellert und Herr Professor Dr. Hartmann angemeldet – ja – und von Sividon Diagnostics GmbH Herr Francot und Herr Dr. Kronenwett. – Okay; vielen Dank. –

Dann noch ein paar kurze Vorbemerkungen. Zunächst herzlichen Dank, dass Sie da sind und jenseits der Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen jetzt auch die Möglichkeit genutzt haben, zu einer mündlichen Anhörung hierherzukommen. Im Wesentlichen – dies nur noch einmal für die Einordnung – dient die mündliche Anhörung dazu, insbesondere Neuerungen und neue Ergebnisse seit Abgabe der schriftlichen Stellungnahme hier darstellen zu können. Ich kann Ihnen versichern, dass alle hier Anwesenden die schriftlichen Stellungnahmen gelesen und gewürdigt haben; sie sind auch in der AG, die das Thema primär bearbeitet, also in der Arbeitsgruppe dieses Unterausschusses, entsprechend aufbereitet und durchdiskutiert worden. Primär geht es also um Neuerungen, und es geht natürlich auch um die Möglichkeit dieses Gremium, Fragen an Sie zu stellen. Insgesamt – Sie sind ja sehr zahlreich erschienen – haben wir jetzt erst einmal für diese Anhörung ungefähr anderthalb Stunden vorgesehen. Wir sind auch nicht so ganz offen nach hinten, das lange auszudehnen.

Darüber hinaus möchte ich Sie um Ihr Einverständnis bitten: Wir erstellen hier ein Wortprotokoll. Die Frage ist: Sind Sie mit diesem Wortprotokoll einverstanden? Falls nicht, würde ich um Handzeichen bitten. – Das sehe ich nicht. Dann gehe ich davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Ich bitte Sie daher auch, dass Sie dann, wenn Sie sich melden und einen Beitrag einbringen, jeweils kurz sagen, welche Fachgesellschaft Sie vertreten respektive Ihren Namen nennen; den Rest können wir dann zuordnen. Dieses Prozedere macht es für die Stenografin deutlich einfacher.

Wenn es sonst keine Fragen gibt, würden wir mit der Anhörung beginnen. Es gibt jetzt verschiedene Optionen: Entweder jemand meldet sich, oder wir gehen alphabetisch vor. – Wer möchte starten? – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGS): Vielen Dank. Ich freue mich sehr, dass wir die Möglichkeit haben, über ein Thema, das ja eigentlich schon seit 2000/2003 immer wieder in Diskussionen ist, noch einmal ausführlich diskutieren zu können. Der Standpunkt unserer Gesellschaft ist aus Sicht der Patientinnen, dass wir durchaus sehen, dass wir das Zielfernrohr gewissermaßen besser drehen müssen, welcher Patientin wir eine adjuvante, also postoperative Chemotherapie anbieten und welcher nicht.

Es ist unstrittig, dass im Großen und Ganzen Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Aber wir wissen ebenfalls, dass Patientinnen, die nur ein geringes Risiko haben, nur einen geringen Nutzen von der Chemotherapie haben, wenn überhaupt, aber problematischerweise alles, was an Nebenwirkungen, von Lebensqualitätseinschränkungen bis zu in seltenen Fällen lebensbedrohlichen Komplikationen auftreten kann, trotzdem mitnehmen können. Vor diesem Hintergrund wird seit vielen Jahren Prognosefaktorforschung betrieben und wird versucht, Patientinnen zu charakterisieren, die ein hinreichend hohes Risiko haben, sodass man guten Gewissens eine adjuvante Chemotherapie empfehlen kann, und umgekehrt Patientinnen, die eben ein geringes Risiko haben.

Wir denken durchaus, dass speziell die Genexpressionsanalysen über die hinlänglich bekannten klassischen Prognosefaktoren wie Nodalstatus, Tumorgöße und histologisches Grading hinaus einen zusätzlichen Nutzen haben. Aus unserer Sicht ist es tatsächlich so, dass die Evidenz speziell für Genexpressionsanalysen – dafür gibt es ja mehrere gut validierte Tests auf dem Markt, die auch in Deutschland potenziell erhältlich sind – mittlerweile so stark ist, dass wir sie guten Gewissens unseren Patientinnen zur optimierten Risikoeinteilung und -einschätzung nicht mehr vorenthalten können. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Klarstellung und das klare Statement. – Wer möchte? – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte mich meinem Kollegen Herrn Schmidt absolut vollständig anschließen, aber auch noch einmal auf eine ganz spezielle Problematik hinweisen. Bei denjenigen Patientinnen, bei denen wir klinisch-biologische Parameter haben, die nicht eindeutig sind, sind wir in einer ganz unglücklichen Situation, unsere Patientinnen angemessen zu beraten. Deswegen brauchen wir jede Hilfe; denn die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie treibt die Patientin lebenslang um, insbesondere dann, wenn sie permanente Schäden hat und sich dann sagen muss: „O Gott, hätte ich das doch damals nicht gemacht“, oder umgekehrt, wenn sie ein Rezidiv erleidet, unter anderem im Hintergrund den Gedanken, keine Chemotherapie gemacht zu haben, und sie sich dann lebenslang sagt: „O Gott, hätte ich doch nur!“

Gleichermaßen ist es für mich wichtig, darauf hinzuweisen, dass wir, so glaube ich, unter ethischen Aspekten keine weitere Evidenz einfordern können. Die bislang vorliegenden Studien haben eine ausreichende Fallzahl und eine lange Beobachtungszeit, und ich könnte, selbst wenn ich eine Studie hätte, ehrlicherweise einer Patientin nicht mehr anraten, in eine solche Studie hineinzugehen; denn das bedingt für sie ein Risiko, das wir heute nicht mehr eingehen können. Ich glaube nicht, dass es irgendwie ethisch möglich ist, weitere Evidenz herbeizuführen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Wer möchte das Wort ergreifen? Ich erinnere auch noch kurz an meinen Punkt mit den Neuheiten. – Herr Wilkens.

Herr Prof. Dr. Wilkens (DGP): Die Pathologen sitzen bei dieser ganzen Thematik so ein bisschen zwischen Baum und Borke. Wir liefern ja normalerweise den Goldstandard. Unsere Diagnosen gelten, das wird nicht weiter hinterfragt; das ist ja auch gut so, so soll es auch sein. Wir haben aber eigentlich eine „Restmenge“ von 10 bis 15 Prozent von Patientinnen, wo wir einfach nicht weiterwissen. Sehenden Auges wird die Hälfte dieser Patientinnen im Grunde genommen fehlbehandelt, wenn man das so hart ausdrücken will. Aus dieser Situation müssen wir heraus.

Vor 20 Jahren hat uns in einem großen Schritt die Immunhistochemie weitergeholfen, so vor 20, 25 Jahren, und jetzt ist einfach die Zeit überreif für neue Verfahren, wo es weitergehen muss. Wir drehen uns seit mindestens fünf Jahren im Kreis, weil wir nicht wissen, wer jetzt den Test zahlt oder ob

niemand den Test zahlt. Wenn wir jetzt eine Studie machen wollen, wissen wir ebenfalls nicht, wer das denn überhaupt bezahlt bzw. welche Patientinnen dort eingebracht werden können. Das zieht sich alles hin, und es gibt keine Entscheidung.

Für mich persönlich ist es beruhigend zu wissen, dass diese Tests, soweit ich jedenfalls die Studienlage überblicken kann, zumindest keinen Schaden anrichten. Das heißt also, wenn eine Patientin in eine Niedrigrisikogruppe eingeordnet wird und keine Chemotherapie bekommt, ist die Gefahr nicht höher, dass sie ein Rezidiv bekommt, als wenn sie dieses Testverfahren nicht hätte bzw. wenn sie nach Standardverfahren beurteilt würde. Das heißt also, von daher ist dieser negative Aspekt draußen, und man sollte insofern versuchen, die positiven Aspekte herauszuarbeiten, um da weiterzukommen, damit man aus diesem Dilemma herauskommt.

Das kommt irgendwann sowieso, auch in anderen Bereichen. Das ist jetzt keine Flutwelle, die da kommt, aber in bestimmten Bereichen geht das voran, und am Ende ist es so – das muss man auch ganz klar sagen –, dass Patientinnen, die über die nötigen finanziellen Mittel verfügen, das für sich machen lassen können und die anderen eben nicht. Es gab früher Hilfskonstrukte, mit denen man das dann auch Kassenpatientinnen ermöglicht hat – das ist uns jetzt aber aus der Hand genommen worden –, und es gibt auch einige Kassen, die zahlen. Aber die große Menge an Patientinnen bekommt das nicht bezahlt und hat dadurch meines Erachtens einen gesundheitlichen Nachteil. Unter den Vorgaben, die meine Kollegin auch gerade dargestellt hat, ist es auch für mich nur noch schwer nachvollziehbar, dass man da jetzt nicht endlich einmal „einsteigt“ und sagt: Jetzt geht's los, und gucken wir mal! Ein Schaden wird nicht entstehen, aber es gibt ein Potenzial an Möglichkeiten, die für die Patientinnen wirklich günstig sind bzw. auch viel Leid ersparen könnten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich bin einerseits als Studienleitung der Plan-B-Studie, die im IQWiG schon beurteilt worden ist, und als nationale Koordinatorin der MINDACT-Studie, die wir auch hier in Deutschland an 800 Patientinnen durchgeführt haben, involviert. Außerdem bin ich Klinikerin; das heißt, ich sitze jeden Tag mit diesen armen Menschen zusammen und versuche ihnen zu erklären, warum wir Chemotherapie machen oder nicht. Bei der Beurteilung, so muss ich sagen, bin ich sehr froh, dass ich einmal mit meinem pathologischen Nachbarn hier einer Meinung bin.

Wenn Sie nach dem Consensus der Experten von Sankt Gallen schauen, werden Sie bei vielen der prognostischen Faktoren nur eine Zweidrittelmehrheit für den klinischen Nutzen finden. Für mein Empfinden muss ich sagen: Die klassische Pathologie ist nie so hinterfragt worden, wie es jetzt von IQWiG-Seite, was auch der Auftrag war, keine Frage, hinsichtlich der neuen genomischen Signaturen der Fall ist. Wenn Sie Pathologie in unseren Studien haben, wird zentrale und lokale Pathologie gemacht. Wir haben zum Beispiel für einen ganz wichtigen Prognosefaktor eine Abweichung in 34 Prozent der Fälle. Das ist etwas, was meines Erachtens für eine klinische Situation, für die Entscheidung der Patientin absolut indiskutabel ist und worüber ich natürlich aufklären muss.

Wir haben jetzt zwei prospektive Studien – da sehe ich den großen Unterschied zu der letzten Anhörung –, bei denen Sie, wenn Sie über identische Tumoren die genomischen Signaturen legen, auch nur in 70 Prozent der Fälle eine Übereinstimmung finden werden, genauso wie mit normaler Pathologie und mit zentraler. Das heißt, man muss diese Sachen prospektiv untersuchen. Wir haben zwei Studien, die MINDACT- und die TAILORx, die Folgendes untersucht haben: Was passiert im klinischen Alltag, wenn ich die Indikation auf den Boden dieses Tests stelle?

Wir haben in einer großen Patientinnengruppe gesehen, die 20.000 bis 25.000 Menschen in diesem Land in jedem Jahr ausmacht, dass wir tatsächlich keine zusätzliche Chemotherapie haben. Jetzt weiß

man nicht ganz genau, ob wir jetzt mehr Chemo oder weniger Chemo haben. Aber beispielsweise haben wir die Plan-B-Studie jetzt retrospektiv ausgewertet. Das ist eine Studie, die 2009 unter bundesdeutschen Bedingungen mit 150 Prüfzentren gemacht wurde, die alle Patientinnen für Chemotherapie auf dem Boden der klassischen Pathologie identifiziert haben. Bei 45 Prozent der Patientinnen wissen wir nach der TAILORx: Sie hätten keiner Chemotherapie bedurft. Das, meine ich persönlich, ist nicht der primäre Endpunkt der Studie gewesen, aber das ist eine absolut wichtige Botschaft für jeden, der da am anderen Ende der Spritze sitzt und Chemotherapie appliziert.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Morawski.

Herr Morawski (Genomic Health): Ich freue mich natürlich sehr, dass wir heute die Möglichkeit haben, hier vor diesem großen Gremium erneut das Wort aufzunehmen, das bereits im IQWiG-Abschlussbericht zu lesen war. Da stand nämlich:

„... Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.“ ...

Das war ein Zitat aus dem Abschlussbericht, Seite 96. Es ist für uns natürlich sehr schön, dass wir jetzt die Möglichkeit haben, die gerade erst publizierten TAILORx-Daten, die am 3. Juni auf dem ASCO in der Plenary Session vorgestellt und vom ASCO-Präsidenten mit den Worten „this is truly treatment changing“ angekündigt wurden, jetzt neu unter den Maßgaben, die Sie auch intern diskutiert haben, beleuchten zu können. Es sind einige Punkte im IQWiG-Abschlussbericht als klärungswürdig besprochen, und es gibt uns jetzt die Möglichkeit, mit den TAILORx-Daten für einige dieser Punkte klare Antworten zu finden.

Das Wichtigste hat Frau Nitz meines Erachtens gerade schon gesagt: Das ist eine große prospektive Studie, sogar, um es noch etwas konkreter zu sagen, die bisher größte jemals durchgeführte Studie im frühen Brustkrebs, durchgeführt von sechs Studiengruppen unter der Leitung der ECOG-ACRIN. Es entspricht unseres Erachtens dem höchsten Standard der Evidenz, die man heutzutage mit einer Studienpopulation genauso wie mit Studienkriterien erfüllen kann. Liest man die IQWiG-Abschlussberichte so wie alle anderen Berichte noch einmal, so ist festzustellen, dass manche Auswertungszeiträume für einige Endpunkte noch nicht erreicht waren. Jetzt kann man sagen: Mit der TAILORx-Studie liegen Neunjahresdaten aus einer prospektiven Studie vor. Besonderer Fokus lag beim Erreichen der patientenrelevanten Endpunkte, zum einen des Overall Survivals, aber zum anderen auch in Bezug auf sämtliche auftretenden Rezidive, sowohl lokal, kontralateral, ipsilateral als auch Fernrezidive, aber natürlich auch Todesfall.

Die TAILORx-Studie hatte dies als primären Endpunkt in der randomisierten Gruppe. Dieser Endpunkt ist IDFS benannt, Invasive Disease-Free Survival, und entspricht den STEEP-Kriterien von 2007. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt, und zwar Nichtunterlegenheit des experimentellen Armes. Das war damals der experimentelle Arm, nämlich die Gabe nur endokriner Therapie, im Vergleich zur damaligen Standardtherapie, Kombination aus endokriner Therapie und Chemotherapie, und die Studie hat den primären sowie alle sekundären Endpunkte klar erreicht. Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie in der randomisierten Gruppe konnte klar gezeigt werden.

Nimmt man nun alle Endpunkte zusammen, die primären und die vier sekundären, gibt es einen maximalen Unterschied von 1 Prozent in Bezug auf den Vergleich der endokrinen Therapie alleine gegenüber der Kombination. Wichtig war ebenfalls – ich glaube, das haben auch alle Vorredner schon so

betont –, dass der Auftrag des G-BA klar definiert war, nämlich einen Biomarker zu finden, der die Identifikation solcher Patientinnen ermöglicht, die dringend eine Chemotherapie benötigen, aber auch Patientinnen zu identifizieren, bei denen man mit Sicherheit eine klare Aussage machen kann, dass hier eine endokrine Therapie ausreichend Nutzen bringt, um diese Patientinnen sicher zu therapieren. Das war auch der Antrieb der ECOG-ACRIN, der Studiengruppe, die die TAILORx damals aufgelegt hat, nämlich sämtliche Patientinnen zu identifizieren, die auch nur einen minimalen Nutzen einer Chemotherapie haben, aber auf dem anderen Arm eben auch klarzustellen, dass keine Patientin verpasst wird, der dringend einer Chemotherapie bedarf.

Es war in den Tragenden Gründen aus dem zu dokumentierenden Schreiben des G-BA klar formuliert, dass bisher klinisch-pathologische Faktoren zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen wurden – sie wurden auch definiert als Alter, Lymphknotenstatus und Grading –, um die Notwendigkeit oder Ratsamkeit einer adjuvanten Therapie zu beurteilen. Auch hier ein klares Statement: Insbesondere bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptorpositivem HER2/neu-negativem Mammakarzinom ist eine Entscheidung alleine auf Basis dieser etablierten Faktoren problematisch, und es fehlt an einer sicheren Begründung für die Durchführung einer adjuvanten Therapie oder den Verzicht darauf, die insbesondere, wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann. – Das ist das Statement, das Sie auf Seite 3 publiziert haben.

Die TAILORx-Studie ermöglicht es jetzt, 80 Prozent der Patientinnen aus dem Studienkollektiv zu identifizieren und ihnen sicher eine Aussage zu geben, dass der Chemotherapie Nutzen nicht größer ist als derjenige des alleinigen Therapieanteils durch die endokrine Therapie. Im Gegenteil treten bei diesen Patientinnen dann die Nebenwirkungen voll zutage.

Ansonsten wäre noch zu sagen, dass ich darum auch dankbar für die Aussage des Pathologen bin. Professor Wilkens hat klar gesagt, dass die klassisch pathologischen Faktoren durchaus nicht so klar differenziert sind; sie wurden nie in prospektiven Studien so validiert, um diese Aussage zu treffen, und diese prospektive Validierung für den Test liegt jetzt mit der TAILORx-Studie und mit der deutschen Plan-B-Studie mit sehr viel Evidenz vor, und zwar mit der höchsten Evidenz la.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Darstellung der Ergebnisse der TAILORx-Studie. Es ging ja genau um dieses Thema Neuerungen. Ich glaube, das ist der passende Moment, auch zu sagen, dass das Plenum in seiner letzten Sitzung letzte Woche den Auftrag an das IQWiG zur Auswertung der Daten bereits erteilt hat und dass wir zeitnah mit einem Ergebnis vom IQWiG rechnen. – Vielen Dank.

Wer möchte fortfahren? Das hat jetzt auch so ein bisschen die Choreographie auf das Neue deutlich gemacht; von daher Frau Dr. Mellert.

Frau Dr. Mellert (NanoString): Vielen Dank für die Anhörung hier. Wir sind auch sehr dankbar, dass jetzt die Laenholm-Studie, wie wir sie nennen, als prospektiv/retrospektive randomisierte populationsbasierte Kohortenstudie Berücksichtigung findet, die keinen Selektionsbias aufweist und damit den Anforderungen des IQWiG entspricht. Wir haben alle Patientinnen nur einer endokrinen Therapie unterzogen und untersucht, und uns liegen jetzt Daten aus Nachbeobachtungszeiten von median 9,2 Jahren vor. Damit zeigen wir, dass die Ergebnisse in den Validierungsstudien bestätigt werden. Am Ende ist ein Fernmetastasenrisiko für Risikopatientinnen von unter 5 Prozent nachzuweisen. Außerdem sind die strengen Richtlinien der dänischen Vorgaben so, dass es vornehmlich Höherrisikopatientinnen betrifft. Zudem können wir hier zeigen, dass die Erkenntnisse über die luminalen Subtypen einen sehr großen

Informationsbenefit mitbringen. Alles in allem zeigen wir, dass die genomischen Tests hier Zusatzinformationen liefern, die wir den Patientinnen in dieser Form bisher nicht gewährleisten können.

Um es hier möglichst kurz zu gestalten weisen wir noch einmal darauf hin, dass wir eine zweite Studie haben, die wir noch nicht erwähnt haben, die OSLO1-Studie, die nicht wie die Laenholm-Studie zweieinhalbtausend Patienten rekrutiert hat, sondern nur 920 und davon 630 ausgewertet hat, und die dieselben Ergebnisse oder vergleichbare gute Ergebnisse gezeigt hat, die wir doch auch noch hier einbringen möchten, wenn Kohortenstudien nun betrachtet werden können, weil sie den gleichen Ansprüchen gerecht wird. Nur am Rande möchten wir erwähnen, dass wir aus der OPTIMA-Studie eine prospektiv randomisierte Studie nach NICE-Ansprüchen in England am Laufen haben, die auch aus anderen Ländern rekrutiert wird; dies sei nur zu dem Anspruch prospektiver Studien angemerkt.

Zum Abschluss: Wir sind der Meinung, dass neben der TAILORx-Studie und der MINDACT-Studie sowie den Daten, die wir von NanoString zu dem Thema beitragen können, für die Patientinnen ein evidenzgebener Benefit vorzuweisen ist. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Recht herzlichen Dank. – Sie wissen, dass das Plenum nicht nur die Bewertung der TAILORx-Studie, sondern auch der Laenholm-Studie an das IQWiG gegeben hat.

Frau Dr. Mellert (NanoString): Ja; vielen Dank dafür.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Hartmann.

Herr Prof. Dr. Hartmann (NanoString): Ich möchte nur kurz ergänzen: Als Anwender eines solchen Tests – ich bin Pathologe in einem großen Brustzentrum mit mehr als 500 non-primären Mammakarzinomen im Jahr – möchte ich meinem Kollegen uneingeschränkt zustimmen, dass wir in der Pathologie bei manchen Patientinnen mit Mammakarzinom Probleme haben. Wir haben uns in den letzten zehn Jahren mit der Akkreditierung von 110 Instituten in Deutschland extrem verbessert. Auch die Referenz pathologischer Bewertungen in Studien hat gezeigt, dass in den letzten zehn Jahren es nicht mehr 34 Prozent Abweichung sind, sondern vielleicht nur noch 10, 15 Prozent. Trotzdem bleibt eine Gruppe von 10, 15 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom, in Bezug auf die wir in einer intermittierenden Risikogruppe mit Grading und Bestimmung der Proliferation mit Ki-67 nicht gut sind, nicht sehr gut reproduzierbar sind, eine Gruppe, für deren Diagnose ich als Pathologe, der das jeden Tag macht, unbedingt einen Test brauche, den ich als Quelle zusätzlicher Information an der Hand habe, den ich machen kann und dann in der interdisziplinären Tumorkonferenz mit den klinischen Kollegen besprechen kann, um für diese Patientinnen – 10, 15 Prozent, maximal 20 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom – diese sehr schwierige Entscheidung wirklich unterstützen zu können: Chemotherapie, ja oder nein?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Weitere Ergänzungen? – Herr Francot.

Herr Francot (Sividon): Neben dem, was Sie schon gesagt haben, möchte ich noch erwähnen, dass wir es begrüßen, dass das IQWiG beauftragt ist, diese neuen Studien in dem Addendum zu erstellen. Wir hoffen, dass in Schlussfolgerung aus dieser Anhörung neue Beauftragungen für Studien erfolgen werden. Wir weisen darauf hin, dass Anfang 2019 auch schon neue Daten von der ABC SG6- und der ABC SG8-Studie verfügbar sein werden, die schon im ersten IQWiG-Bericht, dem 2016er-Bericht, eingeschlossen waren; da werden neue Daten mit fast zehn Jahren Beobachtungszeit kommen.

Zum Schluss noch eine Bemerkung am Rande, dass EndoPredict, der Test, der durch Sividon in Deutschland entwickelt ist, natürlich auch mit Fördergeldern des Bundesministeriums für Bildung und

Wissenschaft und in Zusammenarbeit mit Universitäten hier in Deutschland entwickelt wurde. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Ergänzung. – Herr Dr. Kronenwett.

Herr PD Dr. Kronenwett (Sividon): Ich schließe mich meinem Kollegen an: Das meiste zur Anwendung der Tests ist gesagt worden. Ich wollte zu dem letzten Punkt kurz Stellung nehmen, weil das bisher noch nicht angesprochen wurde. Dieser Test ist ein Resultat aus der Verzahnung von akademischer und industrieller Forschung und wurde sogar vom BMBF im Jahre 2012 bereits als positives Beispiel für die erfolgreiche Forschungsförderung im Lande, für den Transfer von wissenschaftlicher Erkenntnis in die Anwendung herausgestellt und dann am Ende auch von der KfW gefördert. Der damalige Industriepartner war die Firma Siemens, die dann ausgestiegen ist. Ich persönlich war bei dieser Entwicklung von Anfang an dabei und habe eines dieser BMBF-Projekte damals geleitet. Das Ziel war, einen prognostischen Test zu entwickeln, der durch die Leistungserbringer in Deutschland, nämlich diejenigen in den Pathologielaboren, durchgeführt werden kann. Das ist uns auch gelungen. Wir sind 2011 auf den Markt gegangen. Es ist für mich persönlich als Wissenschaftler in diesem Bereich und auch in dem Land durchaus erstaunlich, dass wir jetzt, in 2018, über eine Entscheidung diskutieren, ob die Entscheidung im Jahre 2023 durchgeführt wird. Das ist ein Punkt, den ich aus meiner persönlichen Sicht hier hinterfrage.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Das haben wir verstanden. – Ich würde jetzt gerne das Wort noch, falls es Wunsch ist und es Ergänzungen gibt, an Frau Dr. Neijenhuis und Frau Dr. Würstlein geben, die ansonsten da in der Ecke ein bisschen untergehen.

Frau Dr. Würstlein (Agendia): Vielen Dank. – Um es auch noch einmal aufzugreifen: Zunächst freut es uns natürlich sehr, dass jetzt eine zweite prospektive Studie hier vorliegt und auch zur Diskussion kommt. Die Daten aus der MINDACT-Studie wurden ja bereits im Rahmen der ersten Anhörung und auch der Stellungnahmen berücksichtigt. Hier erwarten wir für Anfang des nächsten Jahres das 7,5-Jahres-Follow-up, das sozusagen als Interim zu den zehn Jahren präsentiert werden wird. In Ergänzung zu dem, was in den Stellungnahmen bereits vorgestellt wurde, liegt für den Mamma-Print-Test mit der Rasterstudie zumindest eine weitere Studie vor, in der Zehnjahres-Follow-up-Daten mit dargelegt wurden. Dies möchten wir noch beitragen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Ergänzungen oder Ergänzungswünsche?

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich würde vielleicht zum Ende noch einmal eine Lanze für diese prospektiven Studien TAILORx oder auch MINDACT brechen. Fairerweise sage ich, dass ich letzten Endes ein gutes Stück dieser Entwicklung überblicke: Ich habe 2003 damit angefangen, mich mit diesem Metier zu beschäftigen. Im Prinzip hätten wir die Daten, die wir jetzt endlich prospektiv durch TAILORx bestätigt haben, schon 2006 wissen können; denn da waren die Daten prospektiv/retrospektiv schon gezeigt worden, und das ist nahezu eins zu eins bestätigt worden. Von daher ist es also sinnvoll, sich nicht nur prospektive Daten anzuschauen, sondern auch prospektiv/retrospektive Daten, wobei man hier in diesem Fall bei den beiden Studien sehr schön sieht, dass das, was zehn Jahre zuvor prospektiv/retrospektiv schon auf dem Tisch lag, dann zehn Jahre später prospektiv bestätigt wird. Wünschenswert aus Sicht der Patientinnen, aus Sicht unserer Fachgesellschaften wäre es natürlich, dass es nicht noch weitere zehn Jahre dauert, ehe eine so überwältigende Evidenz in den Bereich der klinischen Umsetzung und Routine kommt. – Danke sehr.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. ich glaube, diese Botschaft ist angekommen. – Ich würde, wenn es sonst Ihrerseits keine weiteren Anmerkungen gibt, die Runde hier gerne für Fragen eröffnen und das Wort an die Patientenvertretung geben.

PatV: Vielen Dank. – Heute geht es ja um die Frage, ob der Beschluss bis 2023 ausgesetzt wird. Wir haben aber noch eine Frage an die Praktikerinnen, an Frau Lüftner vielleicht. Die Entscheidungshilfe war ja auch dabei. Sehen Sie die Entscheidungshilfe durch die TAILORx-Daten jetzt noch als adäquat, oder ist das dann nicht eher verwirrend? Wie würden Sie das einschätzen? Sie haben ja gesagt, Sie brauchen eigentlich Unterstützung bei der Entscheidung. Jetzt wird im Prinzip erst abgewartet, was das Addendum im dritten Quartal bringt, und dann wird, so nehme ich an, im G-BA neu beraten. Wie sehen Sie diese Entscheidungshilfe aktuell?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Verwirrend ist es ohne Gen Arrays, und da habe ich dann auch keine Führung mehr.

Beispiel: Ich habe gestern die Mamma-Konferenz geleitet, 18 Patientinnen, 2 waren benigne, 16 bleiben übrig. Bei zweien wussten wir nicht, welche Art Biologie es eigentlich bei diesen Patientinnen ist. Wenn wir in solchen Fällen, wie wir es auch getan haben, einen EndoPredict anfordern, dann bekommen wir Hilfe. Mit dieser Hilfe kann ich die Patientin wirklich angemessen beraten. Ansonsten tappe ich im Dunkeln, und dann ist die Antwort an die Patientin: Das ist jetzt eine Frage Ihres onkologischen Sicherheitsbedürfnisses unter Berücksichtigung von ein, zwei, drei Spätschäden oder eines Rezidivrisikos. – Das ist unbefriedigend für den Arzt und ebenso für die Familien und die Patientin. Das heißt, ich bekomme Führung durch Gen Array, während ich anderenfalls irgendwie ein bisschen im Trüben fische.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich habe diese Broschüre auch studiert. Ich halte sie in großen Teilen für gut. Ich glaube, es ist ein Denkfehler dabei, weil natürlich alle Gen Arrays die prognostische Einschätzung ein bisschen verbessern werden. Immer dann, wenn Sie mehr Tests machen, bekommen Sie normalerweise eine bessere Einschätzung. Aber hier haben wir tatsächlich in den großen prospektiv randomisierten Studien jetzt einmal für eine Untergruppe von Patientinnen die Aussage: Wir haben nicht nur ganz klar gezeigt, die prognostische Aussage ist tatsächlich so wie erwartet. Vielmehr haben wir jetzt die Anzahl der Patientinnen, die wir unter diesen Bedingungen nicht behandeln. Das ist etwas Anderes, als wenn ich fünf Tests kumuliere und sage, ich habe jetzt eine super Prognoseaussage, aber dann immer noch nicht weiß, ob die Patientin, wenn ich sie jetzt nicht chemotherapiere, wirklich gut herauskommt, ob sie sicher ist. Dies halte ich für einen absoluten Sicherheitsaspekt, der mir in der Broschüre gefehlt hat.

Ansonsten ist das meines Erachtens schon eine gute Entscheidungshilfe; aber dieser Aspekt ist nach Publikation der TAILORx definitiv anders zu bewerten, weil wir hier prospektive Daten für die größte Untergruppe haben; das sind 69 Prozent der Patienten, die pN0, also keinen Lymphknotenbefall, und hormonrezeptorpositiv HER2/neu negativ hatten. Die Fragestellung der TAILORx ist ja tatsächlich: Chemo ja/nein? Die dänischen Daten haben ja auch sehr viel auf das Langzeitrisiko zehn Jahre abgestellt: Endokrine Therapie ja/nein? Das ist meiner Meinung nach eine ganz andere Baustelle.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Ergänzung. Sie wissen, dass das bei uns immer alles festgehalten wird. – Weitere Ergänzungen dazu? – Weitere Fragen? – DKG.

DKG: Ich habe noch eine kurze Frage. Sie haben vorhin Größenordnungen von Patientinnen angedeutet, bei denen Sie es sozusagen als gerechtfertigt ansehen würden, den Test durchzuführen. Könnten Sie noch näher spezifizieren – Sie haben ja eben so schön aus der Tumorkonferenz berichtet –, wie hoch der Prozentsatz Ihrer Patientinnen ungefähr ist, bei denen Sie das erwägen, ebenso, was das vielleicht für eine Gesamtzahl ausmacht, damit man das auch in dieser Dimension etwas genauer einschätzen kann?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist eine wichtige Frage, kein Zweifel. Wenn man sich auf Patientinnen bezieht, die nodal negativ sind bzw. maximal 3 befallene Lymphknoten haben müssen, so empfehlen wir von der AGO, also der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, und auch in unserer aktuellen S3-Leitlinie Mammakarzinom, dass man solche Tests einsetzen kann, wenn man mit den etablierten Tests nicht auskommt. Wir haben das bei uns einmal ausgewertet: Von den potenziell geeigneten Patientinnen waren es 15 Prozent, bei denen ich im Tumorboard dann im Endeffekt in den letzten drei Jahren als diagnostische Unterstützung einen Genexpressionstest angefordert hatte. Meines Erachtens deckt sich dieser Wert zwischen 10 und 15 Prozent oder mit 10 bis 20 Prozent auch mit anderen Auswertungen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Hartmann.

Herr Prof. Dr. Hartmann (NanoString): Das kann ich uneingeschränkt bestätigen. Wir machen das seit drei Jahren. Der Test wird in der Tumorkonferenz disponiert. In diesem Gremium wird eine Entscheidung getroffen, Chemotherapie ja oder nein, und danach wird „Stopp“ gesagt, der Test wird durchgeführt; eine Woche später wird die Patientin nochmals in der Tumorkonferenz besprochen, und anschließend wird die Entscheidung in der interdisziplinären Tumorkonferenz revidiert oder nicht revidiert. Wir machen den Test bei 12 Prozent der Patientinnen und haben eine Revidierung der Entscheidung bei ungefähr zwischen 30 und 40 Prozent der Patientinnen, die den Test bekommen. Das ist also die Dimension, über die wir reden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Würstlein.

Frau Dr. Würstlein (Agendia): Ich spreche jetzt als Oberärztin der LMU München. Wir haben seitens der WSG zwei Decision Impact Studien durchgeführt, und ich kann das ebenfalls bestätigen: In der letzten Studie, die wir durchgeführt haben, kam es bei 30 Prozent der Patientinnen zu einer Entscheidungsänderung, und zwar sowohl in Richtung Zunahme von Therapien – das muss man auch klar sagen – als eben auch zur Wegnahme von Therapien.

Wir haben für das Tumorregister München eine Auswertung durchgeführt; das sind ja sehr große Fallzahlen. Dort waren es insgesamt etwas über 18 Prozent, bei denen es tatsächlich eine Relevanz hat, solche Tests einzuführen, wenn wir die Definition mit bis zu drei betroffenen Lymphknoten hier integrieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Jetzt hatten sich Frau Professor Lüftner und dann Frau Professor Nitz gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte mich meinen Kollegen anschließen. Man braucht jetzt keine Sorgen zu haben, dass eine Riesenflut von Anforderungen irgendeinen Rahmen sprengt. Es ist die Minorität der Patientinnen, bei deren Diagnostik wir sozusagen diesen Aspekt ergänzt sehen wollen:

Ich bin genau bei den Kollegen: 15 bis 20 Prozent. Ausweislich der entsprechenden Papiere von der DGHO ist das relativ schön auch graphisch darzustellen, weil es bei mindestens zwei der flankierten Gruppen ohne Test weitergeht. Das ist die Minorität; aber da ist es entscheidend.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich möchte nur noch einmal die Daten aus der Plan-B-Studie nennen. Wir haben in dem Niedrigrisikobereich Pathologie 8 Prozent Abweichung, bei denen wir anders agieren würden. Das geht hoch bis zu 40 Prozent Abweichung in den Intermediate Risk Gruppen, und oben in den Hochrisikogruppen haben wir wieder nur 12 Prozent Abweichung. Wenn ich als Patientin dort säße, fände ich 12 Prozent vielleicht viel. Insofern meine ich, wir führen hier eine Diskussion über eine doch relativ große Gruppe. Das ist zum Beispiel wirklich die Screening-Gruppe, die mit pN0 kommt, hormonrezeptorpositiv; das sind durchaus Patientinnen, die diese Fragen stellen werden.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Ergänzung. – Weitere Fragen? – Patientenvertretung.

PatV: Vielleicht noch eine konkrete Frage: Verstehe ich es richtig, dass Sie eigentlich gegen eine Aussetzung wären – das ist ja jetzt die entscheidende Frage –, sondern vielleicht danach fragen, inwieweit das in dem Moment Sinn macht, weil ja durchaus die Möglichkeit besteht, dass dann keine Frau mehr den Test über die Kasse als Einzelausnahme bekommt? Das, was wir gerne von Ihnen mitnehmen möchten, ist einfach die Antwort auf folgende Frage: Macht das jetzt Sinn, muss man vielleicht warten? Dazu hätten wir gern eine Einschätzung von Ihnen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielleicht zuerst Frau Professor Lüftner, dann Herr Professor Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin dringlich für eine umgehende Entscheidung, keine Aussetzung – das sind wir unseren Patientinnen schuldig –, natürlich jetzt noch die Bewertung im Rahmen der TAILORx. Aber wenn wir jetzt noch lange warten, dann agieren wir eigentlich vollständig an den Patientinnen vorbei.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich würde das, was Frau Professor Lüftner erwähnt hat, ganz genauso sagen. Also, wir haben uns klar positioniert und gesagt, wir sind gegen eine weitere Aussetzung, weil dies eben vor allen Dingen gegen das Interesse unserer Patientinnen bei dieser sehr umfangreichen Evidenz geht. Wir sind letzten Endes dafür, dass das in die etablierten Behandlungsmethoden, Anlage 1, wie es so schön heißt, aufgenommen wird.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Professor Wilkens.

Herr Prof. Dr. Wilkens (DGP): Man kann das ja mal in Zahlen umrechnen. Sagen wir mal, es sind 50.000 Patientinnen mit Mammakarzinom, 20 Prozent fallen in diese Gruppe – das sind 10.000 Patientinnen. 30 bis 40 Prozent bekommen eine Revision, das heißt, ungefähr 5.000 Frauen pro Jahr. Das ist im Divisionsrahmen; also, das ist richtig viel. Das sind jeden Tag 15 bis 20 Patientinnen, die falsch behandelt werden. Deswegen meine ich auch persönlich, dass man da jetzt vorankommen soll und einfach sagt: So, jetzt machen wir es; nicht mehr warten. Es sind einfach zu viele. Es ist keine seltene Entität, bei der wir über 50 Patientinnen im Jahr sprechen, sondern wir sprechen über 5.000 Frauen – jedes Jahr, mindestens!

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Weitere Fragen oder Anmerkungen aus dem Kreis des Unterausschusses? – GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe eine Frage insbesondere an Frau Nitz und Frau Lüftner als Klinikerinnen, die Entscheidungen treffen. Sie haben ja nun mehrfach darauf abgehoben, wie wenig gut evaluiert die bisherige, auf die Pathologie gestützte Entscheidung ist. Wenn wir jetzt eine gut evaluierte Entscheidung haben, die eine Differenzierung zwischen Behandlungsnotwendigkeit und Nichtbehandlungsnotwendigkeit bringt, wie viel Pathologie brauchen wir dann noch, wie viel Tumorkonferenz brauchen wir dann noch, wenn wir zum Beispiel den Test nicht später, sondern frühzeitiger einsetzen? Wie würden Sie das klinisch einschätzen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wer möchte beginnen? – Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Wenn Sie sich die Patientinnen genau anschauen, die in TAILORx hineingekommen sind, erkennen Sie: Das war dankenswerterweise eine Gruppe, die von den Pathologen als hormonrezeptorsensitiv identifiziert war – das ist also schon der eine Punkt –, die HER2-negativ war und bei der Tumorgroße und Nodalstatus für die Patientinnen auch vorhanden waren. Das heißt, von den klassischen prognostischen Faktoren fallen letztlich das Ki-67 und das Grading weg, was hier an dieser Stelle die unsichersten Kandidaten sind. Meines Erachtens haben wir hier einen Wandel in der Methodik: Wir kommen von der Immunhistochemie, jetzt machen wir DNA-, RNA-Analysen. Ehrlich gesagt, wenn ich morgens in den OP gehe, ziehe ich auch meine Brille auf und operiere. Das ist einfach das viel präzisere Instrument, das viel weniger anfällige Instrument, und es ist meines Erachtens ein echter Segen, dass es das endlich gibt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Um auf Ihre Frage zurückzukommen: Wir brauchen nicht mehr Tumorkonferenzen, sondern wir brauchen bessere Entscheidungen in den Tumorkonferenzen. Dafür müssen wir Sorge tragen, aber nicht dadurch, dass wir diese Patientinnen, die nicht homogene oder diskordante biologische Eigenschaften haben, irgendwie unter dem Radarschirm einer Testung zuführen können, sondern indem wir erreichen, dass wir flächendeckend sicher sein können, dass diese Patientinnen in einer Tumorkonferenz automatisch solchen Testungen zugeführt werden, um dann zwei Wochen später die richtige Entscheidung zu treffen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Wilkens.

Herr Prof. Dr. Wilkens (DGP): Um noch einmal auf die Rolle des Pathologen zu sprechen zu kommen: Es gab vor einigen Jahren im Rahmen des Mammographie-Screenings mal eine Studie, wie gut denn die Pathologen arbeiten: 1.775 Fälle, Fehldiagnosen: 1. Wir sprechen nicht über die gut differenzierten; die erkennen wir. Wir sprechen nicht über die schlecht differenzierten; die erkennen wir auch, und die meisten in der Mitte auch.

Was uns aber „aushebelt“, ist ein kleinerer Teil der Fälle, bei denen immunhistochemisch die Parameter bestimmt werden. Die Bestimmung von Ki-67, einem Proliferationsmarker, den wir seit über 30 Jahren kennen, ist tricky: Selbst Computerprogramme, bei denen Sie mit morphometrischen Verfahren arbeiten, kriegen das nicht sauber hin. Das liegt einfach an der Technik. Das ist eben ein kleinerer Teil, und da stößt man rein morphologisch und mit seinem Werkzeug, das zwischen den Ohren hängt, an eine Grenze. Das ist tatsächlich so, auch beim Grading. Ich habe schon lange Sitzungen erlebt, während

derer man sich dann wirklich darüber unterhalten hat, ob der Zellkern mehr gelappt ist oder mehr gerkerbt oder ob das doch schon eine Mitose ist. Das heißt also, das ist ein Grenzbereich. Diesen Grenzbereich können wir jetzt mit diesem neuen Verfahren einengen, wobei es auch dort wieder einen Grenzbereich geben wird; aber er wird dann eben deutlich kleiner sein. Man geht immer kleiner vorwärts.

Mein erster Chef, Professor Georgi, stellte noch Diagnosen „Carzinoma solidum“, schlimmer Befund. Das war vor 45 Jahren State of the Art; aber wir entwickeln uns weiter. Die klassische pathologische Morphologie, ergänzt durch die Immunhistochemie, schafft eben doch in 80 bis 90 Prozent der Fälle eine relativ klare Definition der Tumorentität, wie ich finde, zu einem günstigen Preis – ungefähr 200 bis 250 Euro, dann haben Sie den Tumor komplett charakterisiert, bis auf diese Gruppe, bei der wir es nicht sauber hinbekommen. Da haben Sie wie schon vor 30 Jahren einen Sprung, und um diesen Sprung geht es, und ihn müssen wir jetzt meines Erachtens machen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde gern eine Lanze für unsere Pathologen brechen. Wir in der medizinischen Onkologie sind ja auch ausgeschlafen; wir schicken es auch mal heimlich einem anderen Pathologen, und da kommt dann das Gleiche heraus. Das heißt, es gibt einfach genau diese Subgruppe an eigenartigen Tumoren, so sage ich jetzt einmal, die Sie dreimal zu unterschiedlichen Pathologen schicken können und von ihnen dreimal das gleiche Ergebnis bekommen, aber Sie verstehen die Tumorbiologie immer noch nicht. Genau um diese Fälle geht es.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Dann würde ich jetzt gerne doch noch mal eine vielleicht etwas überraschende Frage stellen. Viele von Ihnen wissen, dass dies die erste Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung ist, den ich hier leite. Wir haben uns, weil wir ja auch ein bisschen ausgeschlafen sind, natürlich mit den Ergebnissen schon ein wenig beschäftigt. Sie wissen, dass normalerweise Medizinprodukte, damit man sie hier in Deutschland bzw. in Europa anwenden kann, eine CE-Zertifizierung benötigen. Wie machen Sie das bisher mit dem Oncotype? Ich frage dies, weil es unseres Wissens da noch eine Lücke gibt.

Herr Morawski (Genomic Health): Ich denke, Frau Lelgemann, Sie wollten direkt mich fragen. – Ja, wie machen wir das bis jetzt mit dem Oncotype? Da ist tatsächlich keine Handhabbarkeit eines Medizinproduktes zum jetzigen Moment. Es ist eine medizinische Dienstleistung, es ist ein Wert, der bestimmt wird. Ist alles, was in Deutschland in Verkehr gebracht wird, tatsächlich CE-zertifiziert? Das ist aber tatsächlich nur auf den Transport und auf das Material beschränkt, weil das in Deutschland in Verkehr ist. Ansonsten wird der Test zurzeit in Kooperation mit deutschen Pathologen in Deutschland durchgeführt, die den medizinischen Part übernehmen; aber – das ist auch kein Geheimnis, weil das offen kommuniziert ist – die aktuelle Durchführung erfolgt in Form einer Delegation mit dem Zentrallabor in Redwood City, wo der medizintechnische, gerätetechnische Part abläuft.

Wenn Sie jetzt ansprechen, wie das zukünftig sein wird, dann würde ich gerne darauf verweisen, dass dazu eine offizielle Pressemitteilung von uns bereits vorliegt, dass wir in die Richtung lokale Durchführung gehen werden. Also, es ist ein Projekt aufgesetzt, diesen Test auch lokal, natürlich mit CE-Zeichen ausgestattet, in Deutschland anbieten zu können. Deutschland und Frankreich sind die Pilotländer. Die Validierung startet bereits und wird 2019 dazu führen, dass wir das auch in Deutschland mit CE-Zertifizierung anbieten können. Aber, wie gesagt, bis jetzt wird er auch in Deutschland schon gemacht, aber eben in einem Delegationsmodell, das wir von Anfang an offengelegt haben.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es aus dem Kreis des Unterausschusses weitere Fragen? – Sonst würde ich mich bei den Anwesenden bedanken. – Aber es gibt noch Anmerkungen. – Herr Morawski.

Herr Morawski (Genomic Health): Mir war nicht ganz klar, inwieweit diese Frage möglicherweise von Ihnen kommt. Deshalb will ich den Punkt gerne noch mal aufnehmen, weil ja vorhin auch die Frage aufgekommen ist, wie es mit der klassisch pathologischen Fragestellung aussieht. Meines Erachtens ist es ein Ergebnis der TAILORx-Studie, dass man sieht, dass die Patienten mit einem hohen Recurrence-Score, mit einem Recurrence-Score von 26 bis 100, deutlich schlechter laufen, das Fernmetastasierungsrisiko deutlich höher ist als bei den anderen Gruppen, sowohl bei der randomisierten Gruppe 21 bis 25 als auch bei der Gruppe unter 10. Hier stellt sich halt heraus, dass das Delta tatsächlich über 8 Prozent beträgt. Wenn man sich diese Gruppe anschaut, dann wird man feststellen, dass davon nach klinisch-pathologischer Differenzierung 43 Prozent eigentlich klinisch-pathologisch Niedrigrisikopatienten wären. Man sieht in der Auswertung, dass diese Patienten mit allein klassisch-pathologischer Analyse so niedrig klassifiziert werden, dass man sie vielleicht verpasst hätte. Ich halte dieses 8-prozentige Fernmetastasierungsrisiko für sehr relevant, vor allem, wenn man das unter dem Gesichtspunkt der zuvor durchgeführten NSABP B20-Studie anschaut, wo diese Patienten auch mit einem Recurrence-Score von > 26 getestet wurden, mit oder ohne Chemotherapie. Wenn diese Patientinnen in dieser Studie keine Chemotherapie erhalten haben, dann betrug das Risiko der Metastasierung 40 Prozent. Es ist also ein relevanter Wert, ein dreifach so hoher Wert wie jetzt in der TAILORx mit Chemotherapie. Diese Patientinnen musste man definitiv identifizieren, weil das der direkte Weg in die wohl von allen Medizinern klar immer als große Gefahr gesehene Fernmetastasierung ist, das Risiko, das alle vermeiden wollen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese nochmalige Ergänzung und Klarstellung. – Ich wiederhole meine Frage. – Wenn es aus diesem Kreis keine weiteren Anmerkungen oder Fragen gibt, dann möchte ich mich ganz herzlich im Namen aller Mitglieder hier dafür bedanken, dass Sie da waren, ebenso für die klare Positionierung. – Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:22 Uhr

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz 2006 S. 1523), zuletzt geändert am 19. Oktober 2017 (BAnz AT 10.01.2018 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage I („Methoden, die als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“) wird folgende Nummer XX angefügt:

„XX. Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom.

§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung

(1) Die Methode umfasst die molekularbiologische Analyse von reseziertem Tumorgewebe (z. B. mit Hilfe von Genexpressionsanalysen) und die daraus resultierende Ermittlung einer Risikoeinteilung in Bezug auf das Rezidivrisiko beim primären Mammakarzinom zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

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

§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen

KBV DKG	GKV-SV	PatV
Variante „Indikation und Produktname“	Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“	Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene“
<p>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 Mamma-Karzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des <i>Oncotype Dx Breast Recurrence Score</i>.</p>	<p>(1) Vom Beschluss umfasst ist die in § 1 genannte biomarkerbasierte Analyse bei Frauen mit einem primären HR-positivem, HER-2neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mamma-Karzinom unter Anwendung folgender Referenzwerte für das Rezidivrisiko gemäß Absatz 2 Satz 2: 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>(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, 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ausmaß der Expression der mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Gene wird anhand der Referenzgene normiert, indem 	<p>(1) Vom Beschluss umfasst ist die in § 1 genannte biomarkerbasierte Analyse bei Frauen mit einem primären HR-positivem, HER-2neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mamma-Karzinom unter Anwendung folgender Referenzwerte für das Rezidivrisiko gemäß Absatz 2 Satz 2: 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 des Alters der Patientin erfolgt die ärztliche Empfehlung bzgl. des möglichen Verzichts auf eine Chemotherapie.</p> <p>(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, GUS, TFRC).). Im Ergebnis der Analyse wird das Rezidivrisiko durch einen Zahlenwert einer Skala von 0 (geringstes</p>

	<p>dem Ausmaß der Expression ein Wert von 0 bis 15 zugeordnet wird, wobei die Steigerung um eine Einheit jeweils etwa der Verdoppelung der Menge der RNA entspricht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Genexpression jedes Gens wird in dreifacher Ausführung und aggregiert gemessen und dann normiert in Bezug auf die fünf oben genannten Referenzgene, indem der Mittelwert der Expression dieser Referenzgene subtrahiert wird. • Auf der Grundlage der der normierten Expressionswerte werden folgende Zahlenwerte ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> - GRB7-Wert = $0,9 \times \text{GRB7} + 0,1 \times \text{HER2}$ (Falls der so ermittelte Wert kleiner als 8 beträgt, wird der GRB-7-Wert auf den Wert 8 festgelegt). - ER-Wert = $(0,8 \times \text{ER} + 1,2 \times \text{PGR} + \text{BCL2} + \text{SCUBE2}) / 4$. - Proliferationswert = $(\text{Survivin} + \text{KI67} + \text{MYBL2} + \text{CCNB1} + \text{STK15}) / 5$ (Falls der so ermittelte Wert kleiner als 6,5 beträgt, wird der Proliferations-Wert auf den Wert 6,5 festgelegt). - Invasivitätswert = $(\text{CTSL2} + \text{MMP11}) / 2$. • Es wird ein unskaliertes Zahlenwert wie folgt berechnet: $0,47 \times \text{GRB7-Wert} - 0,34 \times \text{ER-Wert} + 1,04 \times \text{Proliferationswert} + 0,10 \times \text{Invasivitätswert} + 0,05 \times \text{CD68} - 0,08 \times \text{GSTM1} - 0,07 \times \text{BAG1}$. 	<p>Risiko) bis 100 (höchstes Risiko) klassifiziert.</p> <p>Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype Dx Breast Recurrence Score erfüllt.</p>
--	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Es wird der in Satz 2 genannte Zahlenwert wie folgt berechnet: Wenn der unskalierte Wert kleiner 0 ist, wird der Zahlenwert auf 0 gesetzt. Der Zahlenwert wird auf den Wert: $20 \times (\text{unskalierter Wert} - 6,7)$ gesetzt, wenn der unskalierte Wert zwischen 0 und 100 liegt. Liegt der unskalierte Wert größer als 100 wird der Zahlenwert auf 100 gesetzt. <p>Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype Dx Breast Recurrence Score erfüllt.</p>	
--	--	--

§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung

KBV DKG	GKV-SV PatV
<p><i>Eine QS zur fachspezifischen Aufklärung über eine anerkannte Methode ist verzichtbar. Daher beschränkt sich § 3 in der Position von DKG und KBV auf den derzeit mit Absatz 2 bezeichneten Absatz.</i></p>	<p>(1) Die Aufklärung muss unter Einbeziehung des durch den Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Patientenmerkblattes zu biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs durch</p> <ul style="list-style-type: none"> a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumorthapie“ erfolgt sein.

(2) 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.“

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 veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	3
3.	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	3
3.1	Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts (Stand: 27.10.2016).....	4
3.2	Ergebnis des IQWiG-Addendums (Stand: 05.09.2018).....	5
3.3	Leitlinienempfehlungen.....	7
3.4	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens	8
4.	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	9
4.1	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung	10
4.2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	10
5.	Gesamtbewertung	11
6.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
7.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
8.	Verfahrensablauf	11
9.	Fazit	13
Anlage I	Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01	16
Anlage II	Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01	17

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob deren therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Die Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 5. Juli 2011 bzw. 2. Oktober 2013 durch den GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) beantragt¹.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen.

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 reduzieren².

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 u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading (Maß der Entdifferenzierung der Tumorzellen) um die Notwendigkeit oder Ratsamkeit einer adjuvanten Therapie zu beurteilen. Insbesondere bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-

1 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2629/2013-12-19_135-137c-SN_Antragsannahme-BiomarkerTests-Mamma-Karzinom_Antrag.pdf [Zugriff: 05.04.2017]

2 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.

positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ³) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren problematisch und es fehlt an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

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

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

Im Antrag des GKV-Spitzenverbandes¹ wurden die folgenden Biomarkerbasierten Test beschrieben: uPa/PAI-1 (Femtelle®), Oncotype DX®, Endopredict® / Endopredict clin®, MammaPrint®, Breast Cancer Index®, Mammostrat®, Pam50 Test® (jetzt Prosigna®), IHC4 Test®, Rotterdam 76 gene signatur® Randox BCA® und Genomic Grade Index (MapQuant DX). Durch das IQWiG wurde mit Datum vom 28.03.2017 mitgeteilt, dass die beiden Tests Mammostrat® und MapQuant DX® nach Auskunft der Herstellerfirmen nicht mehr angeboten bzw. hergestellt würden. Inzwischen (Stand: 04.12.2018) werden auch der „Rotterdam 76 gene signature®“ und Randox BCA® auf den Internet-Seiten der Unternehmen, die diese Test ursprünglich entwickelt hatten, nicht mehr angeboten.

3. Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Die Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests berücksichtigt als eine Grundlage den IQWiG-Abschlussbericht (D14-01, Version 1.0 vom 27.10.2016)⁴ sowie das Addendum (D18-01 Version 1.1 vom 05.09.2018) 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 auch durch Stellungnehmer hingewiesen worden war. Zusätzlich wurde im Stellungnahmeverfahren auf eine weitere möglicherweise relevante Studie bzw. Publikation (Laenkholm et al. 2018)⁵ hingewiesen, die ebenfalls im Addendum des IQWiG einer Bewertung unterzogen wurde.

3 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

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

⁵ Noch weitere Studien und Ergebnisse wurden ebenfalls in den Stellungnahmen genannt, bedurften jedoch keiner Bewertung durch das IQWiG

3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts (Stand: 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“ unternommen.

Insgesamt wurden drei RCTs und fünf Prognosestudien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden IQWiG-Nutzenbewertung identifiziert. Es wurden durch das IQWiG jedoch nur die Daten von zwei RCTs der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, da sowohl in einem RCT („prospektiv-retrospektives“⁶ RCT von Paik 2006⁷ zu Oncotype DX[®]) 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. 12 f.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet. Studien zum Vergleich zweier biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien wurden nicht identifiziert.

Die 5-Jahres-Daten der prospektiv-randomisierten TAILORx-Studie zu Oncotype DX[®] (Sparano et al, 2015) wurden im Bericht nicht berücksichtigt, da zu diesem Zeitpunkt ausschließlich Ergebnisse zur nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX[®] Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert worden seien.

In der einbezogenen prospektiv-retrospektiven randomisierten kontrollierten Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Testergebnisses mit der Art des Chemotherapieregimes untersucht, also die Frage ob mit Hilfe des Biomarker-Ergebnisses eine Auswahl eines von zwei Chemotherapieregimen möglich ist und dies in einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren einen patientenrelevanten Vorteil bietet⁸. Die Interaktion des hierzu dichotomisierten EndoPredict-Ergebnisses (EP score < 5 vs. ≥ 5) mit der Art des Chemotherapieregimes (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit und ohne Paclitaxel) war bei den Endpunkten fernrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen ließ sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer EndoPredict-basierten Entscheidung zur Hinzunahme von Paclitaxel bei einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ableiten.

In der prospektiv-randomisierten Studie MINDACT wurde untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen der klinisch-pathologischen Bewertung („C“-*clinical*, Einbezug von Informationen zu Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und -größe sowie Zahl der befallenen Lymphknoten) und der Bewertung mit dem Biomarker MammaPrint („G“- *genomic*) auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. ob Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Stimmt die Ergebnisse der klinisch-pathologischen und der Biomarker-Bewertung überein, erhielten die Patientinnen entsprechend der Empfehlungen entweder eine Chemotherapie oder nicht.

Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen C-low/G-high (biomarkerbasierte Empfehlung zur Chemotherapie, keine Empfehlung aufgrund der klinisch-pathologischen Bewertung) oder C-high/G-low (biomarkerbasierte Empfehlung, keine Chemotherapie durchzuführen bei sich aufgrund klinisch-pathologischer Befunde ergebender Empfehlung einer Chemotherapie) wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeordnet. Untersucht wurden das fernrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Bisher liegen Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren vor.

6 Diese Art der Studie nutzt die im Rahmen eines (prospektiven) RCT gesammelten Tumorproben zu einer nachträglichen (retrospektiven) Auswertung, die somit unter Wahrung der Randomisierung prüfen kann, ob eine Interaktion zwischen Studienarm und Marker-Ergebnissen vorliegt.

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

8 Die Nutzung eines Biomarkers zum Vergleich zweier Chemotherapieregime kann als Erweiterung der formulierten Fragestellung des IQWiG-Berichtes, der primär die Frage der Chemotherapie oder des Verzichts auf Chemotherapie betrifft, verstanden werden.

Der Vergleich der Ergebnisse der Patientinnen jeweils mit oder ohne Chemotherapie in der C-low/G-high-Gruppe zeigen keinen Hinweis auf einen erheblichen Unterschied in Bezug auf die Zielgrößen. In der C-high/G-low-Gruppe, zeigen sich numerisch ungünstigere Ergebnisse in Bezug auf alle Zielgrößen, für Patientinnen bei denen aufgrund des Biomarker-Ergebnisses auf die Chemotherapie verzichtet wurde.

Im Ergebnis der Nutzenbewertung wurde 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. Die Studie Martin 2014 lieferte keinen patientenrelevanten Vorteil einer biomarkerbasierten Teststrategie, die 5-Jahres-Daten der MINDACT-Studie wurden als nicht ausreichend betrachtet.

Im IQWiG-Abschlussbericht werden auch andere systematische Übersichtsarbeiten (S. 86 f.) zu diesen Testverfahren adressiert. Hier wird geschlussfolgert, dass übereinstimmend die vorliegende Evidenz zum Thema als unzureichend betrachtet werde.

Es wurden 5 laufende Studien identifiziert (die weiterlaufende MINDACT-Studie, TAILORx, RxPONDER, ADAPT, PlanB), von denen mit hoher Wahrscheinlichkeit relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar seien.

3.2 Ergebnis des IQWiG-Addendums (Stand: 05.09.2018)

Gegenstand des Addendums war die Bewertung der Publikation der TAILORx-Studie vom 04. Juni 2018 (Sparano et al. 2018) sowie die publizierten Ergebnisse von Laenkholm et al. vom 25. Januar 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®-Tests (21-Gensignaturexpressionstest) ermittelten *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. 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.

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 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.

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 und solche Patientinnen, bei denen auf Basis klinischer Faktoren keine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann.

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 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. Zwar ist für die Gesamtgruppe der Patientinnen in diesem RS-Bereich nicht auszuschließen, dass die Risikodifferenz von 1 Prozentpunkte mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-1,36; 3,36] die Grenze von 3%-Punkten überschreitet. Die qualitativ unterschiedlichen Ergebnisse in der Gruppe der über bzw. unter 50-jährigen bzw. prä- oder postmenopausalen Patientinnen lassen aber den Schluss zu, dass jedenfalls bei über 50-jährigen- und postmenopausalen Patientinnen kein relevanter Unterschied im Ergebnis resultiert, wenn auf eine zusätzliche Chemotherapie verzichtet wird. Es wird angemerkt, dies stehe im Widerspruch zu der gängigen Annahme konstanter relativer Effekte einer Chemotherapie unabhängig vom Ausgangsrisiko, bei denen davon ausgegangen wird, dass die Gabe einer Chemotherapie grundsätzlich zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos führt. 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, nachvollziehbaren, Überlegung abgeleitet, dass die Annahme eines höheren Risiko in dieser Gruppe, nach den Kenntnissen über die Funktionsweise des Tests, die eine Chemotherapie sinnvoll erscheinen lassen könnte nicht gerechtfertigt erscheint. Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten – allerdings nur bei einem besonders niedrigen

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

Die Ergebnisse der Prognosestudie **Laenkhalm 2018**, in welcher der Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay (PAM50®) eingesetzt wurde, hat das IQWiG hingegen nicht für die Bewertung im Addendum herangezogen, da keine Ergebnisse zu dem primär relevanten Endpunkt krankheitsfreies Überleben berichtet worden seien.

3.3 Leitlinienempfehlungen

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie (Version 4.1, September 2018)⁹ empfiehlt bei Frauen mit einem ER/PR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen invasiven Mammakarzinom, bei denen die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, die Anwendung eines methodisch standardisierten und klinisch validierten Multigentests. Hinsichtlich des Nutzens der Multigentests bestünde jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend seien (LoE 2b, starker Konsens). Diese Empfehlung wurde vor Veröffentlichung der Langzeitdaten der TAILORx ausgesprochen.

Von der American Society of Clinical Oncology Clinical (ASCO) wurde 2016 eine Leitlinie für den Einsatz von Biomarkern für die adjuvante systemische Therapieentscheidung bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom und bekannten ER-/PgR- und HER2-Status publiziert, die eine randomisiert prospektive und 18 prospektiv-retrospektive Studien berücksichtigt hat. Nach der Publikation der MINDACT-Studie wurde außerdem im Juli 2017 ein fokussiertes Update der ASCO-Biomarker-Leitlinie zum Einsatz des MammaPrint® veröffentlicht. Es wurde eine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen der Tests Oncotype DX®, EndoPredict®, und Prosigna® und MammaPrint® bei nodal-negativen Patientinnen mit ER/PR-positiven, HER2-negativen Karzinomen bestätigt, dabei wurde die Evidenzqualität für Oncotype DX®, Prosigna® und MammaPrint® mit „hoch“ und für EndoPredict® mit „mittelgradig“ bewertet. Im fokussierten Update wurde außerdem ein möglicher Nutzen des MammaPrint® bei nodal-positiven Patientinnen mit ER/PR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinomen und 1 bis 3 befallenen Lymph-knoten sowie hohem klinischen Risiko (nach MINDACT-Kategorisierung) festgestellt (Evidenzqualität: hoch).

Die deutsche S3-Leitlinie setzt sich zudem mit den Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichts (vom 27.10.2016) auseinander. Auffallend sei, dass die ASCO-Biomarker-Guideline die Evidenz von insgesamt 19 Publikationen berücksichtige, wohingegen für die Entscheidung des IQWiG lediglich 2 Studien herangezogen worden seien. Im Abschlussbericht des IQWiG wäre ein wesentliches Gegenargument gegen die größtenteils im aktuellen systematischen Review für Biomarker der ASCO verwendeten Prognosestudien, dass weniger als zufallsbereinigt 70% der in den Studien rekrutierten Tumorproben mit den genannten Multigentests untersucht werden könnten. Hier sei kritisch anzumerken, dass sich die vom IQWiG geforderten 70% nicht aus der Literatur ableiten lasse. Da es keine plausible Evidenz für eine genaue Prozentzahl des zu untersuchenden Archivmaterials gebe, komme es bei Prognosestudien auf eine Repräsentativität der untersuchten Patientinnen für das Studienkollektiv sowie auf eine

9 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 12.12.2018)

ausreichende statistische Power an, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können. Beides sei in den oben aufgeführten Arbeiten, die allerdings nicht vom IQWiG berücksichtigt worden waren, gegeben. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG an den prospektiv-retrospektiven Prognosestudien war, dass das 95-%-Konfidenzintervall die vom IQWiG festgelegte Grenze des Auftretens von Metastasen von 5% nach 10 Jahren erreicht hätte. Hier sei problematisch, dass nicht, wie international üblich, 10% als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko akzeptiert werde.

Da eine Chemotherapie eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben kann, habe jede Patientin, um für sich selbst die bestmögliche Entscheidung (pro oder contra Chemotherapie) zu treffen, das Recht, bestmöglich ärztlich –auch unter Hinzunahme von biomarkerbasierten Testverfahren- beraten zu werden.

Die Leitlinie verweist außerdem auf die im Rahmen der OPTIMA-Prelim Machbarkeitsstudie erhobenen Daten zur Konkordanz verschiedener Tests. Hierin wurden Patientinnen zwischen einer Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie und einer Therapie nach Risikoabschätzung mittels Oncotype DX® randomisiert und die Ergebnisse der Risikoeinschätzungen zwischen Oncotype DX®, Pro-signa®, MammaPrint®, MammaTyper®, NexCourse Breast® (IHC4-AQUA) sowie die Einteilung in Subtypen mittels Blueprint®, MammaTyper® und Prosigna® miteinander verglichen. Die Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Tests war in Bezug auf die Risikoeinteilung (Kappa 0,33-0,60) und Bestimmung der Subtypen (Kappa 0,39-0,55) nur mäßig. Die Leitlinie schlussfolgert daher, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.

Für die nodal-positive Situation konnte in der Leitlinie keine konsenterte Empfehlung formuliert werden.

3.4 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens

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. Diese Einschätzung war darauf zurückzuführen, dass abschließende Ergebnisse von Studien mit einer hinreichend langen Nachbeobachtung nicht vorlagen oder der Anteil an auswertbaren Patientinnendaten aus bereits durchgeführten Studien als zu gering angesehen wurde.

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 (s. Anlagen I und II).

Der G-BA brachte vor diesem Hintergrund einen Beschlusssentwurf 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) 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. Im Ergebnis wurde aus der Studie ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie für den untersuchten Tests (OncoType® Breast Recurrence Score bzw. 21-Genexpressionstest) in der Gruppe der eingeschlossenen Patientinnen festgestellt.

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 für Testverfahren, die unter dem Namen *Oncotype DX® Breast Recurrence Score* entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, bei denen ein primäres Hormonrezeptor-positives, HER2/neu-negatives Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall festgestellt wurde.

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 ohne befallene Lymphknoten. 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.

Auch die S3-Leitlinie der AWMF verweist darauf, dass die OPTIMA-Prelim Machbarkeitsstudie gezeigt habe, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.

Die Prüfung, ob im Lichte der vorliegenden Langzeitergebnisse zum Testverfahren mittels Oncotype DX® die Gleichwertigkeit anderer Testverfahren gegeben sein könnte, sieht der G-BA angesichts der derzeitigen Erkenntnislage zu diesen anderen Testverfahren als nicht zielführend an.

4. Sektorenübergreifende 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 Frau¹⁰. 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-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten ist die Empfehlung für oder gegen eine adjuvanten 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 würde¹¹. 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 Subgruppe gegenüber.

10 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

11 vgl. IQWiG D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom

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. Laut aktueller S3-Leitlinie stellen hierbei Multigentests die derzeit beste Möglichkeit dar, Patientinnen entsprechend zu beraten und eine Therapieempfehlung auszusprechen.

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

4.1 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.

4.2 Sektorspezifische Bewertung der 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. Blohmer et al. schlussfolgerten 2013 aus einer Markov Modellierung, dass im deutschen Versorgungskontext eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unter Verwendung des 21-Genexpressionstests im Vergleich zum Standardvorgehen bei Patientinnen mit Hormonrezeptorpositiven und HER2/neu-negativen Brustkrebs sowohl das Überleben verbessern, als auch Kosten einsparen kann¹². Allerdings lagen hierfür keine länderspezifischen Daten zum Rezidivrisiko und zur Lebensqualität vor. 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. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass die auf dem Ergebnis biomarkerbasierter Tests gestützte Therapie beim primären Mammakarzinom insofern wirtschaftlich sein kann, als dass den höheren Kosten, die durch den Einsatz der Tests entstehen, auch Einsparungen durchgegenüberstehen können.

12 Blohmer JU, Rezai M, Kummel S, Kuhn T, Warm M, Friedrichs K et al. Using the 21-gene assay to guide adjuvant chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer: a cost-effectiveness evaluation in the German setting. *Journal of Medical Economics* 2013; 16(1): 30-40.

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 „biomarkerbasierte Testverfahren, die unter dem Namen *OncoType DX Breast Recurrence Score* entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, bei denen ein primäres Hormonrezeptor-positives, HER2/neu-negatives Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall festgestellt wurde“ als belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Diese Verfahren werden daher in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen.

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, aus denen die Unbedenklichkeit der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidung im Langzeitverlauf hervorgeht. Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts für diese anderen Testverfahren ist mit dem vorliegenden Beschluss ausdrücklich nicht verbunden.

In Rahmen seiner Beobachtungspflicht nach Kap 1 § 7 VerfO wird der G-BA zukünftig vorliegende Erkenntnisse zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom, insbesondere Ergebnisse aus relevanten laufenden Studien (s. Anlagen I und II) prüfen, um zu entscheiden, ob sein Beschluss in Bezug auf andere Testverfahren oder zur Anwendung der Tests bei anderen Tumor- und Krankheitsmerkmalen, erweitert werden muss.

6. Würdigung der Stellungnahmen

[1. SN-Verfahren und 2. SN-Verfahren abzubilden]

7. Bürokratiekostenermittlung

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

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 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 Abs. 1 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 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 SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 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 Abs. 1 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	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Abschlussberichts (i.S.e. Plausibilitätsprüfung), gemäß 2. Kap. § 8 Abs. 1 lit. b Spiegelstrich 3 VerfO
18.05.2017	G-BA	Beauftragung des IQWiG zur Erstellung einer Entscheidungshilfe zu Biomarker-Tests bei Brustkrebs
08.03.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der Richtlinie XY
12.07.2018	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung</i>
12.07.2018	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Stellungnahmen
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung – 1. Stellungnahmeverfahren (Aussetzung)</i>
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
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der MVV_RL
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

9. Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen der 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 ein primäres Hormonrezeptor-positives, HER2/neu-negatives Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall festgestellt wurde zur Entscheidung für oder gegen

eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ hinreichend belegt. Gemäß § 135 Absatz 1 SGB V wird diese Methode in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Berlin, den

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlage I Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

In der RxPONDER-Studie wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen. Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

In der ADAPT-Studie ist geplant, etwa 5000 Patientinnen einzuschließen. In einer Substudie mit Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom erhalten diejenigen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden zwischen 2 Chemotherapieregimen randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten weiterhin eine endokrine Therapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score von 12 bis 25 werden in Abhängigkeit des Ansprechens auf die endokrine Induktionstherapie (gemessen anhand des KI-67) weiterhin endokrin behandelt (gutes Ansprechen) oder zwischen den beiden Chemotherapieregimen randomisiert (schlechtes Ansprechen). Die Studie begann im April 2012. Erste Ergebnisse (5-Jahresdaten) sind daher nicht vor 2018 zu erwarten.

In der PlanB-Studie werden unter anderem Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten keine Empfehlung für eine Chemotherapie und werden endokrin behandelt und nachbeobachtet. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.

In der OPTIMA-Studie werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert-kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden. Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.

In der MINDACT-Studie 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.

Anlage II Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien 30.03.2017
---	--

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	1
2	Übersicht der laufenden Studien.....	2
3	Aussagen zu laufenden Studien im Bericht D14-01.....	4
4	Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017).....	9
A1	Literatur	11

1 Hintergrund

Die AG Biomarker des G-BA hat das IQWiG 18.11.2016 gebeten, die laufenden Studien, die bei der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom identifiziert wurden, ausführlicher darzustellen. Anhand vorhandener Literatur, wie z. B. Studienprotokollen sollte dargestellt werden, welche Fragestellung jeweils untersucht wurde, sowie der Zeitraum, innerhalb dessen mit der Publikation relevanter Ergebnisse zu rechnen ist.

Dazu wurden alle entsprechenden Aussagen aus dem Abschlussbericht D14-01 übersichtlich dargestellt und wo notwendig durch einzelne Angaben ergänzt.

Erstellung des Dokumentes: Daniel Fleer, Fülöp Scheibler, IQWiG

2 Übersicht der laufenden Studien

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
ADAPT / Oncotype DX	hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2012	bisher keine Daten zur Fragestellung
	mittel	RCT: CT vs. keine CT (schlechtes Ansprechen auf Induktionstherapie) Prognose: keine CT (gutes Ansprechen auf Induktionstherapie)		
	niedrig	Prognose: keine CT		
ICORG12-01 SWOG S1007 / Oncotype DX	mittel / niedrig*	RCT: CT vs. keine CT*	2012 [1]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
MINDACT / MammaPrint	klinisch/genomisch diskordant	RCT: CT vs. keine CT	2006 [2]*	5-Jahres-Daten (2016)
	klinisch hoch und genomisch niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Daten (2016)
NNBC3-Europe / uPA/PAI-1	hoch*	RCT: CT 1 vs. CT 2*	2002 [3,4]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig*	Prognose: keine CT*		
OPTIMA / Diverse Tests	mittel (klinisch!)	RCT: CT vs. CT/keine CT in Abhängigkeit von Biomarkerergebnis	2012	erste Ergebnisse 2021
PlanB / Oncotype DX	mittel/hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2009 [5]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

9.1.1.1.

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
	niedrig	Prognose: keine CT		3-Jahres-Prognosedaten (2016)
RxPONDER / Oncotype DX	niedrig/mittel	RCT: CT vs. keine CT	2011	erste Ergebnisse 2022
TAILORx / Oncotype DX	mittel	RCT: CT vs. keine CT	2006 [6]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Prognosedaten (2014)
Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer / MammaPrint	klinisch / genomisch konkordant niedrig*	Prognose: keine CT* (alle anderen Patienten: CT)	2009 [7]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

CT: Chemotherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; *Angabe ergänzt, Stand 30.03.2017

<p>Studie MINDACT</p>
<p>Methodik <u>RCT</u>: 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 Verzichtes auf eine Chemotherapie randomisiert. <u>Prognosestudie</u>: 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.</p>
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie</u>: 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.</p>

<p>Studie OPTIMA</p>
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der OPTIMA-Studie [12], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden.</p>
<p>Ergebnisse Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.</p>

Studie PlanB
Methodik <u>RCT:</u> In der PlanB-Studie [5], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. <u>Prognosestudie:</u> Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten eine alleinige Hormontherapie und keine Empfehlung für eine Chemotherapie.
Ergebnisse <u>RCT:</u> keine Daten zur Fragestellung publiziert <u>Prognosestudie:</u> Bei den aus der Studie PlanB berichteten Daten zur Fragestellung handelt es sich um ausschließlich prognostische Auswertungen der nur endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12. Bisher liegt eine Publikation aber nur zu den 3-Jahresdaten vor, die keine Abschätzung über den interessierenden 10-Jahreszeitraum erlauben [13].

Studie RxPONDER
Methodik <u>RCT:</u> In der RxPONDER-Studie [2] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen.
Ergebnisse <u>RCT:</u> Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag [2] ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

Studie TAILORx
Methodik In der TAILORx-Studie [6] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. <u>RCT:</u> Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). <u>Prognosestudie:</u> Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie.
Ergebnisse <u>RCT:</u> Publikation der 5-Jahres-Ergebnisse aus randomisiertem Teil der Studie im Jahr 2017 (Angaben des Herstellers) <u>Prognosestudie:</u> Aus der TAILORx-Studie wurden bisher (im Jahr 2014) ausschließlich Ergebnisse zur endokrin behandelten, nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert [14], also rein prognostische Daten. Diese sind wegen der kurze Nachbeobachtungszeit (5-Jahres-Daten) für diesen Bericht ohne Relevanz. Die 5-Jahres-Rezidivrate der nur endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.

4 Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017)

Studie ICORG12-01 SWOG S1007
Methodik Patientinnen mit 1-3 befallene Lymphknoten und Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs <u>RCT</u> : nur Patientinnen mit Oncotype DX Recurrence Score ≤ 25 , randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Ein genaues Startdatum der Studie findet sich im Registertrag nicht. Die Studie wurde im April 2012 genehmigt. Die geschätzte Dauer der Studie beträgt 19 Jahre.

Studie NNBC3-Europe
Methodik Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, Stratifizierung nach HER2/neu-Status, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>RCT</u> : Patientinnen mit hoher uPA/PAI-Risikoklassifikation randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie <u>Prognose</u> : Patientinnen mit niedriger uPA/PAI-Risikoklassifikation ohne Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Jan 2002, geschätztes Studienende: Feb 2019

Studie Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer
Methodik Patienten und Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>Prognose</u> : PatientInnen mit klinisch und genomisch (MammaPrint) niedriger Risikoklassifikation ohne Chemotherapie (alle anderen mit Chemotherapie)
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Okt. 2009, Studienende: Sep. 2021

A1 Literatur

1. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
2. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
3. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052>.
4. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. BMC Cancer 2011; 11: 140.
5. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425>.
6. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
7. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E>.
8. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
9. Women's Health Study Group. Studien: ADAPT [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1557&CID=4>.
10. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14: 261.
11. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.
12. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.

Abschlussbericht D14-01:

Übersicht zu laufenden Studien

Biomarker bei Mammakarzinom

30.03.2017

13. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2341-2349.

14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Gegenstand der Nutzenbewertung.....	3
2.3	Nutzenbewertung.....	3
2.3.1	Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts (Stand: 27.10.2016)	3
2.3.2	Ergebnis des IQWiG-Addendums (Stand: 05.09.2018).....	6
2.3.3	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens.....	7
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit	10
2.4.1	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....	11
2.4.2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	11
2.5	Qualitätssicherung	12
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	13
4.	Bürokratiekostenermittlung	13
5.	Verfahrensablauf	13
6.	Fazit	15
Anlage I	Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01.....	16

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob deren therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Die Bewertung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V wurde mit Datum vom 5. Juli 2011 bzw. vom 2. Oktober 2013 durch den GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen) beantragt¹.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Medizinischer Hintergrund

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen.

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachweisbare Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird als Chemotherapie, als endokrine Therapie, als Antikörpertherapie oder als Kombination dieser Therapieformen durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren².

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 u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading (Maß der Entdifferenzierung der Tumorzellen) um die Notwendigkeit oder Ratsamkeit einer adjuvanten Therapie zu beurteilen. Insbesondere bei Patientinnen mit primärem hormonrezeptorpositivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten

1 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2629/2013-12-19_135-137c-SN_Antragsannahme-BiomarkerTests-Mamma-Karzinom_Antrag.pdf [Zugriff: 05.04.2017]

2 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.

(entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ³) ist eine Entscheidung allein auf Basis dieser etablierten Faktoren problematisch und es fehlt an einer sicheren Begründung für die Durchführung oder den Verzicht auf eine adjuvante Therapie, die, insbesondere wenn sie eine Chemotherapie einschließt, mit erheblichen Belastungen und Komplikationen verbunden sein kann.

2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung

Um die Sicherheit der Therapieempfehlung zur adjuvanten Therapie 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 resezierten Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als Formalin fixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

Im Antrag des GKV-Spitzenverbandes¹ wurden die folgenden Biomarkerbasierten Test beschrieben: uPa/PAI-1 (Femtelle®), Oncotype DX ®, Endopredict® / Endopredict clin ®, Mammaprint ®, Breast Cancer Index ®, Mammostrat ®, Pam50 Test ® (jetzt Prosigna®), IHC4 Test ®, Rotterdam 76 gene signatur ® Randox BCA ® und Genomic Grade Index (MapQuant DX). Durch das IQWiG wurde mit Datum vom 28.03.2017 mitgeteilt, dass die beiden Tests Mammostrat ® und MapQuant DX ® nach Auskunft der Herstellerfirmen nicht mehr angeboten bzw. hergestellt würden. Inzwischen (Stand: 04.12.2018) werden auch der „Rotterdam 76 gene signature®“ und Randox BCA® auf den Internet-Seiten der Unternehmen, die diese Test ursprünglich entwickelt hatten, nicht mehr angeboten.

2.3 Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests berücksichtigt als eine Grundlage den IQWiG-Abschlussbericht (D14-01, Version 1.0 vom 27.10.2016)⁴ sowie das Addendum (D18-01 Version 1.1 vom 05.09.2018) 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 auch durch Stellungnehmer hingewiesen worden war. Zusätzlich wurde im Stellungnahmeverfahren auf eine weitere möglicherweise relevante Studie bzw. Publikation (Laenkhoem et al. 2018)⁵ hingewiesen.

2.3.1 Ergebnis des IQWiG-Abschlussberichts (Stand: 27.10.2016)

Im IQWiG-Abschlussbericht wurde „die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu

3 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

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

⁵ Noch weitere Studien und Ergebnisse wurden ebenfalls in den Stellungnahmen genannt, bedurften jedoch keiner Bewertung durch das IQWiG

einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie“ (Seite iv) unternommen.

Insgesamt wurden drei RCTs und fünf Prognosestudien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Es wurden durch das IQWiG jedoch nur die Daten von zwei RCTs der Nutzenbewertung zugrunde gelegt, da sowohl in einem RCT („prospektiv-retrospektives“⁶ RCT von Paik 2006⁷) 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 beträgt (S. 12 f.). Die Ergebnisse dieser Studien wurden daher nicht berichtet. Studien zum Vergleich zweier biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien wurden nicht identifiziert.

Die durch das IQWiG der Bewertung zugrunde gelegte Notwendigkeit von 10-Jahresergebnissen ergab sich aus der Erkenntnis, dass es bei dieser Form des Mamma-Karzinoms bei relativ guten Überlebenschancen zu einer relevanten Rate an Spätmetastasierung kommen kann. Um eine sichere Aussage treffen zu können, dass die Patientinnen von der Biomarker-unterstützten Wahl der Therapieentscheidung profitieren, wurde daher eine 10-jährige Nachbeobachtungszeit für erforderlich gehalten. Dies ist nachvollziehbar, auch vor dem Hintergrund vorliegender überzeugender Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie auf die ggf. verzichtet werden soll, über unterschiedliche Rezidivrisikogruppen hinweg, die auf 10-jährigen und längeren Beobachtungszeiträumen basiert². Ein hinreichend hoher Anteil an auswertbaren Ergebnissen von Patientinnen in retrospektiven Analysen, wie in den vorliegenden Prognosestudien, aber ebenso in sogenannten „prospektiv-retrospektiven“ Analysen auf der Grundlage von Tumorproben aus RCTs, die bereits zur adjuvanten Chemotherapie durchgeführt wurden, ist ebenfalls eine wichtige Voraussetzung für die Bewertung⁸. In der prospektiv-retrospektiven randomisierten kontrollierten Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Art des Chemotherapieregimes untersucht, also die Frage ob mit Hilfe des Biomarker-Ergebnisses eine Auswahl eines von zwei Chemotherapieregimen möglich ist, im Hinblick auf den Nutzen für die Patientinnen⁹. Die Interaktion des hierzu dichotomisierten EndoPredict-Ergebnisses (EP score < 5 vs. ≥ 5) mit der Art des Chemotherapieregimes (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit und ohne Paclitaxel) war bei den Endpunkten fernrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht statistisch signifikant. Aus diesen Ergebnissen ließ sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer EndoPredict-basierten Entscheidung zur Auswahl einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ableiten (S. 15 f.; Detaillergebnisse zum Gesamtüberleben und zum fernrezidivfreien Überleben auf den S. 79 bzw. 84).

In der prospektiv-randomisierten Studie MINDACT wurde untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen der klinisch-pathologischen Bewertung („C“-clinical, Einbezug von Informationen zu Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und -größe sowie Zahl der befallenen Lymphknoten) und der Bewertung mit dem Biomarker MammaPrint („G“- genomic) auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. ob Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Stimmt die Ergebnisse der klinisch-pathologischen und der Biomarker-Bewertung überein, erhielten die Patientinnen entsprechend der Empfehlungen entweder eine Chemotherapie oder nicht.

⁶ Diese Art der Studie nutzt die im Rahmen eines (prospektiven) RCT gesammelten Tumorproben zu einer nachträglichen (retrospektiven) Auswertung, die somit unter Wahrung der Randomisierung prüfen kann, ob eine Interaktion zwischen Studienarm und Marker-Ergebnissen vorliegt.

⁷ Die Literaturreferenzen zu dieser und zu in diesem Abschnitt weiteren genannten Studien bzw. Publikationen sind dem IQWiG-Abschlussbericht zu entnehmen

⁸ Sowohl die Notwendigkeit von 10-Jahres-Ergebnissen, als auch die Notwendigkeit hinreichend vollständig auswertbarer Tumorproben waren auch Gegenstand der Anhörung zum Vorbericht des IQWiG (vgl. IQWiG-Abschlussbericht Abschnitt A 4.4 S. 96 ff.)

⁹ Die Nutzung eines Biomarkers zum Vergleich zweier Chemotherapieregime kann als Erweiterung der formulierten Fragestellung des IQWiG-Berichtes, der primär die Frage der Chemotherapie oder des Verzichts auf Chemotherapie betrifft, verstanden werden.

Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen C-low/G-high (biomarkerbasierte Empfehlung zur Chemotherapie, keine Empfehlung aufgrund der klinisch-pathologischen Bewertung) oder C-high/G-low (biomarkerbasierte Empfehlung, keine Chemotherapie durchzuführen bei sich aufgrund klinisch-pathologischer Befunde ergebender Empfehlung einer Chemotherapie) wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeordnet. Untersucht wurden das fernrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Bisher liegen Ergebnisse nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren vor. Der Vergleich der Ergebnisse der Patientinnen jeweils mit oder ohne Chemotherapie in der C-low/G-high-Gruppe zeigen keinen Hinweis auf einen erheblichen Unterschied in Bezug auf die Zielgrößen. In der C-high/G-low-Gruppe, zeigen sich numerisch ungünstigere Ergebnisse in Bezug auf alle Zielgrößen, für Patientinnen bei denen aufgrund des Biomarker-Ergebnisses auf die Chemotherapie verzichtet wurde (s. jeweils S. 80, 82, 84).

Im IQWiG-Abschlussbericht erfolgte auch ein Vergleich zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten (S. 86 f.). Es wurde zusammenfassend geschlussfolgert, dass übereinstimmend die vorliegende Evidenz zum Thema als unzureichend betrachtet wird (S. 86). Zudem erfolgte eine Auseinandersetzung mit publizierten Leitlinien-Empfehlungen (S. 87).

Es wurden eine Reihe laufender Studien identifiziert (u.a. TAILORx, RxPONDER, ADAPT, PlanB, MINDACT) von denen Beiträge zur Nutzenbewertung zukünftig erwartet werden (S. 53 f., sowie Anlage I).

In Bezug auf die TAILORx- sowie die PlanB-Studie werden Ergebnispublikationen zeitnah erwartet. Bereits vorgenommene Veröffentlichungen zu diesen Studien konnten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Abschlussberichtes durch das IQWiG aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit noch nicht als relevant betrachtet werden (S. 18 f.).

In Bezug auf die TAILORx-Studie bestand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichtes die Erwartung, dass (sofern durch die 10-Jahres-Ergebnissen bestätigt) diese die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests ("21-Genexpressionstest", entsprechend der Beschreibung in Paik et al. 2004¹⁵) zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllen könnte (S. 96).

In der TAILORx-Studie wurde in der Gruppe der Patientinnen die mit Hilfe des eingesetzten Biomarkers) einem sehr geringen erwarteten Rezidivrisiko zugeordnet worden waren (*Recurrence-Score* < 11) ein fern- und loko-regionales rezidivfreies Überleben von 98,7% (95%-Konfidenzintervall 97,9%-99,2%) nach 5 Jahren beobachtet. Wenn das Auftreten von Rezidiven auch bei 10-jähriger Nachbeobachtung weiterhin sehr begrenzt bliebe, so wurde angenommen, könne dies einen Nutzen für die betroffenen Patientinnen bedeuten, insofern ein sehr geringes Rezidivrisiko¹⁰ eine Chemotherapie entbehrlich mache, insbesondere, wenn man die unerwünschten Wirkungen dieser Therapie berücksichtige.

In Bezug auf die PlanB-Studie wird darauf verwiesen, dass hier keine über eine 5-jährige Nachbeobachtung hinausgehenden Ergebnisse erwartet werden können (S. 96).

Es wird auch auf die Einschätzung verwiesen, dass die vorliegenden 5-Jahres-Ergebnisse der MINDACT-Studie zumindest nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuten (S. iv, S. 19), aufgrund bereits nach 5 Jahren ungünstiger Ergebnisse. Zudem wäre eine Erfassung der unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie von großer Bedeutung, um in der Gegenüberstellung zum möglichen gehäuften Auftreten von Rezidiven hier besser abwägend bewerten zu können (S. 91).

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

¹⁰ Vgl. auch die Ausführung hierzu in Abschnitt A 4.3.3 des IQWiG-Abschlussberichts, S. 96

beim primären Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des IQWiG-Abschlussberichts kein Anhaltspunkt vorliegt (S. iv, S. 20, S. 1).

2.3.2 Ergebnis des IQWiG-Addendums (Stand: 05.09.2018)

Gegenstand des Addendums war die Bewertung der Publikation der TAILORx-Studie vom 04. Juni 2018 (Sparano et al. 2018) sowie die publizierten Ergebnisse von Laenkholm et al. vom 25. Januar 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 Onctype®-Tests ermittelten *Recurrence Scores* (RS), der das in Paik et al. 2004¹⁵ beschriebene Genexpressionsanalyseverfahren umsetzt, unterschieden:

- Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 erhielten lediglich eine endokrine Therapie,
- Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25 wurden randomisiert und erhielten entweder lediglich ebenfalls eine 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 lediglich 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 im Vergleich zur Ergebnispublikation von 2015 vor.

Generell folgt das IQWiG bei der Bewertung der bereits bei der Erstellung des Abschlussberichts angewandten Methodik (s. Abschnitt 4, S. 4). In Bezug auf die Bewertung der Ergebnisse der TAILORx-Studie werden diese Kriterien nochmals präzisiert (s. Abschnitt 5.2., S. 12f).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird insgesamt als hoch bewertet. Wesentlich dafür ist 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 wird in einer primären ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen (s. Abschnitt 5.1.1.3, S. 10).

Im Ergebnis hält das IQWiG fest, dass ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Tests gegeben ist. Dies resultiert primär aus der Analyse der Ergebnisse der Gruppe der über 50-Jährigen- bzw. postmenopausalen Patientinnen mit einem RS zwischen 11 und 25. Zwar ist für die Gesamtgruppe der Patientinnen in diesem RS-Bereich nicht auszuschließen, dass die Risikodifferenz von 1 Prozentpunkte mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-1,36; 3,36] die Grenze von 3%-Punkten überschreitet (S. 17).

Die qualitativ unterschiedlichen Ergebnisse in der Gruppe der über bzw. unter 50-jährigen bzw. prä- oder postmenopausalen Patientinnen lassen aber den Schluss zu, dass jedenfalls bei über 50-jährigen- und postmenopausalen Patientinnen kein relevanter Unterschied im Ergebnis resultiert, wenn auf eine zusätzliche Chemotherapie verzichtet wird

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 (S. 24). Die Ergebnisse beziehen sich auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall und solche Patientinnen, bei denen auf Basis klinischer Faktoren keine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann (S. 25).

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 Risiko 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 – allerdings nur bei einem besonders niedrigen RS (S. 21 f.), 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 Endpunkte hat zu keinen anderen Ergebnissen geführt.

Es wird zudem angemerkt, dass sich die Ergebnisse insgesamt nicht erkennbar von der klinischen Risikoeinteilung der Patientinnen (unabhängig vom RS, basierend wesentlich auf Tumorgröße und Grading) unterscheiden und dies den Schluss nahelege, dass zumindest die in dieser Studie eingesetzte klinische Risikoeinteilung keine Information für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie liefere (S. 19).

Betreffend der Publikation von **Laenkholm et al.** kommt das IQWiG zu der Bewertung, dass deren Daten nicht berücksichtigt werden konnten, da in dieser Studie die relevante Zielgröße zum krankheitsfreien Überleben nicht berichtet wurde und aus den publizierten Daten auch nicht ermittelt werden kann (Abschnitt 8.3 S. 26 ff.). Selbst die Berücksichtigung der Daten hätte nicht zu einer positiven Nutzensaussage in Bezug auf den zugrundeliegenden Biomarkertest geführt, auch in Bezug auf das Fernrezidivrisiko keine Teilgruppe mit hinreichend geringem Risiko identifiziert werden konnte und an dem diesbezüglichen Grenzwert entsprechend der Methodik der ursprünglichen Nutzenbewertung festgehalten wurde (S. 27 f.).

2.3.3 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens

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, aufgrund der zum Zeitpunkt des Vorliegens des Abschlussberichts verfügbaren Daten noch nicht abschließend beantwortet werden konnte (vgl. Abschnitt 2.3.1).

Zugleich wurde geprüft, ob laufende Studien erwarten liessen, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse vorliegen, die eine abschließende Nutzenbewertung der biomarkerbasierten Tests dann voraussichtlich erlauben werden. Dies konnte für die TAILORx-Studie bejaht werden. Ergänzend wurden eine Reihe weitere Studien mit möglicher Relevanz für die Nutzenbewertung benannt (s. Anlage I).

Vor dem Hintergrund der genannten überzeugenden Ergebnisse zum Nutzen der adjuvanten Chemotherapie² (siehe Abschnitt 2.1) wurde eine methodisch ebenfalls sehr sichere

Erkenntnis zum Nutzen der Biomarker als erforderlich angesehen, wenn auf dieser Basis keine Chemotherapie durchgeführt werden sollte – als auch Ergebnisse auf dieser Grundlage, die allenfalls eine geringe Abweichung im Sinne einer Nicht-Unterlegenheit von den Ergebnissen zulässt, die bei Durchführung der Chemotherapie zu erwarten sind.

Vor diesem Hintergrund sollten die Beratung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse ausgesetzt werden. Entsprechende Unterlagen wurden im gesetzlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegt. Eine Unterscheidung in Bezug auf einzelne Test oder Vorgehensweisen unter Verwendung von Tests wurde nicht vorgenommen, da für keine Vorgehensweise im Rahmen der Methode von einem vorliegenden Nutzenbeleg ausgegangen werden konnte.

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 bewertet. Im Ergebnis wurde ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des untersuchten Testverfahrens in der Gruppe der eingeschlossenen Patientinnen festgestellt. Die Grundlage für eine sicherere Bewertung, die einen Hinweis oder Beleg des Nutzens im Spiegel der vom IQWiG hierzu benannten Kriterien (höhere Ergebnissicherheit, Vorliegen von mehr als einer Studie) ermöglicht hätte, wurde jedoch nachvollziehbar nicht gesehen. Es wurden eine Reihe von insbesondere methodischen und die Studiendurchführung betreffenden Einschränkungen dargestellt (s. o. Abschnitt 2.3.2).

Über diese Aspekte hinaus sind für den G-BA weitere Gesichtspunkte relevant. Zunächst sei deutlich gemacht, dass die in der Studie nicht differenzierten Ergebnisse von klinisch als mit höherem oder geringerem Rezidivrisiko klassifizierten Patientinnen nicht die Schlussfolgerung bedingen, dass die klinische Risikoabschätzung keine Bedeutung besitzt. Die Ergebnisse zeigen zunächst nur, dass die klinische Risikoeinstufung im Rahmen der in der Studie hierzu vorliegenden ergänzenden Auswertung den Ergebnissen der Risikoeinstufung durch den Test nicht widerspricht.

Die Berücksichtigung weiterer Aspekte der Ergebnisse der TAILORx-Studie ist im Hinblick auf die Übertragbarkeit und Anwendbarkeit in der Versorgung bedeutend. So empfiehlt die aktuelle deutsche S3 Leitlinie zum Mammakarzinom vorwiegend eine adjuvante Chemotherapie die ein Anthrazyklin und ein Taxan enthält (Version 4.0, Dezember 2017, Empfehlung 4.57, S. 173 f.). Eine solche Therapie haben jedoch nur 7% der Patientinnen im zur zusätzlichen Chemotherapie randomisierten Studienarm erhalten (Tabelle S2 im Appendix von Sparano et al. 2018; 56% hatten ein Taxan-haltiges Chemotherapieregime erhalten, 29% ein Anthrazyklinhaltiges Regime). Bemerkenswert ist zudem, dass die Mehrzahl der in der TAILORx-Studie eingeschlossenen Patientinnen nach der dort verwendeten klinischen Risikoeinstufung, vornehmlich basierend auf Tumorgröße und Grading und entsprechend der in der MINDACT-Studie verwendeten Einstufung ein niedriges klinisches Risiko aufweist (78% in der RS-Gruppe bis 10, 72%-73% in der RS-Gruppe von 11 bis 25, noch 43% in der RS-Gruppe 26 und größer, Tabelle S1, Supplement von Sparano et al. 2018). Konsistent mit diesem Befund ist der, gegenüber den die Chemotherapie begründenden Studien (vgl. insbesondere EBCTCG 2012), in der TAILORx-Studie geringe relative Effekt der Chemotherapie, der allerdings auch nur in der Gruppe RS 11-25 beobachtet werden kann – wobei diese Gruppe allerdings fast 70% der Studienteilnehmerinnen umfasste.

Aufgrund des Designs der TAILORx-Studie ist es weiter z. B. nicht möglich zu bewerten ob in der Gruppe mit einem RS von 26 oder mehr eine Chemotherapie tatsächlich in nennenswerten Ausmaß Rezidive insbesondere in der Gruppe der 43% der Patientinnen, die ein geringes klinisches Risiko aufweisen, verhindert. Im Unterschied zu einem Vorgehen bei dem z. B. nur bei nach klinischer und auf dem Biomarker-Test basierender Vorgehensweise differierender Einstufung randomisiert und nur solche Fallkonstellationen primär untersucht würden (z. B. wie in der MINDACT-Studie) ist auf der Grundlage der TAILORx-Ergebnisse keine direkte Bewertung der Leistung des Tests zusätzlich zur klinischen Risikoeinstufung möglich.

Die in der Studie beobachteten Gesamtüberlebensraten von nahezu 94% nach 9 Jahren in allen außer der Hochrisikogruppe (RS größer oder gleich 26, mit einem Anteil an der Gesamtgruppe von nur rund 14%) mit rund 89% Gesamtüberlebensrate sind hoch verglichen mit den Raten, die in den Studien beobachtet wurden, die die Evidenzbasis für die Anwendung der Chemotherapie bilden¹¹. Dennoch legt eine Betrachtung der nicht sehr stark differierenden Ereignisraten in den einzelnen Studiengruppen in Verbindung mit der relativen Größe dieser Gruppen nahe, dass möglicherweise die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der Patientinnen in der Versorgung ansteigen könnte, wenn der Biomarkertest unkritisch eingesetzt würde. Zwar würden auch in ganz erheblichem Maße unerwünschte Ereignisse aufgrund der reduzierten Chemotherapiehäufigkeit vermieden. Insgesamt könnte aber die Zahl der Todesfälle aufgrund von Brustkrebsrezidiven ansteigen, da auch die Ergebnisse der TAILORx-Studie (insbesondere die Differenzen zwischen der ITT- und der „as treated“-Population legen diese nahe) eher die Vermutung begründen, dass beim Verzicht auf Chemotherapie eine, wenn auch relativ geringe, höhere Mortalität in Kauf genommen würde. Aufgrund der relativen Gruppengröße, bei einer deutlich kleineren Gruppe mit hohem Risiko, der noch eine Chemotherapie empfohlen würde, wäre ein „Präventions-Paradox“-Phänomen nicht auszuschließen (Rose 1981¹²), da die Mehrzahl der tatsächlichen auftretenden Rezidive und auch der Todesfälle aufgrund von Rezidiven der Erkrankung vielleicht nicht bei Patientinnen mit besonders hohen sondern bei Patientinnen mit geringeren Risiken aufträten, bei denen eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen worden wäre.

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. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse und angesichts der notwendigen Dauer und des notwendigen Aufwandes, der anhand der vorliegenden und noch laufenden Studien ja deutlich erkennbar ist, erscheint die Zuerkennung eines Nutzens auch in diesem Sinne gerechtfertigt, da kurzfristig keine besseren Erkenntnisse erwartet werden können. Welche Fallkonstellationen klinischer Risikofaktoren klinische Zweifelsfälle genauer umfassen, kann gegenwärtig nicht mit Sicherheit gesagt werden, da nicht von einem definitiven Vorgehen ausgegangen werden kann.

In der aktuellen Literatur werden Ergebnisse berichtet, wonach es möglich sein könnte, die mit Hilfe der 21-Gensignatur erzielten Resultate auf der Grundlage klinischer Kriterien nachzubilden¹³. Ob dies jedoch hinreichend zuverlässig gelingt, bleibt unklar¹⁴. 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. Zudem wird hierdurch auch die Notwendigkeit eines Patientinnenmerkblattes unterstrichen, die wesentlicher Gegenstand des Beschlusses im Rahmen der Bestimmung zur Qualitätssicherung ist.

Während eine Unterscheidung in Bezug auf einzelne Tests oder Vorgehensweisen unter Verwendung von einzelnen Tests bisher auf der Grundlage des mit dem IQWiG-Abschlussbericht vorliegenden Erkenntnisstandes nicht vorgenommen wurde, da für keine

¹¹ In diesen Studien wurden (für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, N0) Brustkrebsmortalitätsraten von 15,5% nach Chemotherapie und Raten von 18,0% ohne Chemotherapie nach 10 Jahren beobachtet (Analyse P4, Appendix zu EBTCG 2012, Anthrazyklin-basierte vs. Keine Chemotherapie) sowie Raten von 11,2% bzw. 17,2% nach Anthrazyklin- oder CMF-basierter Chemotherapie (Analyse P6, Appendix zu EBTCG 2012)

¹² Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. BMJ: 282; 6. Juni 1981, S. 1847-1851

¹³ z. B. Orlucic A et al. Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted with a novel nomogram using clinicopathologic data. Breast Cancer Res Treat (2017) 163:51-61.

¹⁴ z. B. Alvarado MD et al. A Prospective Comparison of the 21-Gene Recurrence Score and the PAM50-Based Prosigna in Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. Adv Ther (2015) 32:1237-1247

Vorgehensweise im Rahmen der Methode von einem vorliegenden Nutzenbeleg ausgegangen werden konnte, ist es nunmehr erforderlich eine Präzisierung der Bewertung vorzunehmen. Die vorliegenden Ergebnisse, die eine Anerkennung des Nutzens ermöglichen, beziehen sich ausschließlich auf die Testverfahren, die unter dem Namen *Oncotype Dx Breast Recurrence Score* entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen ohne befallene Lymphknoten. Eine 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 nicht möglich.

Auch die genannte aktuelle deutsche S3-Leitlinie verweist darauf, dass die OPTIMA-Prelim Machbarkeitsstudie gezeigt habe, dass für die individuelle Patientin unterschiedliche Tests unterschiedliche Risikoeinteilungen und damit divergente Empfehlungen für oder gegen eine Chemotherapie ergeben können.

Der G-BA wird in der Folge die Ergebnisse noch laufender Studien (s. z. B. Anlage I) ggf. berücksichtigen, um zu bewerten ob weitere betreffend weitere biomarkerbasierter Testverfahren zur Bestimmung des Rezidivrisikos ein Nutzen erkannt werden oder der Anwendungsbereich beschränkt oder erweitert werden muss. Auf eine ins Einzelne gehende Bewertung laufender Studien in Bezug auf deren Eignung zu diesen Zwecken kann gegenwärtig verzichtet werden. Liegen deren Ergebnisse vor, finden diese selbstverständlich mindestens im Rahmen der Verpflichtung begründeten Hinweisen nachzugehen, dass die Entscheidungen des G-BA nicht mehr mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse übereinstimmen (1. Kap. § 7 Absatz 4, VerfO) Berücksichtigung.

Insofern der "21-Genexpressionstest" im beschriebenen Sinne in klinisch unklaren Fällen zukünftig zum Einsatz kommen kann, wird – beim Vorliegen von zur Nutzenbewertung relevanten neuen Erkenntnissen – in weiteren Beratungen ggf. zu klären sein, ob mit Hilfe anderer Verfahren zur Bestimmung des Rezidivrisikos vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

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. Der Beschlussentwurf spezifiziert die Methode daher entsprechend des in der Publikation Paik et al. (2004)¹⁵ 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 zwischen 11 und 25, erhöhtes Risiko bei einem Score größer 25) als die Therapieentscheidung maßgeblich leitende Klassifikation zu verwenden.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

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 Frau¹⁶. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von

¹⁵ 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

¹⁶ Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft

acht Frauen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Unter Berücksichtigung etablierter klinisch-pathologischer Kriterien können für viele Patientinnen Empfehlungen für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ausgesprochen werden. Bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen 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 einen medizinischen Bedarf 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 würde¹⁷. 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 Subgruppe gegenüber.

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, sollte die adjuvante Chemotherapie vermieden werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die medizinische Notwendigkeit gegeben ist, wenn mit Hilfe vorliegender Ergebnisse zu klinisch-pathologischen Kriterien (insbesondere der Tumorgöße 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.

2.4.1 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.

2.4.2 Sektorspezifische Bewertung der 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. Eine hinreichend sichere Beurteilung ist gegenwärtig nicht möglich. 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.

der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017
17 vgl. IQWiG D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom

2.5 Qualitätssicherung

Zur Entscheidungsfindung über die adjuvante Chemotherapie unter Einbeziehung der Frage, ob ein biomarkerbasierter Test ratsam erscheint, ist spezifische fachärztliche Expertise 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. 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.

3. Würdigung der Stellungnahmen

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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 Abs. 1 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 Abs. 1 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 SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
19.12.2013	G-BA	Aufnahme der Beratungen gemäß 1. Kap. § 5 Abs. 1 VerfO Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Absatz 1 SGB V
17.04.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG zur Durchführung einer Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom
27.03.2014	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom gemäß § 135 Abs. 1 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 Abs. 1 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	Auftragsgemäße Abnahme 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) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der Richtlinie XY
12.07.2018	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
12.07.2018	UA MB	<i>Anhörung – 1. Stellungnahmeverfahren (Aussetzung)</i>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
05.07.2018	G-BA	<ul style="list-style-type: none"> • 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
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der MVV_RL
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ	XY	<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Absatz 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Zusammenfassend ist der Nutzen der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom sofern diese auf der im Beschluss beschriebenen Spezifikation beruhen, hinreichend belegt, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sind in diesem Rahmen gegeben. Gemäß § 135 Absatz 1 SGB V wird die Behandlungsmethode der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante, systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom in der angegebenen Spezifikation in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlage I Übersicht lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01

Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom	Übersicht zu laufenden Studien 30.03.2017
---	--

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	1
2	Übersicht der laufenden Studien	2
3	Aussagen zu laufenden Studien im Bericht D14-01	4
4	Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017)	9
A1	Literatur	11

1 Hintergrund

Die AG Biomarker des G-BA hat das IQWiG 18.11.2016 gebeten, die laufenden Studien, die bei der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom identifiziert wurden, ausführlicher darzustellen. Anhand vorhandener Literatur, wie z. B. Studienprotokollen sollte dargestellt werden, welche Fragestellung jeweils untersucht wurde, sowie der Zeitraum, innerhalb dessen mit der Publikation relevanter Ergebnisse zu rechnen ist.

Dazu wurden alle entsprechenden Aussagen aus dem Abschlussbericht D14-01 übersichtlich dargestellt und wo notwendig durch einzelne Angaben ergänzt.

Erstellung des Dokumentes: Daniel Fleer, Fülöp Scheibler, IQWiG

2 Übersicht der laufenden Studien

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
ADAPT / Oncotype DX	hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2012	bisher keine Daten zur Fragestellung
	mittel	RCT: CT vs. keine CT (schlechtes Ansprechen auf Induktionstherapie) Prognose: keine CT (gutes Ansprechen auf Induktionstherapie)		
	niedrig	Prognose: keine CT		
ICORG12-01 SWOG S1007 / Oncotype DX	mittel / niedrig*	RCT: CT vs. keine CT*	2012 [1]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
MINDACT / MammaPrint	klinisch/genomisch diskordant	RCT: CT vs. keine CT	2006 [2]*	5-Jahres-Daten (2016)
	klinisch hoch und genomisch niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Daten (2016)
NNBC3-Europe / uPA/PAI-1	hoch*	RCT: CT 1 vs. CT 2*	2002 [3,4]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig*	Prognose: keine CT*		
OPTIMA / Diverse Tests	mittel (klinisch!)	RCT: CT vs. CT/keine CT in Abhängigkeit von Biomarkerergebnis	2012	erste Ergebnisse 2021
PlanB / Oncotype DX	mittel/hoch	RCT: CT 1 vs. CT 2	2009 [5]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

6.1.1.1.

Studie / Biomarker	Genomisches Risiko der Patientinnen	Studiendesign	Studienbeginn	Publizierte Ergebnisse
	niedrig	Prognose: keine CT		3-Jahres-Prognosedaten (2016)
RxPONDER / Oncotype DX	niedrig/mittel	RCT: CT vs. keine CT	2011	erste Ergebnisse 2022
TAILORx / Oncotype DX	mittel	RCT: CT vs. keine CT	2006 [6]*	bisher keine Daten zur Fragestellung
	niedrig	Prognose: keine CT		5-Jahres-Prognosedaten (2014)
Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer / MammaPrint	klinisch / genomisch konkordant niedrig*	Prognose: keine CT* (alle anderen Patienten: CT)	2009 [7]*	bisher keine Daten zur Fragestellung

CT: Chemotherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; *Angabe ergänzt, Stand 30.03.2017

<p>Studie MINDACT</p>
<p>Methodik <u>RCT</u>: 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 Verzichtes auf eine Chemotherapie randomisiert. <u>Prognosestudie</u>: 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.</p>
<p>Ergebnisse <u>RCT</u>: 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie</u>: 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.</p>

<p>Studie OPTIMA</p>
<p>Methodik <u>RCT</u>: In der OPTIMA-Studie [12], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden.</p>
<p>Ergebnisse Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.</p>

Studie PlanB
Methodik <u>RCT:</u> In der PlanB-Studie [5], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. <u>Prognosestudie:</u> Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten eine alleinige Hormontherapie und keine Empfehlung für eine Chemotherapie.
Ergebnisse <u>RCT:</u> keine Daten zur Fragestellung publiziert <u>Prognosestudie:</u> Bei den aus der Studie PlanB berichteten Daten zur Fragestellung handelt es sich um ausschließlich prognostische Auswertungen der nur endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12. Bisher liegt eine Publikation aber nur zu den 3-Jahresdaten vor, die keine Abschätzung über den interessierenden 10-Jahreszeitraum erlauben [13].

Studie RxPONDER
Methodik <u>RCT:</u> In der RxPONDER-Studie [2] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen.
Ergebnisse <u>RCT:</u> Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag [2] ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

Studie TAILORx
Methodik In der TAILORx-Studie [6] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. <u>RCT:</u> Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). <u>Prognosestudie:</u> Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie.
Ergebnisse <u>RCT:</u> Publikation der 5-Jahres-Ergebnisse aus randomisiertem Teil der Studie im Jahr 2017 (Angaben des Herstellers) <u>Prognosestudie:</u> Aus der TAILORx-Studie wurden bisher (im Jahr 2014) ausschließlich Ergebnisse zur endokrin behandelten, nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert [14], also rein prognostische Daten. Diese sind wegen der kurze Nachbeobachtungszeit (5-Jahres-Daten) für diesen Bericht ohne Relevanz. Die 5-Jahres-Rezidivrate der nur endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.

4 Angaben zu laufenden Studien, die im Bericht D14-01 nicht näher beschrieben wurden (Ergänzung Stand 30.03.2017)

Studie ICORG12-01 SWOG S1007
Methodik Patientinnen mit 1-3 befallene Lymphknoten und Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs <u>RCT</u> : nur Patientinnen mit Oncotype DX Recurrence Score ≤ 25 , randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Ein genaues Startdatum der Studie findet sich im Registercintrag nicht. Die Studie wurde im April 2012 genehmigt. Die geschätzte Dauer der Studie beträgt 19 Jahre.

Studie NNBC3-Europe
Methodik Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, Stratifizierung nach HER2/neu-Status, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>RCT</u> : Patientinnen mit hoher uPA/PAI-Risikoklassifikation randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie <u>Prognose</u> : Patientinnen mit niedriger uPA/PAI-Risikoklassifikation ohne Chemotherapie
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Jan 2002, geschätztes Studienende: Feb 2019

Studie Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer
Methodik Patienten und Patientinnen mit Brustkrebs ohne befallene Lymphknoten, endokrine Therapie für Hormonrezeptor-positiv <u>Prognose</u> : PatientINNen mit klinisch und genomisch (MammaPrint) niedriger Risikoklassifikation ohne Chemotherapie (alle anderen mit Chemotherapie)
Ergebnisse Bisher wurden keine Daten zur Fragestellung veröffentlicht. Startdatum der Studie: Okt. 2009, Studienende: Sep. 2021

A1 Literatur

1. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
2. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
3. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052>.
4. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. BMC Cancer 2011; 11: 140.
5. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425>.
6. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
7. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E>.
8. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
9. Women's Health Study Group. Studien: ADAPT [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: <http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1557&CID=4>.
10. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14: 261.
11. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.
12. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.

Abschlussbericht D14-01:

Übersicht zu laufenden Studien

Biomarker bei Mammakarzinom

30.03.2017

13. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2341-2349.

14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veröffentlichung eines Patientinnenmerkblattes zu biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, ein Patientinnenmerkblatt zur Anwendung von biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs gemäß **Anlage** zu veröffentlichen.

Der Beschluss wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Patientinnenmerkblatt

Zusätzlicher Test beim frühen Brustkrebs

Weshalb erhalte ich dieses Merkblatt?

Sie erhalten dieses Merkblatt, da Sie vor der Frage stehen, ob sie als zusätzliche Untersuchung einen Test machen wollen, um Informationen über das Rückfallrisiko ihrer Brustkrebs-erkrankung zu erhalten. Ergebnisse des Tests werden in bestimmten Fällen herangezogen, um mehr Informationen darüber zu erhalten, ob eine Chemotherapie zur Vermeidung von Rückfällen (Rezidiven) empfehlenswert ist. Das Testverfahren ("Biomarker") bestimmt das Rückfallrisiko aus der genetischen Analyse von Tumorzellen beim hormonrezeptor-positiven und Her2/neu-negativen frühen Brustkrebs.

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. Dann sind die Heilungschancen meist deutlich geringer. Um Rückfälle zu vermeiden kann eine zusätzliche Chemotherapie nach der Operation hilfreich sein. Die Chemotherapie ist aber mit Belastungen und Risiken verbunden und es können auch nicht alle Rückfälle vermieden werden. Deshalb wird versucht, das Rückfallrisiko möglichst genau zu bestimmen. Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto geringer ist die Chance, dass die Vorteile einer Chemotherapie überwiegen.

Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?

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 Tumorzellver-änderung), Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor (Her2/neu-Ausprä-gung), Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Alter im Zusammenhang mit letzter Regelblutung.

Was macht die Entscheidung manchmal so schwierig?

Ob Ihnen eine Chemotherapie auf der Grundlage Ihres Rückfallrisikos empfohlen wird oder nicht hängt von vielen Faktoren ab, z. B. von Ihrem Alter oder der Tumorgroße. In einigen Fällen ist das Ergebnis dabei so deutlich, dass Ihnen Ihre Ärztin oder Ihr Arzt eine klare Emp-fehlung geben wird. 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. Dann kann eine Bestimmung des Rückfallrisikos mit einem Biomarker-basierten Test vielleicht zu einer klaren Empfehlung führen. Welches Rückfallrisiko Ihnen so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichten ist individuell. Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich und ihre persönliche Situation bewerten.

Wann ist die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests sinnvoll?

Die Anwendung des biomarkerbasierten Testverfahrens ist dann sinnvoll, wenn eine Empfeh-lung zur Chemotherapie in Bezug auf andere Faktoren nicht eindeutig ist und Ihre Ärztin oder Ihr Arzt unsicher sind, ob eine Chemotherapie für Sie empfehlenswert ist und auch Sie selbst noch unentschieden sind.

GKV-SV	PatV
	Der <i>Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test</i> wird in der vertragsärztlichen Versorgung von Ihrer gesetzlichen Krankenkasse übernommen.



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu
Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante
systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	
23.01.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Eine Aufklärung unter Einbeziehung des durch den Gemeinsamen Bundesausschuss veröffentlichten Patientenmerkblattes wird - wie von GKV-SV/PatV vorgeschlagen – empfohlen.</p> <p>Die Annahme von KBV und DKG, eine Genexpressionsanalyse an Tumormaterial sei eine anerkannte Methode, ist aus Sicht von Patientinnen eher nicht realistisch.</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, 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>
<p>Sprachliche Überarbeitung der Patientinnen-Information</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 Vereinfachung die Nennung beider Geschlechter durch einen entsprechenden Disclaimer ersetzt werden.</p>

¹ HER2: Si P et al.: Association between HER2 germline mutation A270S and prognosis in patients with primary breast cancer. Cancer Biomark. 2018;23(2):165-171. doi: 10.3233/CBM-170466.

² Syamala VS et al: Influence of germline polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and GSP1 in familial versus sporadic breast cancer susceptibility and survival. Fam Cancer. 2008;7(3):213-20. Epub 2007. Dec 14.
Felix R et al: GSTM1 and GSTT1 polymorphisms as modifiers of age at diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) in a homogeneous cohort of individuals carrying a single predisposing mutation. Mutat Res. 2006 Dec 1;602(1-2):175-81.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik - organisation@gfhev.de		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	"Wir nehmen teil" Deutsche Gesellschaft für Humangenetik - organisation@gfhev.de



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu
Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante
systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V.	
15.01.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir bestätigen, dass es von klinischer Seite als notwendig erachtet wird, dass Prädiktionstests als Kassenleistung zur Verfügung stehen, weil viele Patientinnen aktuell übertherapiert werden.	
Momentan ist Oncotype DX zu favorisieren.	a) zur Zeit wissenschaftlich mit der größten Datenbasis begründet (TAILORx-Studie) b) greift auf formalinfixiertes paraffineingebettetes (FFPE)-Gewebe zurück (logistisch am besten geeignet)
Die "Methode" des Oncotype DX-Tests könnte zu einer Monopolstellung der Firma Molecular Health führen, falls keine alternativen Biomarkertests als Kassenleistung zur Verfügung stehen.	Die Ergebnisse eines Genexpressionstests sind nur innerhalb ein- und derselben "Gesamtmethode" vergleichbar. Falls sich die "Gesamtmethode" von Testanbieter zu Testanbieter unterscheidet, dann erhält man testanbieterspezifische Batch-Effekte. Zur "Gesamtmethode" zählen nicht nur die spezifizierten Gene und Auswertungsformeln. Massgebliche Parameter sind weiterhin: 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.
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.
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 Genexpressionswerte der MammaPrint-Genprofile zwischen Frischgewebe und formalinfixiertem Gewebe müsste erst wissenschaftlich überprüft werden.
Es muss sichergestellt werden, dass Oncotype DX dem EU Datenschutz unterliegt.	Die Proben werden in die USA geschickt.

Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V.

15.01.2019

Patientenmerkblatt: Hinweis, dass das bereits entnommene Gewebe für die Testung ausreicht.

Keine zusätzlichen Schmerzen / Entzündungsgefahren.

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 Krebstherapieentscheidungen bzw. hier zur Teilnahme am Test zur Chemotherapieentscheidung

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.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e.V.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil.

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.	
20. Januar 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>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: 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 Tumortherapie 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</p>	

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

20. Januar 2019

klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden. Das höchste Level 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].

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:

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

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].

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**

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.

20. Januar 2019

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.

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 eingeordnet: „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.“

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].

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-negativen, nodal-negativen Mammakarzinomen die konventionellen Prognosefaktoren einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierte und klinisch validierte Multigentest zur Entscheidungsfindung herangezogen werden.“

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].

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].

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

20. Januar 2019

	<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. 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. 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.</p>
<p>Ad § 3</p> <p>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.</p> <p>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>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 sehen wir allerdings die Beschränkung auf einen einzigen validierten Multigentest als problematisch (§ 2) und wenig hilfreich. Hier sollten wie international üblich</p>	

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

20. Januar 2019

auch andere validierte und standardisierte Multigentests eingesetzt werden können.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Marcus Schmidt, Leiter der Abteilung für Konservative und Molekulare Gynäkologische Onkologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

erstellt.

Herzliche kollegiale Grüße



Prof. Dr. Anton Scharl
Präsident der DGGG e.V.



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Stellungnahmebeauftragter der DGGG e.V.

Literatur

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379(9814):432–444. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5
2. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2:S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
3. Mayer EL (2013) Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:9–14. doi:10.1200/EdBook_AM.2013.33.9
4. Schmidt M, Thomssen C, Untch M (2016) Intrinsic Subtypes of Primary Breast Cancer--Gene Expression Analysis. *Oncol Res Treat* 39(3):102–110. doi:10.1159/000444409
5. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101(21):1446–1452. doi:10.1093/jnci/djp335
6. AWMF (2017) Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". Registernummer 032 - 045OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2017-12.pdf. Zugegriffen: 16. Januar 2019

7. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (2018) Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Prognostische und prädiktive Faktoren. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch/2018D%2005_Prognostische%20und%20praediktive%20Faktoren.pdf. Zugegriffen: 16. Januar 2019
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018) [D18-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom - Addendum zum Auftrag D14-01. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/d-projekte/d18-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaaeren-mammakarzinom-addendum-zum-auftrag-d14-01.9570.html>. Zugegriffen: 16. Januar 2019
9. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, Hammond EH, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Bast RC, Hayes DF (2016) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 34(10):1134–1150. doi:10.1200/JCO.2015.65.2289
10. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, Hammond ME, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Wolff AC, Stearns V (2017) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 35(24):2838–2847. doi:10.1200/JCO.2017.74.0472
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016) [D14-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom. https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf. Zugegriffen: 16. Januar 2019
12. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375(8):717–729. doi:10.1056/NEJMoa1602253
13. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K, Ruiz A, Weber KE, Munarriz B, Petry C, Rodriguez CA, Kronenwett R, Crespo C, Alba E, Carrasco E, Casas M, Caballero R, Rodriguez-Lescure A (2014) Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 16(2):R38. doi:10.1186/bcr3642
14. National Institute for Health and Care Excellence (2018) Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostics guidance [DG34]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/chapter/1-Recommendations>. Zugegriffen: 16. Januar 2019
15. Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, JR, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, JR (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710
16. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, Cronin M, Baehner FL, Watson D, Bryant J, Costantino JP, Geyer CE, JR, Wickerham DL, Wolmark N (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24(23):3726–3734. doi:10.1200/JCO.2005.04.7985

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)	
29.01.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>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.</p>	<p>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 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 „Gesamtbewertung“, 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-</p>

29.01.2019

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 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 $RS > 25$ oder $RS < 11$ 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 diagnostischen 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.

- 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

29.01.2019

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.

d. 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:

- 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).
- 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 bewertet werde. Auch vor diesem Hintergrund ist eine strikte Festlegung auf 5% nicht sinnvoll und zu eng.

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

29.01.2019

Leitlinienkommissionen und internationaler Gesundheitsbehörden ist.

Eine Auswertung der Studien mit dem Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ können wir für eine Evaluation gerne zur Verfügung stellen.

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.

Es handelt sich um folgende drei Studien:

1. Ettl et al.: Prospektive 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 **Niedrigrisikopatientinnen hatten ein 3-Jahres-Fernmetastase-freies Überleben von 99,6% (p=0,04)**. EPclin Hochrisikopatientinnen, die eine Chemotherapie bekommen haben, hatten ein besseres krankheitsfreies Überleben 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.
2. Filipits et al.: Prospektiv-retrospektive Überlebensdaten über einen Zeitraum von 15 Jahren 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 **nach 10 Jahren ein Fernmetastaserisiko von 4% hatten. Bei Patientinnen, die nach 5 Jahren rezidivfrei waren, betrug das Risiko mit einer**

29.01.2019

EPclin Niedrigrisikoklassifikation 15 Jahre nach Diagnose ebenfalls nur 4%. Somit wurde die prognostische Leistungsfähigkeit von EndoPredict für frühe und späte Metastasen aus früheren Analysen auch erstmals anhand von 15-Jahres-Überlebensdaten bestätigt.

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, **wie vom IQWiG in seinen „Allgemeinen Methoden“ gefordert**, 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 ($p=0,02$). **Mit dieser Analyse wurde gezeigt, dass EndoPredict nicht nur prognostisch, sondern auch prädiktiv ist und einen Vorteil durch Chemotherapie erkennt.**

Bei dieser Analyse handelt es sich um eine studienübergreifende Transkohortenanalyse (also nicht um eine randomisierte 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

29.01.2019

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).

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. 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.

Darüber hinaus werden im Rahmen einer prospektiven Registerstudie 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.

Myriad unternimmt auch weiterhin alles, um für EndoPredict in der deutschen Versorgungsrealität fortlaufend weitere Evidenz zu gewinnen und hat daher weitere prospektive Studien aufgesetzt.

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.

Darüber hinaus verweisen wir auf zwei laufende prospektive Studien mit EndoPredict:

<p>Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)</p>	
<p>29.01.2019</p>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prospektive RESCUE-Versorgungsforschungsstudie (NCT03503799): In dieser Studie mit 1.100 Patientinnen soll prospektiv bestätigt werden, dass Patientinnen mit östrogenrezeptorpositivem, HER2-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, 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. 2. Prospektive randomisierte, interventionelle Phase III Studie UNIRAD (NCT01805271): In der multizentrischen Studie werden 2.000 Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten 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 Patientinnen mit einer EPclin Niedrigrisiko-Klassifikation bestimmt.
<p>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</p>	<p>In den tragenden Gründen zu den Beschlussentwürfen 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>

29.01.2019

EndoPredict als Genexpressionstest der 2. Generation betonen.

Als einer der Gründe wurden die Ergebnisse der **OPTIMA-Prelim-Studie** 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 Mamma-Karzinom eingeschlossen wurden, die Überlegungen zum Nutzen von Oncotype DX hingegen ausschließlich Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom betreffen.

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 **nodal-negativen** Mammakarzinom vergleichbar war, aber die neueren Tests der zweiten Generation (zu denen EndoPredict und Prosigna gehören) beim **nodal-positiven Mammakarzinom** den älteren Tests der ersten Generation (Oncotype DX) überlegen waren, insbesondere bei der Langzeitprognose über 5 Jahre hinaus (Sestak et al., 2018).

In dieser TransATAC-Vergleichsstudie betrug bei EndoPredict-Niedrigrisikopatientinnen mit **1 bis 3 positiven Lymphknoten** 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&8 bestätigt wurde (Filipits et al., SABCS2018), während bei Oncotype DX Niedrigrisikopatientinnen (RS<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 **nodal-negativen** 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%.

29.01.2019

Vergleicht man die diagnostischen Leistungsdaten von Oncotype DX in TAILORx und EndoPredict in den drei klinischen Validierungsstudien ABCSG-6 und ABCSG-8 bei **nodal-negativen** Patientinnen, so ergeben sich, wie schon in der TransATAC-Vergleichsstudie, ebenfalls vergleichbare Ergebnisse:

- Anteil der Patientinnen mit Niedrigriskoklassifikation:

Oncotype DX (RS<25)(TAILORx): 86%; EPclin (ABCSG6&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 (<11/11-25): **3,2%/5,5%**; EPclin: **4%**.

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.

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 Bestätigung des Konzepts der prospektiv-retrospektiven Validierung von Biomarkern in archiviertem Gewebe von Simon et al., 2009 darstellt. Außerdem zeigte, die TAILORx-Studie, dass Patientinnen mit RS<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 <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.

29.01.2019

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 **nodal-negativen** Patientinnen eine Übertragung des Nutzenbelegs auf Basis der vorhandenen prospektiv-retrospektiven Studiendaten für EndoPredict ohne Zweifel möglich.

Zusammenfassung:

Aus unserer Sicht ist der Nutzen für EndoPredict - auf der Basis der vorhandenen Daten belegt:

- Bereits die publizierten Daten aus prospektiv-retrospektiven Studien zeigen mit einem **LoE von 1B** eine ausreichende diagnostische Leistungsfähigkeit für einen Nutzenbeleg, was durch nationale und internationale Leitlinien (AGO, S3, ESMO, ASCO, NCCN) sowie durch das Britische NICE bestätigt wird.
- Neue, 2018 in San Antonio präsentierte und zur Publikation eingereichte Daten zeigen die **gute diagnostische Leistungsfähigkeit** nicht nur über 10, sondern **auch über 15 Jahre**, sowie die Fähigkeit von EndoPredict, den Chemotherapiebenefit vorherzusagen.
- Die diagnostischen Leistungsdaten von **EndoPredict** in den prospektiv-retrospektiven Studien sind bei nodal-negativen Patientinnen in umfassender Weise mit den **Leistungsdaten** von Oncotype DX **in TAILORx vergleichbar** und TAILORx bestätigt wiederum die Leistungsdaten von Oncotype DX aus früheren prospektiv-retrospektiven Studien.

Die Qualität und der Nutzen von EndoPredict wird inzwischen von zahlreichen europäischen und außereuropäischen Gesundheitsbehörden/HTAs bestätigt.

Allgemeine Kostenerstattung für EndoPredict gibt es bereits in zahlreichen Gesundheitssystemen in Europa und weltweit:

- 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

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)	
29.01.2019	
	<p>Daten aller empfohlenen Genexpressionstests in das Nationale Krebsregister. Somit wird EndoPredict im Laufe 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 („Référéntiel 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>
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 konventionelle Prognoseparameter keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie getroffen werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESMO 2015, - ASCO 2016, - S3 2017, - EGMT 2017, - St. Gallen 2017, - DGHO, 2018 - AGO 2018, - im Oktober 2018 hat NCCN EndoPredict in seine Empfehlung für das nodal-negative und nodal-positive Mammakarzinom aufgenommen.
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	a) 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

29.01.2019

Leistungsvoraussetzungen des SGB V erfüllt und dass damit die tatsächliche Verfügbarkeit dieses Tests nicht gewährleistet wäre.

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 namentlich in der Methoden-RL genannt und damit der Anschein der uneingeschränkten Erstattungsfähigkeit erweckt wird.

b) Labormedizinische Untersuchungen unterliegen in Deutschland einheitlichen Qualitätskriterien. Laborergebnisse sind erst dann aussagekräftig und vergleichbar, wenn sie unter den gleichen Bedingungen und einheitlichen Kriterien erfolgen. 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 entzieht 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.

Dass die Frage des „out of europe“, d.h. die Lokalisierung des Analyselabors außerhalb der EU auch seitens des Herstellers von Oncotype DX ernst

29.01.2019

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 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.

- c) Die fehlende CE-Kennzeichnung des Tests 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 des Tests nicht den europäischen Vorgaben entsprechend überprüft wurden. Ein Konformitätsbewertungsverfahren sowie eine CE-Kennzeichnung sind aus unserer Sicht zumindest für die Erstattungsfähigkeit unabdingbar.

- d) 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.

29.01.2019

e) Vor diesem Hintergrund ist es sehr fraglich, ob Oncotype 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:

1. Die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische 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,
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
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Zusammengefasst bezweifeln wir, dass diese Aspekte durch Oncotype DX gewährleistet werden:

- Nichtüberprüfbarkeit von Maßnahmen zur Qualitätssicherung,
- Leistungserbringung (des wesentlichen Teils) außerhalb der EU und europäischer Standards,

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

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)	
29.01.2019	
	<p>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>
<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.</p> <p>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 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>

29.01.2019

Mit einer solchen aktiven Form der Beobachtungspflicht würde der G-BA sicherlich helfen die Patientenversorgung sicherzustellen.

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 Beauflagen ebenfalls ein Nutzen zuerkannt wird.

Im Einzelnen:

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 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.
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.

Dieses könnte geschehen durch:

- a) Einen Auftrag des G-BA an das IQWiG zur Neubewertung der aktuellen Studienlage und anschließendem Monitoring der innerhalb eines Befristungszeitraumes neu eingehenden Studienergebnisse.
- 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-

Myriad International GmbH (bis Februar 2018: Sividon Diagnostics GmbH)	
29.01.2019	
	<p>Register in Frankreich. Dort sind inzwischen über 1.500 Patientinnen eingetragen, die im Rahmen des RIHN-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>

Anlagen

1. Poster SABCS 2018
 - a. Ettl J, Anders S, Hapfelmeier A, Paepke S, Noske A, Weichert W, Klein E, Kiechle M. First prospective outcome data for the clinicomolecular test EndoPredict in hormone receptor positive, HER2-negative early breast cancer in clinical routine. SABCS 2018.
 - b. Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Fitzal F, Bago-Horvath Z, Singer C, Hlauschek D, Kronenwett R, Bernhisel R, Lancaster J, Gnant M. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER-positive, HER2-negative breast cancer with a maximum follow-up of 16 years. SABCS 2018.
 - c. Sestak I, Martin M, Dubsy P, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Ruiz A, Buus R, Hlauschek D, Rodríguez-Lescure A, Dowsett M, Gnant M. Prediction of Distant Recurrence by EndoPredict in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer who Received Adjuvant Endocrine Therapy plus Chemotherapy (ET+C) or Endocrine Therapy Alone (ET). SABCS 2018.

2. Stellungnahme vom 03.04.2018 zum G-BA Beschlussentwurf biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Referenzen:

AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2018. www.ago-online.de, s. 136-139.

Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, Thürlimann B; St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28:1700-1712.

Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Fisch K, Kronenwett R, Gnant M, Filipits M. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2013b; 109:2959-64.

Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, Cardoso F. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer.* 2017; 75:284-298.

Ettl J, Anders S, Hapfelmeier A, Paepke S, Noske A, Weichert W, Klein E, Kiechle M. First prospective outcome data for the clinicomolecular test EndoPredict in hormone receptor positive, HER2-negative early breast cancer in clinical routine. *SABCS 2018*

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M; for the EP Investigators. A New Molecular Predictor of Distant Recurrence in ER-Positive, HER2-Negative Breast Cancer Adds Independent Information to Conventional Clinical Risk Factors. *Clin Cancer Res.* 2011;17: 6012-20.

Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Fitzal F, Bago-Horvath Z, Singer C, Hlauschek D, Kronenwett R, Bernhisel R, Lancaster J, Gnant M. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER-positive, HER2-negative breast cancer with a maximum follow-up of 16 years. *SABCS 2018.*

Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, Hammond EH, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, Van Poznak C, Bast RC, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;3:1134-50.

Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.0, Dezember 2017.

www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom, S. 114-126

NCCN Guidelines Breast Cancer 2018, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

NICE Diagnostic Guidance (DG34): Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer, <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/resources/tumour-profiling-tests-to-guide-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-pdf-1053750722245>

Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. Empfehlung der Fachgesellschaft für Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (2018).

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.

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

Sestak I, Martin M, Dubsy P, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Ruiz A, Buus R, Hlauschek D, Rodríguez-Lescure A, Dowsett M, Gnant M. Prediction of Distant Recurrence by EndoPredict in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer who Received Adjuvant Endocrine Therapy plus Chemotherapy (ET+C) or Endocrine Therapy Alone (ET). *SABCS 2018.*

Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1446-52.

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

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Stellungnahme der DGP in Übereinstimmung mit BDP
zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Biomarkerbasierten
Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim
primären Mammakarzinom**

29.01.2019

Die Stellungnahme wurde von Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau verfasst.

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,
2. aus Versorgungssicht, und
3. aufgrund der faktischen Zulassung eines Produkts (Onkotype-DX) zu nennen.

1. Als Gründe für die Ablehnung sind aus wissenschaftlicher Sicht zu nennen:

Das Ergebnis des IQTIG-Abschlussberichtes (Stand 27.10.2016), in dem für keinen der Tests eine Empfehlung ausgesprochen werden 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:

- 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.
- 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 nodal-positive Patientinnen und späten Metastasen überlegen sind (Überblick siehe [1]).



- Als Grenze zwischen niedrigem und hohem Risiko wurden für das Auftreten von Metastasen nach 10 Jahren nicht, wie international üblich, 10 % sondern 5 % festgelegt.
- Im Gegensatz zum IQWiG wird in verschiedenen international anerkannten, aktuellen evidenzbasierten Leitlinien nicht nur der Oncotype DX empfohlen, sondern auch weitere Tests:
 - S3-Leitlinie [1]: Methodisch standardisierter und klinisch valdierter Multigentest (ohne Nennung eines bestimmten Produktnamens)
 - ASCO [2]: Oncotype, Endopredict, Prosigna, Mammaprint (bei klinischem hohem Risiko gemäß MINDACT-Studie)
 - NICE [3]: Oncotype, Endopredict, Prosigna
- 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 begünstigt 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:
 - Bei 93 % der Pat., die eine adjuvante Chemotherapie in dem Arm C erhielten, handelte es sich nicht um eine CTx nach aktuellem Standard.
 - 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.
 - 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 Tumorgröße 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.
- 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 Tumorgroße über 3 cm einschlossen.

Die Ergebnisse der TAILORx Studie lassen nicht den Schluss zu, dass andere standardisierte und validierte Tests nicht gleichwertig zu Oncotype DX sind.

2. Die Versorgung der Patientinnen würde durch den vorliegenden Beschluss nicht verbessert:

- 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.
- Der Test hat keine CE-Kennzeichnung.
- Die bestehende Versorgungssicherheit wird gefährdet, da O-DX nur den kleineren Teil der in Deutschland eingesetzten Tests abdeckt.
- 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.



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:

- Monopolisierung
 - 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.
- Beschränkung der freien Wahl der Methode
 - Die freie Wahl der Methode ist eine der zentralen Verantwortungen ärztlichen Handelns. Die Methodenfreiheit des 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.
- Serie von Produktbewertungen wird ausgelöst
 - 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.

Abschließende Bewertung:

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.



Im Einzelnen ist zu den vorgelegten Dokumenten folgendes anzumerken:

Dokument	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag (gelb)	Begründung
Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Und Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe	Seite 3: 2.1. Medizinischer Hintergrund: ...ist eine Entscheidung allein auf der Basis dieser etablierten Faktoren nur eingeschränkt möglich und es fehlt in einer intermediären Risikogruppe an einer sicheren Begründung für die Durchführung	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 Tumorgröße, das Grading, das Ausmaß der Hormonrezeptorexpression und der Ki67-Proliferationsindex berücksichtigt [1],[7]
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:	„Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes , [...]“	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].
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)	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.	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 methodische Vorgehensweisen des IQWiG zurückführen (siehe auch oben „Genereller Kommentar“) 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>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 9: 4. Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit</p>	<p>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>Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 10: 4.2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit</p>	<p>„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>Hier wird die Studie von Blohmer et al. 2013 zitiert, wonach die Verwendung des Oncotype DX 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. 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. 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€),</p>



		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.
Anlage 2 / Version A: KBV und DKG Tragende Gründe Seite 11: 5. Gesamtbewertung 2. Absatz	„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 [...]“	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].
Anlage 3 / Version B: GKV-SV Tragende Gründe Seite 15: 6. Fazit	„[...] die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sind in diesem Rahmen gegeben.“	Die Aussage betr. der Wirtschaftlichkeit des Oncotype 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.“
Anlage 4: zur Position GKV-SV und PatV; Patientinnenmerkblatt Seite 2: Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?	„[...], Wachstumsgeschwindigkeit (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor (Her2/neu-Ausprägung), [...]“	Sollte ersetzt werden durch: Wachstums kennzahl (Ki67-Wert), Wachstumsfaktor rezeptor (HER2/neu-Ausprägung) <ul style="list-style-type: none"> • 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.



		<ul style="list-style-type: none">• HER2 ist kein Wachstumsfaktor sondern ein Wachstumsfaktorrezeptor
Anlage 4: zur Position GKV-SV und PatV; Patientinnenmerkblatt Seite 2: Wann ist die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests sinnvoll?	Es muss an irgendeiner Stelle erwähnt werden, dass es um Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, nodal-negativen primären Mammakarzinom geht	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.



Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

DGP in Übereinstimmung mit BDP				
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme		
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.		
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	-		
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	-		



Literatur

1. DKG und DGGG. S3-Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF online 2017.
2. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2838–47. doi:10.1200/JCO.2017.74.0472.
3. Nice. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Diagnostic Guidance. National Institute for Health and Care excellence (NICE). 2018:1-56.
4. Wuerstlein R, Gluz O, Kates R, Persoon M, Wasmayr M, Knauer M, et al. Abstract P6-09-10: Results of multigene assay (MammaPrint®) and molecular subtyping (Blueprint®) substantially impact treatment decision making in early breast cancer: Final analysis of the WSG PRIME decision impact study. *Cancer Res*. 2017;77:P6-09-10-P6-09-10. doi:10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-09-10.
5. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol*. 2014;25:339–45. doi:10.1093/annonc/mdt494.
6. M. Filipits, P. Dubsy, M. Rudas, R. Greil, M. Balic, F. Fitzal, Z. Bago-Horvath, C. Singer, D. Hlauschek, R. Kronenwett, R. Bernhisel, J. Lancaster, M. Gnant. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER-positive, HER2-negative Breast Cancer with a Maximum Follow-up of 16 Years. SABCS. 2018.
7. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28:1700–12. doi:10.1093/annonc/mdx308.
8. Müller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol*. 2012;65:660–2. doi:10.1136/jclinpath-2012-200716.
9. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34:1134–50. doi:10.1200/JCO.2015.65.2289.
10. Wang S-Y, Dang W, Richman I, Mougalian SS, Evans SB, Gross CP. Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Clin Oncol*. 2018;36:1619–27. doi:10.1200/JCO.2017.76.5941.

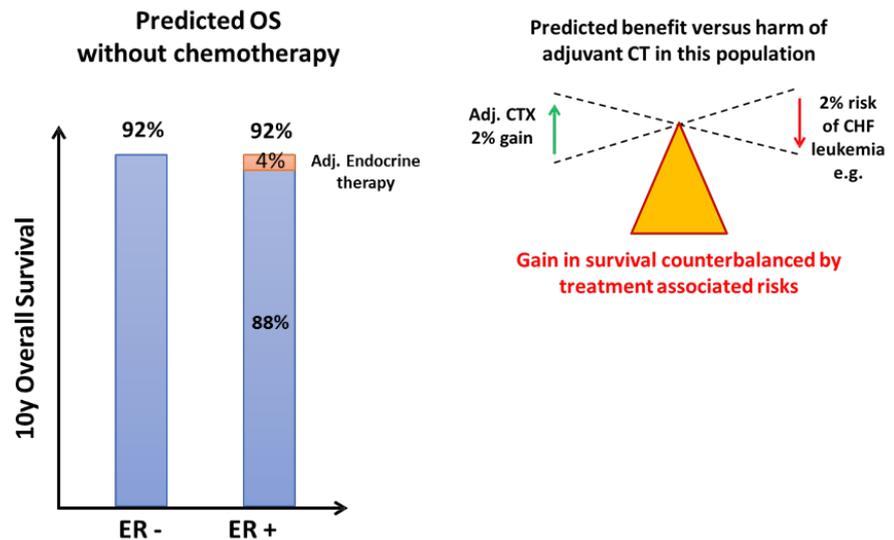


Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu
Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante
systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Agendia N.V.	
4. Februar 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<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 MINDACT in Anlage 2 und 3, p5 nicht zitiert.</p>	<p>MINDACT sollte auf Grundlage des primären Endpunkts der Studie bewertet werden.</p> <p>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.</p> <p>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></p> <p>MINDACT wurde als einarmige Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert, um zu beurteilen, ob Patientinnen mit klinisch-pathologischen Hochrisikofaktoren und einem Genexpressionsprofil mit niedrigem Risiko sicher auf Chemotherapie verzichten können.</p> <p>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 Primärpopulation, die keine Chemotherapie erhielt, die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für die Rate der 5-jährigen DMFS $\geq 92\%$ (d.h. die Nichtunterlegenheitsgrenze) 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 & Coates, 2001).</p> <p>Die Chemotherapie muss das Überleben um 3% erhöhen, um die negativen Auswirkungen der Chemotherapie auszugleichen und dem Patienten Nutzen zu bringen.</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 Chemotherapie 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</p>

Chemotherapie. Dieses Restrisiko von 8% entspricht einem absoluten Nutzen von 2% (25% Chemotherapie von 8 = 2%).

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 et al., 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%).



Consensus reached within the TRANSBIG consortium, including EuropaDonna patient advocates

Das Ergebnis des primären Endpunkts von MINDACT 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.

Die Auswirkungen der Nebenwirkungen der Chemotherapie auf die Patientinnen sind umfassend dokumentiert (Rivera et al. 2018, Rosenberg & Partridge 2013, Goedendorp et al. 2012, Jim et al. 2012, Harrington et al. 2010, Saquib et al. 2007). Die Ergebnisse der MINDACT-Studie zeigen, dass durch die Verwendung des MammaPrint Tests die 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.

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.

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, 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 *et al.*, JNCI 2009).

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.

So erhöhte MammaPrint beispielsweise die interinstitutionelle Vereinbarung in der Behandlungsberatung (Chemotherapie oder keine Chemotherapie) von 51% auf 75% (Cusumano *et al.*, 2014). 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 veränderte). Das erhöhte Vertrauen des Arztes in die Behandlungsempfehlung vor und nach dem Test war in beiden Risikogruppen besonders ausgeprägt (p≤.001). 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 *et al.*, Cancer Research 2017).

Wir sind nicht einverstanden mit der Beschreibung der MINDACT-Studie in Anlage 3, S. 18 Anhang I.

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.

Abschlussbericht D14-01:	Übersicht zu laufenden Studien			
Biomarker bei Mammakarzinom	30.03.2017			
<table border="1"> <tr> <td> Studie MINDACT </td> </tr> <tr> <td> Methodik <u>RCT:</u> 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. <u>Prognosestudie:</u> 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. </td> </tr> <tr> <td> Ergebnisse <u>RCT:</u> 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie:</u> 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt. </td> </tr> </table>		Studie MINDACT	Methodik <u>RCT:</u> 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. <u>Prognosestudie:</u> 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 <u>RCT:</u> 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie:</u> 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.
Studie MINDACT				
Methodik <u>RCT:</u> 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. <u>Prognosestudie:</u> 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 <u>RCT:</u> 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 erhalten (siehe Abschnitte 4.5.2, A3.3.1 und A.4.3.1 des Abschlussberichts D14-01). <u>Prognosestudie:</u> 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 hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben 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 Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien 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 % bleibt.				

Das IQWiG folgerte: "**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 randomisiert. Die

Untersuchung eines einzelnen Studienarms ohne Intervention ist kein RCT, sondern gilt als prognostische Studie."

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. **Wir möchten auch betonen, dass das aktuelle Design von MINDACT aus genau diesen Gründen von deutschen Behörden und IRBs als RCT genehmigt wurde.**

Wir sind nicht einverstanden mit der Beschreibung der MINDACT-Studie in Anlage 3, S. 18 Anhang I.

Wir möchten darauf eingehen, dass im Ergebnisteil der Beschreibung der MINDACT-Studie steht: "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".

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:

*"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%. **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.**"*

Die Mehrheit der MammaPrint-Patientinnen hat nach 10 Jahren ein Ergebnis (BCSS, DRFI, DFS oder OS) über 90%.

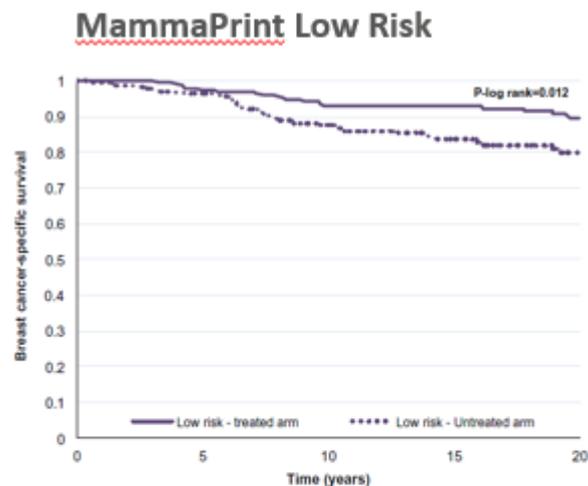
Um die von IQWiG geäußerte Besorgnis darüber anzusprechen, dass es sehr unwahrscheinlich wäre, dass MammaPrint Low Risk-Patienten nach 10 Jahren über 90% DMFS bleiben, möchten wir die folgenden Daten zur Verfügung stellen. Diese Daten zeigen, dass dort höchstwahrscheinlich kein Grund zur Besorgnis besteht, 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.

Retrospektive Studien zeigen, dass MammaPrint Patienten mit geringem Risiko (Low risk) ein ausgezeichnetes fernmetastasenfreies Überleben nach 10 Jahren haben.

Unabhängige Validierungen bestätigen, dass mehrere Untergruppen von MammaPrint Low-Risk-Patienten ein ausgezeichnetes fernmetastasenfreies Überleben nach 10 Jahren haben:

- Vollständig unbehandelte Patientinnen zeigten nach 10 Jahren ein DMFS von 90% für MammaPrint Low Risk Patienten (Buyse, J Natl Cancer Inst 2006).
- Die Untergruppe der MammaPrint Patientinnen mit geringem Risiko, die keine Chemotherapie erhielten, hatte ein 10-jähriges DMFS von 98% (Yao et al., Breast Cancer Res Treat 2015).
- Nicht homogen behandelte, postmenopausale, MammaPrint Low-Risk-Patientinnen hatten nach 10 Jahren keine (0/27) Metastasen (Wittner et al., Clin Cancer Res 2008).

- o Die nicht homogen behandelte Population von lymphknotenpositiven MammaPrint Low-Risk-Patienten zeigte 91% DMFS nach 10 Jahren (Mook *et al.*, Lancet Oncol 2009).
- o Die STO-3-Studie zeigt, dass MammaPrint Patienten mit Niedrigrisiko-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).



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

*65% received only 2 years of tamoxifen treatment

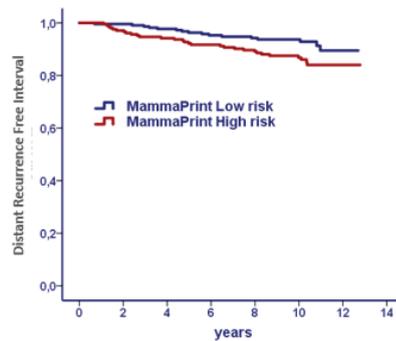
Abbildung 1. Retrospektive Analysen der prospektiven STO3-Studie zeigen ein BCSS bei 20-jährigem Follow-up von 90% bei MammaPrint Low Risk Patienten, die nur mit Tamoxifen behandelt wurden. Im Gegensatz dazu zeigen MammaPrint High-Risk-Patienten aus der gleichen Kohorte, die sich einer ähnlichen Behandlung unterzogen, mit 20 Jahren nur einen BCSS von 83%.

Prospektive Studien:

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 *et al.*, 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.

Prospective RASTER trial: 10 Year follow-up data



Risk group	Patients	Received chemotherapy (%)	5 year DRFI (95% CI)	10 year DRFI (95% CI)
MammaPrint Low	219	34 (15.5)	96.3	93,7
MammaPrint High	208	168 (80.8)	92.2	86,8

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.

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 & 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.

MINDACT				TAILORx					
	Clinical low & MammaPrint Low (100% clinically low risk)	Clinical high & MammaPrint Low (100% clinically high risk)	All MammaPrint Low* (ER+/HER2neg/LN0 71% clinically low)	ODx RS 0-10 (ER+/HER2neg/LN0 78% clinically low)	ODx RS 11-25 (ER+/HER2neg/LN0 74% clinically low)				
	5 year		5 year	5 year	5 year		9 year		
	ET	ET	ET+CT	ET	ET	ET+CT	ET	ET+CT	
DMFS	97.6%	94.4%**	95.9%	96.7%	99.3%	98.0%	98.2%	94.5%	95.0%
DFS	92.8%	90.1%**	92.9%	92.0%	94.0%	92.8%	93.1%	83.3%	84.3%
DMFI		95.3%*	96.6%	97.8%	98.8%	96.9%	97.0%	92.2%	92.9%
OS	98.4%	97.0%**	98.4%	97.8%	98.0%	98.0%	98.1%	93.9%	93.8%

MINDACT	Distant recurrence	Local-regional recurrence	Contralateral breast cancer	Other second primary cancer	DCIS	Death	Disease/treatment related death	TAILORx	Distant recurrence	Local-regional recurrence	Contralateral breast cancer	Other second primary cancer	DCIS	Death	Disease/treatment related death
Invasive disease-free survival (DFS)	X	X	X	X	X	X		Invasive disease-free survival (DFS)	X	X	X	X		X	
Survival without distant metastasis (DMFS)	X					X		Distant recurrence-free interval (DRFI)	X						
Distant metastasis-free interval (DMFI)	X						X	Relapse-free interval (RFI)	X	X					

* MINDACT [suppl](#) table S14; ** MINDACT [suppl](#) figure S6; * MINDACT [suppl](#) Table S9

Abbildung 3. Vergleich der Überlebensergebnisse in MINDACT und TAILORx. Die Teilanalyse von ER+/HER2- LN- Patienten mit MammaPrint Low Risk Score in MINDACT im Vergleich zu RS11-25 in TAILORx (rote Kästen) zeigt sehr ähnliche Überlebensergebnisse.

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-

Patienten 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 *et al.*, 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 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.

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).

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 nahe kommt. 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.

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 *"die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der betreuten Patienten möglicherweise zunehmen 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.

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.

Internationale und Deutsche Richtlinien unterstützen die Verwendung genomischer Tests mit 5-Jahres-Follow-up Level 1A Evidenz.

Für MammaPrint wurde mit der Veröffentlichung der 5-Jahres-Ergebnisdaten der MINDACT-Studie die höchste Evidenzstufe (LoE) - Ebene IA - erreicht (Cardoso *et al*, 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 **deutschen AGO-Leitlinien** 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 *et al.*, Breast Care 2017).

- Die **S3-Leitlinien** 2018 vergaben auch die Empfehlungsstufe 0 unter Berücksichtigung von Nutzen und Schaden. Wenn die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 eine 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.

- Die **ASCO-Leitlinien** 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.

- Die **Leitlinien des NCCN** 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.

Die **St. Galler Internationale Experten-Konsensuskonferenz** kam überein, dass "Genexpressionssignaturen der Standardpathologie vorzuziehen sind, um Patientinnen zu identifizieren, bei 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 *et al.*, Ann Oncol 2017).

- Die **ESMO-Leitlinien** ("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 *et al.*, Ann Oncol 2015).

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.

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, Patientenmorbiditäten und Kosten mit sich bringen.

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

Die QALY-Bewertung, ein patientenzentriertes Ergebnis, das besonders geeignet ist, um Quantität und Lebensqualität in Einklang zu bringen, zeigt den Nutzen von MammaPrint

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 diskutiert wurde. Die Chemotherapie ist aus Sicht des Patienten möglicherweise nicht unbedingt die beste Option, wenn ein relativ kleiner Überlebensgewinn eine signifikante

4. Februar 2019

Wiederholungsrisiko und die Lebensqualität vorliegen".

Allerdings stellt G-BA später fest: "*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*".

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.

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.

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.

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 *et al.*, 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.

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 *et al.* validierten diese Hypothese formal mit QALYs als Hauptergebnis bei der Entscheidung über die 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 *et al.*, 2019). Darüber hinaus wurden in früheren gesundheitsökonomischen Bewertungen von MammaPrint ähnliche Effekte auf erhöhte QALYs beobachtet (Yang *et al.*, 2012, Retel *et al.*, 2013, Segui *et al.*, 2014, Exner *et al.*, 2014, Retel *et al.*, 2017, 2017 Poster präsentiert bei SABCS 2017, Retel 2018, Präsentation bei EBCC Barcelona).

MammaPrint ist ein kostengünstiger Test für deutsche Patientinnen

Wie in Abbildung 4 dargestellt, kommt eine Kosten-Nutzen-Analyse für Deutschland von Retel *et al.* 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 *et al.*, Plakat 2017, das auf der SABCS 2017 vorgestellt wurde): Unter Verwendung der Überlebensergebnisse von MINDACT und der jetzt von Lux *et al.* veröffentlichten deutschen Kostendaten (Lux *et al.*, 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.

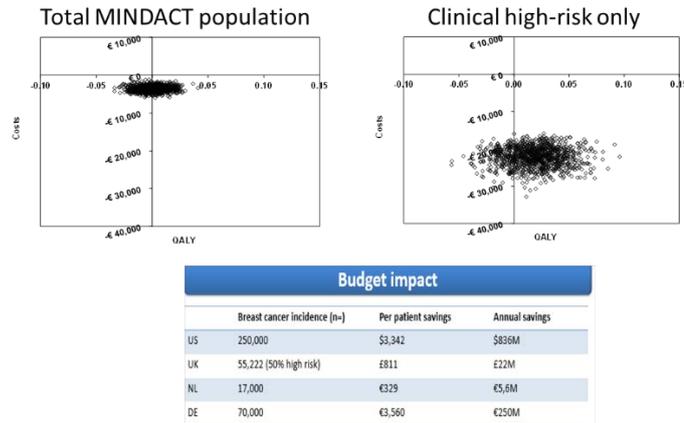


Abbildung 4. Kosteneffizienz-Ebenen für die gesamte MINDACT-Studienpopulation (links) und die klinische Hochrisikogruppe (rechts) zeigen nur, dass MammaPrint die derzeitige Praxis dominiert (erhöht die Lebensqualität und senkt gleichzeitig die Kosten). Die Analyse der Budget-Auswirkungen führte, bei 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.

Bei der Prüfung einer endgültigen Entscheidung über die Erstattung von MammaPrint sollten auch diese QALY-Ergebnisse berücksichtigt werden.

Nachweis von Verzerrungen bei Kosten-Nutzen-Analysen des Oncotype Dx

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 Analysen 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.

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 > \$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).

Wir stimmen der Zusammenfassung der MINDACT-Studie durch den G-BA nicht zu (Anlage 2 und

Die Hauptanalyse von MINDACT-Analyse (ITT-Population) sollte die Grundlage für die IQWiG-Bewertung bilden
 In der klinischen Bewertung von MINDACT hat das IQWiG anstelle der Analysen für das primäre Studienziel die MINDACT-Sensitivitätsanalysen verwendet, um

4. Februar 2019

3 S. 5). G-BA zitiert den IQWiG-Bericht und gibt an: "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])".

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.

DMFS ist der richtige Endpunkt für die Entscheidung über den Nutzen genomischer Tests bei frühem Brustkrebs

Wir argumentieren, dass der G-BA den Test nicht für den vorgesehenen Einsatzzweck bewertet hat. Tests wie MammaPrint sind unerlässlich, denn es 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.

DMFS ist ein allgemein anerkannter relevanter Endpunkt bei Brustkrebs (Hudis *et al.*, 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 *et al.* 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.

Hudis *et al.*, (2007):

- "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."

- " Von allen Nicht-Tod-Ereignissen.... übertrumpft das entfernte Wiederauftreten (Metastasierung) andere Ereignisse, weil es eine Bedrohung für das Überleben der Patienten darstellt. In der Tat ist es der Hauptprädiktor für den Tod in allen Endpunktdefinitionen."

- " 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."

DMFS beinhaltet aber auch Todesfälle durch alle Ursachen, weshalb DMFI, das auch in den Ergänzungsdaten der MINDACT-Publikation (Cardoso *et al.*, 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 **DMFS der klinisch wichtigste Endpunkt ist, und nicht die DFS** (Antwort an J.L.

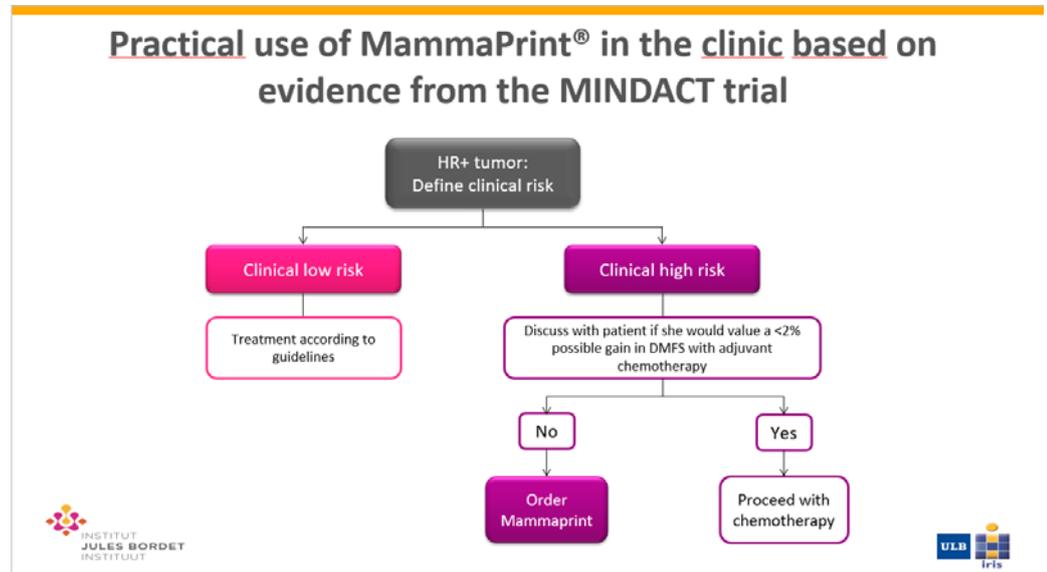
Blum *et al.* und S. Lange *et al.*, von Ian Krop *et al.*, Journal of Clinical Oncology 2018 36:4, 430-431).

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.

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)

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 (inter)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 <2% schätzen würden (d.h. den 1,5%igen nicht-statistisch signifikanten Unterschied in der Chemotherapie vs. keine Chemotherapie

	<p>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>
<p>In Anlage 2 Abschnitt 3.2 p5 G-BA beschreiben, wie das IQWiG angibt, dass eine Risikodifferenz >1% einen Nutzen der Chemotherapie zeigt und dass eine Risikodifferenz max. 3% nicht überschreiten darf oder die Nichtunterlegenheit nicht erreicht wird.</p> <p>Mit diesen Kriterien wird MINDACT vom G-BA mit "ungünstigen Ergebnissen bei bereits 5-Jahres-Follow-up" gemeldet.</p> <p>Wir sind absolut nicht der Meinung, dass die MINDACT-Ergebnisse ungünstig sind.</p>	<p>MINDACT und TAILORx unterstützen den Einsatz genomischer Tests in verschiedenen Patientengruppen.</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 hochgefährdeten Patientinnen auf Basis des Adjuvans! Online-Tool (AO).</p> <p>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 optimales 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>Ein Unterschied von 1,5% in der DMFS in einer klinischen Hochrisikopopulation ist ein akzeptiertes Risiko</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>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</p>

Agendia N.V.	
4. Februar 2019	
	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.
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 bestehenden Studien noch nicht ausreichend waren (LoE 2b, starker Konsens"</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 Konsens) erfolgte für die Prosigna- und EndoPredict-Testbeweise und nicht für ODX oder MammaPrint.
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."</i> <i>"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> 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.	Fünf Jahre Follow-up von MINDACT reicht aus, um die Frage nach dem Nutzen der Chemotherapie zu beantworten. 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 Übersichtsübersichten 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 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).

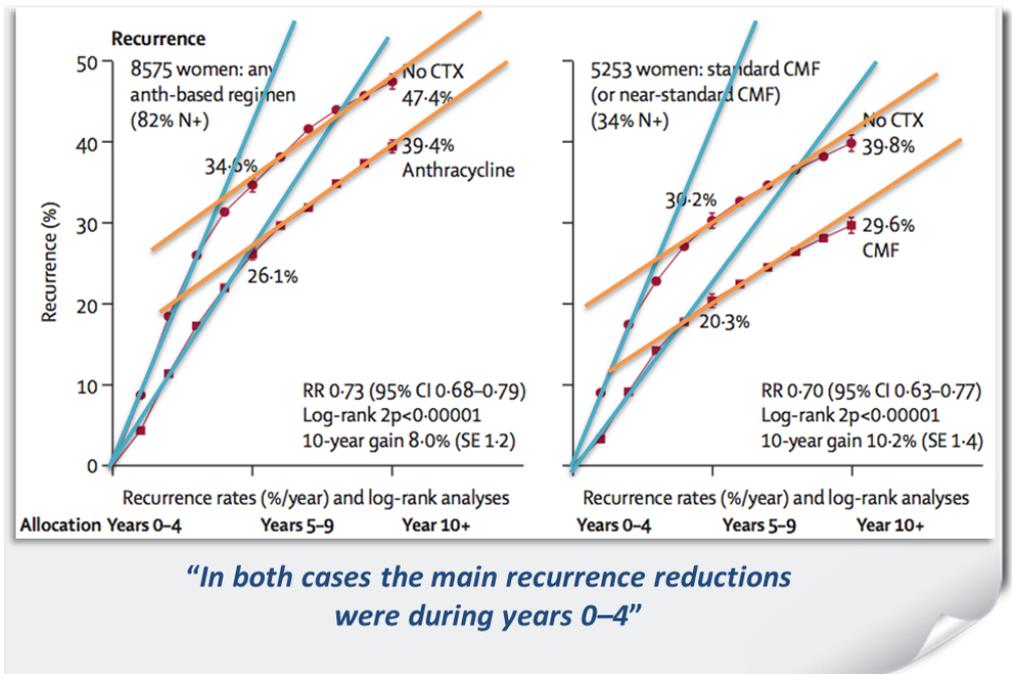


Abbildung 5. Der Nutzen der Chemotherapie zeigt sich nur in den ersten 5 Jahren (Reproduktion der Abbildung 5 EBCTCG Meta-Analyse in Lancet. 2012 4. Februar; 379(9814): 432-444). Dies unterstützt die Rationalität von DMFS bei 5 Jahren Follow-Up als relevanter Endpunkt für das MINDACT-Design des EORTC. 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.

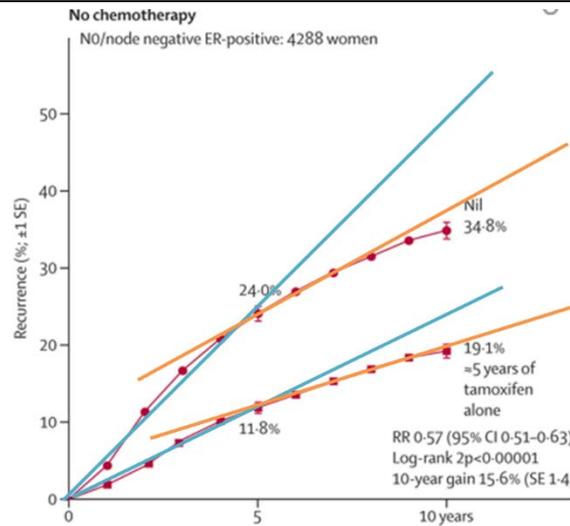


Abbildung 6. Langzeitwirkung von Tamoxifen auf Patientenrezidive (Reproduktion von Abbildung 3 EBCTCG Meta-Analyse in Lancet (2011;378(9793):771-84.). Dies unterstützt die Rationalität von DMFS bei 5-Jahres-Follow-up als relevanter Endpunkt für das MINDACT-Design des EORTC. Der Nutzen von Tamoxifen wird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

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 *et al*, 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.

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. Die Verschiebung der Verwendung von Genexpressionstests, um auf die Ergebnisse weiterer Studien zu warten, wird dazu führen, dass Tausende von Patienten in Deutschland möglicherweise eine unnötige Chemotherapie erhalten.

Wir sind völlig anderer Meinung, dass der G-BA in Anlage 2, S. 9 feststellt, dass eine Bewertung des Vergleichs von ODx mit anderen Testverfahren nicht sinnvoll ist.

Anlage 2 p9 Der G-BA erklärt: "Angesichts der vorliegenden Langzeitergebnisse zum Oncotype DX®-Prüfverfahren hält der G-BA die Prüfung, ob die Gleichwertigkeit anderer Prüfverfahren im Hinblick auf den aktuellen Kenntnisstand über diese anderen Prüfverfahren gegeben werden könnte, nicht für zweckmäßig".

Vergleich der Usability von MammaPrint und Oncotype Dx in Deutschland

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 *et al.*, 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.

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 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..

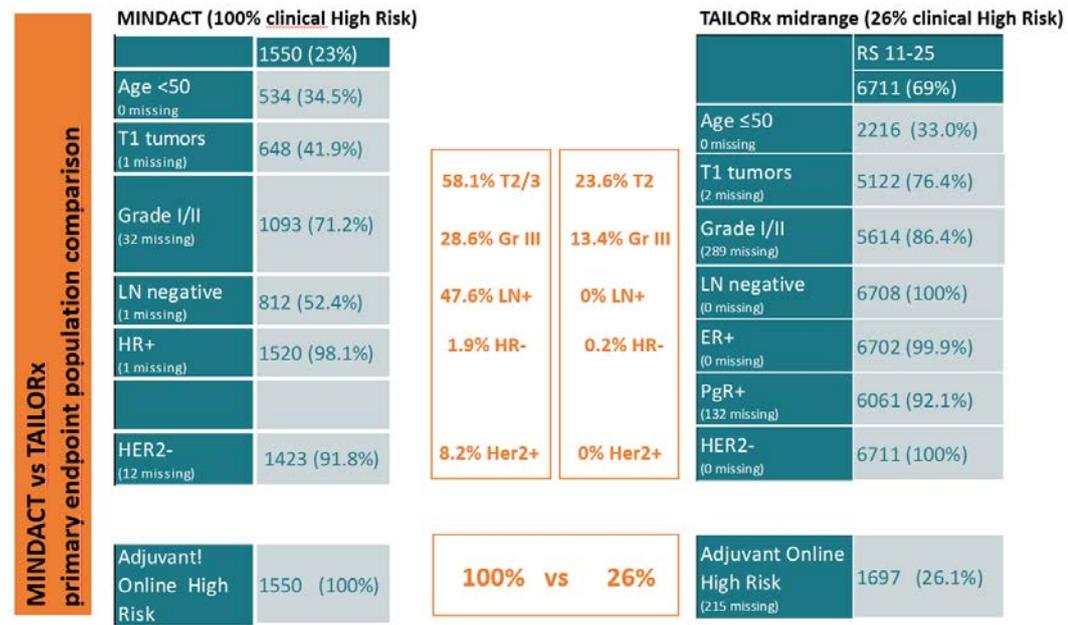


Abbildung 7. Vergleich der relevanten Patientenpopulationen für die primären Endpunkte in MINDACT und TAILORx.

In Übereinstimmung mit seiner risikoarmen Patientinnenpopulation berichtet TAILORx über einen geringen relativen Effekt der Chemotherapie im Vergleich zur Meta-Analyse von EBCTCG in den Übersichtsübersichten 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.

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 "die Zahl der Todesfälle in der Gesamtgruppe der betreuten Patienten möglicherweise zunehmen könnte, wenn der Biomarkertest [ODx] unkritisch angewendet würde". **Daher sollte es unbedingt erforderlich sein, dass diese Analyse vorgelegt wird, bevor eine positive Entscheidung über ODx durch den G-BA getroffen wird.**

MammaPrint verhindert eine Überbehandlung jüngerer Patienten.

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 *et al.* (Poster präsentiert auf der SABCS 2017) hat gezeigt, dass Frauen <45 Jahre mit einem risikoarmen (low risk) MammaPrint-Ergebnis trotz hochriskanter klinischer Merkmale ein ausgezeichnetes 5-Jahres-DMFS von 95,5% haben (Abbildung 8).

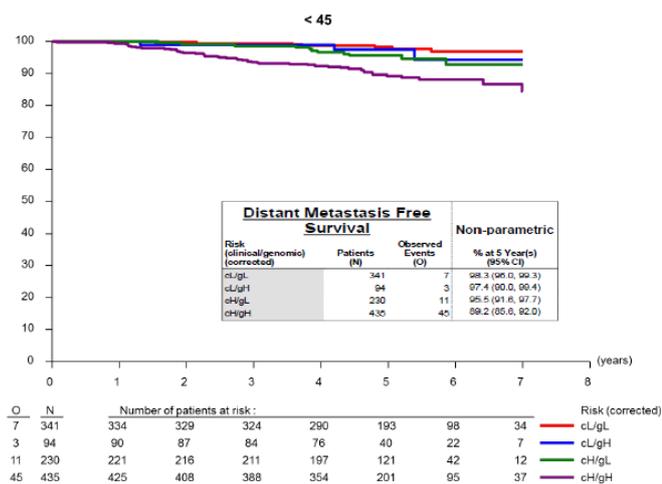


Abbildung 8. DMFS bei Patienten <45 Jahre alt in der klinischen High, aber MammaPrint Low Risk Gruppe ist 95,5% (95% CI 91,6-97,7% DMFS) und demonstriert, daß MammaPrint jüngere Patienten identifizieren kann, denen eine Chemotherapie erspart werden kann..

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

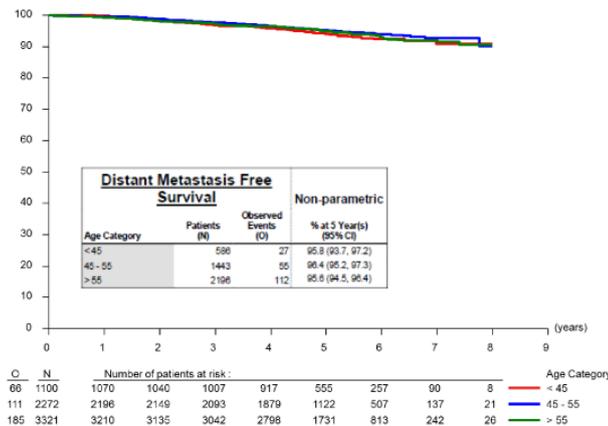


Abbildung 9. DMFS bei Patienten unter 45 Jahren ist vergleichbar mit den Altersgruppen von 45-55 und >55 Jahren. DMFS ist 95,8% (95% CI: 93,7-97,2%) für Alter <45, und 96,4% für Alter 44-55 und >55 (95% CI: 94,5-96,4%).

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 Effekt von Mehrfachprüfungen muss berücksichtigt werden."

"Der bedeutendste der DFS-Subsetvergleiche hatte $p=0,0018$ im Alter ≤ 50 Subset, was sehr eng, **aber nicht ganz signifikant ist**. 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, **die teilweise auf die frühe Menopause im Zusammenhang mit der zytotoxischen Therapie bei älteren prämenopausalen Frauen zurückzuführen sein kann**. Während dieser Unterschied also nicht abschließend ist, deuten dies und einige der anderen Teilmengen immer noch auf die Möglichkeit des Nutzens hin....".

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 <50 in ODx RS16-25 gesehen wird.

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.

MINDACT liefert Level 1A-Nachweise für lymphknotenpositive Patienten

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 Lymphknoten und hohem klinischen Risiko (MINDACT-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.

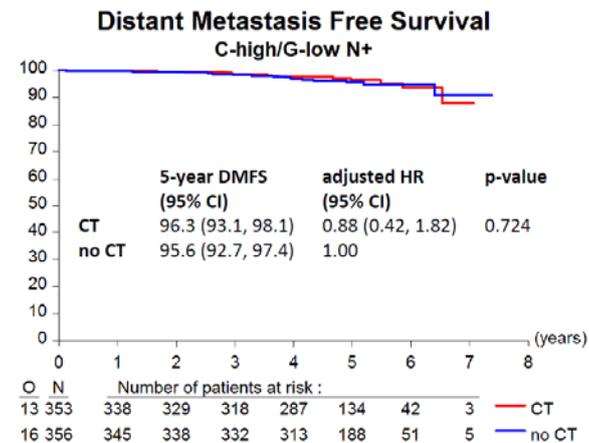


Abbildung 10. DMFS bei klinischen Patienten mit hohem Risiko, aber MammaPrint Low-Risk-Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten ist mit 96,3% DMFS im 5-Jahres-Follow-up ausgezeichnet.

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.

Wir möchten unsere Besorgnis über die Erwähnung klinisch-pathologischer Faktoren wie den Grad als 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

Die Verwendung von Genexpressionstests und molekularer Subtypisierung zusätzlich zu den traditionellen klinisch-pathologischen Faktoren verbessert die klinische Entscheidungsfindung

Klinisch-pathologische Faktoren, die zur Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie herangezogen werden, werden mit variabler Genauigkeit gemessen und sind sehr anfällig für persönliche 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).

"klinischer Zweifel" darstellen.

Darüber hinaus wird die Einbeziehung des MammaPrint Tests es Pathologen ermöglichen, herauszufinden, welche Patienten eine Behandlung benötigen und welche nicht.

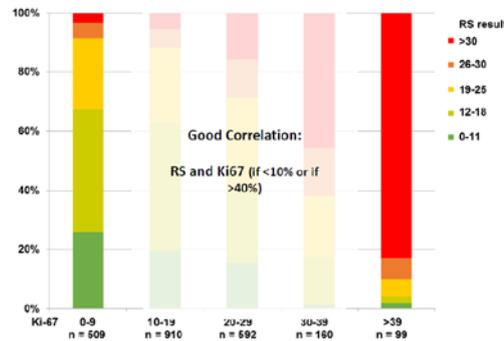
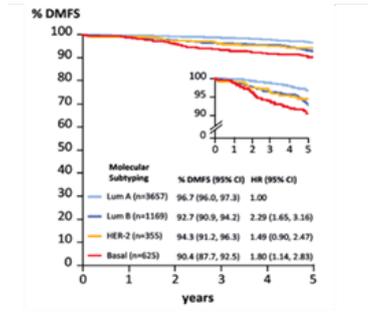
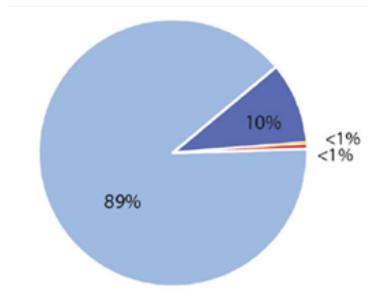


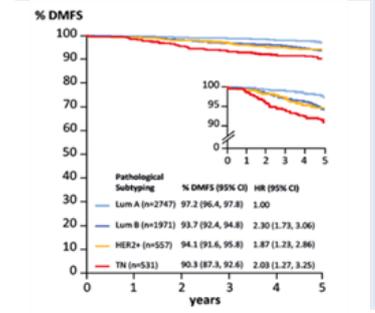
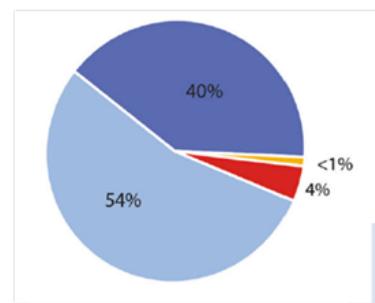
Abbildung 12. Korrelation zwischen Oncotype Dx RS Verteilung und Ki67 Expression in HR+ Tumoren in der PlanB Studie. Eine Korrelation zwischen RS und Ki67 ist nur dann erkennbar, wenn Ki67 <10% oder >40%.

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.

Molekulare Klassifikation
mittels MammaPrint und BluePrint



Pathologische Subtypisierung



- Luminal A-type
- Luminal B-type
- HER2-type
- Basal-type

Die Tumorklassifikation mit MammaPrint und BluePrint führt dazu, dass viel mehr Frauen als risikoarm eingestuft werden. 3657 Luminal-A-Patienten mit molekularer Subtypisierung im Vergleich zu 2747 Patienten mit klinischer Standard-Pathologie. Beide luminal A-Gruppen haben ein ähnliches Ergebnis, mit einem 5-Jahres-DMFS von 96,7% für molekulare, gegenüber 97,2% für die aktuelle Standardtherapie.

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.

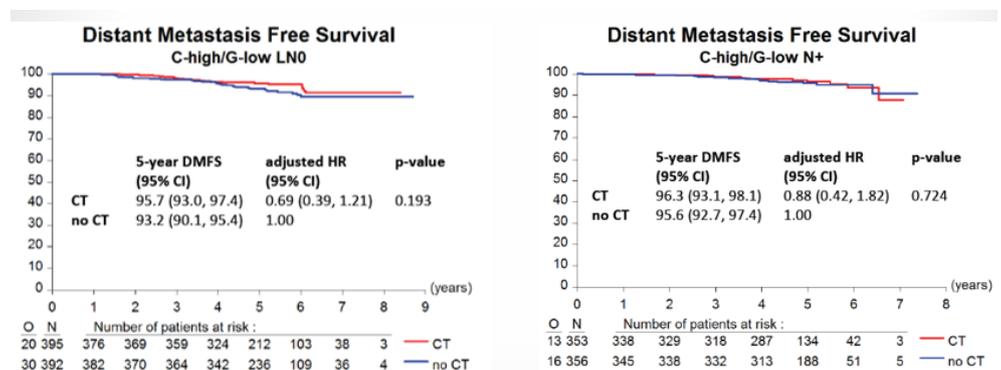
In einer Studie, die die Auswirkungen der Variabilität zwischen Beobachtern auf die Behandlungsstrategie bei Patienten mit klinisch Lymphknoten-negativen, nicht tastbaren Mammakarzinomen untersuchte, wurde bei 12% der Befunde eine Diskordanz zwischen lokaler und zentraler Überprüfung festgestellt (Postma *et al.*, Eur J Pharmacol 2013). Die Zuverlässigkeit von Grade als Prädiktor für die Bestimmung der Notwendigkeit einer 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 *et al.*, NPJ Breast Cancer 2018).

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.

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 (Wuerstein *et al.*, 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.

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 *et al.*, NEJM, 2016, Suppl Material Seite 10 und Abbildung unten). Bei 709 Patienten mit 1-3 positiven Lymphknoten, die klinisch als hochriskant eingestuft wurden, und MammaPrint Low-Risk, hatten die Patienten ein fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) von 96,3% mit Chemotherapie und 95,6% ohne. MINDACT 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.



Wir möchten auf die Aussage des G-BA kommentieren, dass das Verfahren der DGHO zur

In Anlage 3, S. 9, stellt der G-BA fest, dass "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". Sie

4. Februar 2019

"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.

stellen dann jedoch fest: **"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".** "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."

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 >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.

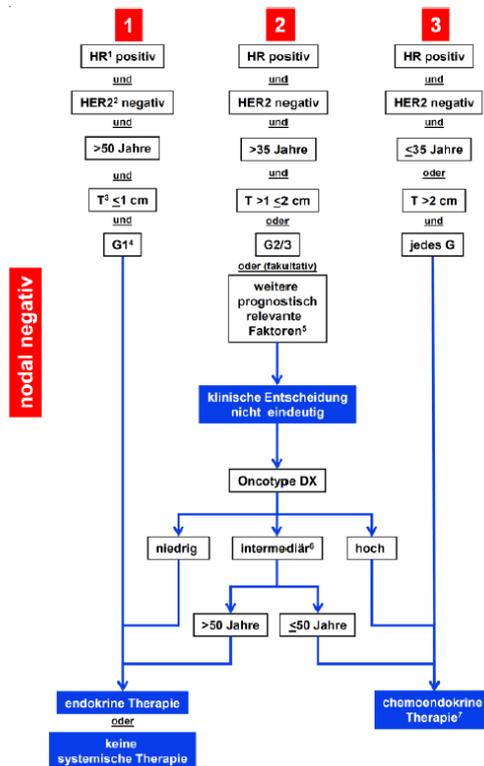


Abbildung 13. Reproduktion der Abbildung 1 aus dem DGHO-Positionspapier "Prädiktiver Biomarker für die adjuvante Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, nodalen Negativem Mammakarzinom". Hier zeigen wir nur die Optionen 1 bis 3 für ER+ HER2- LN0 Patienten.

Wir möchten zu den genannten zentralen Punkten der Qualitätssicherung Stellung nehmen, die vom G-BA

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 Health in den USA betrieben wird, schreiben die G-BA-Richtlinien vor, dass Tests lokal in Deutschland durchgeführt werden.

4. Februar 2019

berücksichtigt wurden (KBV, DKG, GKV-SV und PatV).

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.

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.

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 und NGS-Ergebnissen (Abbildung 14) (Mitterpergher 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).

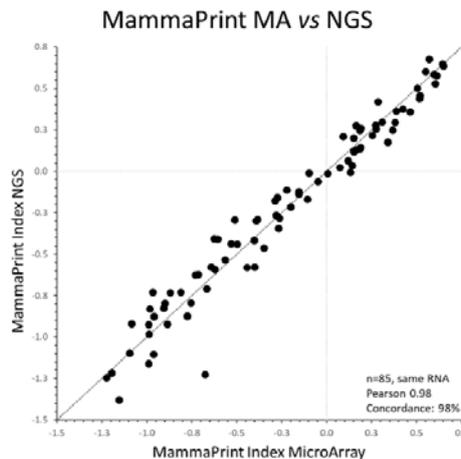


Abbildung 14. MammaPrint auf NGS-Plattform ist technisch äquivalent zu Microarray mit Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = 0,98$, und Übereinstimmung zwischen kategorischer High Risk und Low Risk MammaPrint Klassifizierung von 98%.

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.

Abschließend möchten wir aus Sicht des Patienten auf die Einschlusskriterien für Studien aus der Bewertung

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

4. Februar 2019

durch den G-BA kommentieren.

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. 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.

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 veränderten Behandlung mit endokriner Therapie voraus. Basierend auf den vorgestellten Studien (und weiteren unterstützenden Daten), liefert MammaPrint zusätzliche Informationen über Tumorbiologie 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.

Im obigen Text zitierte Referenzen

Referenzen

van 't Veer, L. J. et al. (2017) 'Tamoxifen therapy benefit for patients with 70-gene signature high and low risk.', *Breast cancer research and treatment*, 166(2), pp. 593–601. doi: 10.1007/s10549-017-4428-9.

de Boer, M., Voogd, A. C. and Tjan-Heijnen, V. C. G. (2017) '[A plea for selective use of the MammaPrint test].', *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 161, p. D1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401819> (Accessed: 23 January 2019).

Buyse, M. et al. (2006) 'Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer', *Journal of the National Cancer Institute*, 98(17), pp. 1183–1192. doi: 10.1093/jnci/djj329.

Cardoso, F. et al. (2016) '70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer', *New England Journal of Medicine*, 375(8), pp. 717–729. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.

Curigliano, G. et al. (2017) 'De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Oxford University Press, 28(8), pp. 1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.

Cusumano, P. G. et al. (2014) 'European inter-institutional impact study of MammaPrint', *Breast*, 23(4), pp. 423–428. doi: 10.1016/j.breast.2014.02.011.

Dowsett, M. et al. (2011) 'Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the international Ki67 in breast cancer working Group', *Journal of the National Cancer Institute*, 103(22), pp. 1656–1664. doi: 10.1093/jnci/djr393.

Drukker, C. A. et al. (2013) 'A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study', *International Journal of Cancer*, 133(4), pp. 929–936. doi: 10.1002/ijc.28082.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. (2011) 'Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials', *The Lancet*, 378(9793), pp. 771–784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), E. B. C. T. C. G. et al. (2012) 'Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.', *Lancet* (London, England). Elsevier, 379(9814), pp. 432–44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.

EBCTCG (2005) 'Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials', *Lancet*, 365(9472), pp. 1687–1717. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0.

Esserman, L. J. et al. (2017) 'Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades', *JAMA Oncology*, pp. 1–8. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1261.

Exner, R. et al. (2014) 'The multigene signature MammaPrint impacts on multidisciplinary team decisions in ER+, HER2- early breast cancer', *British Journal of Cancer*, 111(5), pp. 837–842. doi: 10.1038/bjc.2014.339.

Gluz, O. et al. (2016) 'West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 34(20), pp. 2341–9. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5383.

Goedendorp, M. M. et al. (2012) 'Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: a longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls.', *Cancer*. NIH Public Access, 118(15), pp. 3833–41. doi: 10.1002/cncr.26226.

Harrington, C. B. et al. (2010) 'It's Not over When it's Over: Long-Term Symptoms in Cancer Survivors—A Systematic Review', *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 40(2), pp. 163–181. doi: 10.2190/PM.40.2.c.

Harris, L. N. et al. (2016) 'Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 34(10), pp. 1134–50. doi: 10.1200/JCO.2015.65.2289.

Hayes, D. F. et al. (1996) 'Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Markers', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. Oxford University Press, 88(20), pp. 1456–1466. doi: 10.1093/jnci/88.20.1456.

Hudis, C. A. et al. (2007) 'Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system', *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), pp. 2127–2132. doi: 10.1200/JCO.2006.10.3523.

Jim, H. S. L. et al. (2012) 'Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy.', *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology, 30(29), pp. 3578–87. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5640.

Krop, I., Ismaila, N., Barlow, W., et al. (2017) 'Reply to J.L. Blum et al and S. Lange et al', *Journal of Clinical Oncology*, p. JCO.2017.75.860. doi: 10.1200/JCO.2017.75.8607.

Krop, I., Ismaila, N., Andre, F., et al. (2017) 'Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline focused update', *Journal of Clinical Oncology*, 35(24), pp. 2838–2847. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0472.

Liedtke, C. et al. (2017) 'AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2017.', *Breast care* (Basel, Switzerland). Karger Publishers, 12(3), pp. 172–183. doi: 10.1159/000477575.

- Lippman, M. E. and Hayes, D. F. (2001) 'Adjuvant therapy for all patients with breast cancer?', *J Natl Cancer Inst*, 93(2), pp. 80–82.
- Lux, M. P. et al. (2018) 'Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany', *The Breast*. Elsevier Ltd, 37, pp. 89–98. doi: 10.1016/j.breast.2017.11.002.
- Mook, S. et al. (2009) 'Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study', *The Lancet Oncology*, 10(11), pp. 1070–1076. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70254-2.
- Mukherjee, A. et al. (2018) 'Associations between genomic stratification of breast cancer and centrally reviewed tumour pathology in the METABRIC cohort', *npj Breast Cancer*. Nature Publishing Group, 4(1), p. 5. doi: 10.1038/s41523-018-0056-8.
- Postma, E. L. et al. (2013) 'Discrepancy between routine and expert pathologists' assessment of non-palpable breast cancer and its impact on locoregional and systemic treatment.', *European journal of pharmacology*, 717(1–3), pp. 31–5. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.033.
- Retèl, V. P. et al. (2013) 'Prospective cost-effectiveness analysis of genomic profiling in breast cancer', *European Journal of Cancer*, 49(18), pp. 3773–3779. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.001.
- Rivera, D. R. et al. (2018) 'Chemotherapy-Associated Peripheral Neuropathy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review', *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(2). doi: 10.1093/jnci/djx140.
- Rosenberg, S. M. and Partridge, A. H. (2013) 'Premature menopause in young breast cancer: effects on quality of life and treatment interventions', *Journal of Thoracic Disease*. AME Publications, 5(Suppl 1), p. S55. doi: 10.3978/J.ISSN.2072-1439.2013.06.20.
- Rossi, L. et al. (2015) 'Impact of Adjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Survival: A Real-World Population', *Plos One*. Edited by T. F. Bathen, 10(7), p. e0132853. doi: 10.1371/journal.pone.0132853.
- Saquib, N. et al. (2007) 'Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: Evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study', *Breast Cancer Research and Treatment*, 105(2), pp. 177–186. doi: 10.1007/s10549-006-9442-2.
- Seguí, M. Á. et al. (2014) 'Genomic profile of breast cancer: cost-effectiveness analysis from the Spanish National Healthcare System perspective', *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 14(6), pp. 889–899. doi: 10.1586/14737167.2014.957185.
- Simes, R. J. and Coates, A. S. (2001) 'Patient Preferences for Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: How Much Benefit Is Needed?', *JNCI Monographs*. Oxford University Press, 2001(30), pp. 146–152. doi: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003453.
- Simon, R. M., Paik, S. and Hayes, D. F. (2009) 'Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers', *Journal of the National Cancer Institute*, 101(21), pp. 1446–1452. doi: 10.1093/jnci/djp335.
- Sparano, J. A. et al. (2018) 'Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
- Thomas, J. S. et al. (2017) 'The BIG 2.04 MRC/EORTC SUPREMO Trial: pathology quality assurance of a large phase 3 randomised international clinical trial of postmastectomy radiotherapy in intermediate-risk breast cancer', *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer US, 163(1), pp. 63–69. doi: 10.1007/s10549-017-4145-4.

4. Februar 2019

- Viale, G. et al. (2017) 'Immunohistochemical versus molecular (BluePrint and MammaPrint) subtyping of breast carcinoma. Outcome results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT trial', *Breast Cancer Research and Treatment*, pp. 1–9. doi: 10.1007/s10549-017-4509-9.
- Wang, S.-Y. et al. (2018) 'Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal', *Journal of Clinical Oncology*, p. JCO.2017.76.594. doi: 10.1200/JCO.2017.76.5941.
- Wittner, B. S. et al. (2008) 'Analysis of the mamma print breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort', *Clinical Cancer Research*, 14(10), pp. 2988–2993. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4723.
- Wuerstlein, R. et al. (2017) 'Abstract P6-09-10: Results of multigene assay (MammaPrint®) and molecular subtyping (BluePrint®) substantially impact treatment decision making in early breast cancer: Final analysis of the WSG PRIME decision impact study', *Cancer Research. American Association for Cancer Research*, 77(4 Supplement), pp. P6-09-10-P6-09-10. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-09-10.
- Yang, M., Rajan, S. and Issa, A. M. (2012) 'Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: A decision-analytic model', *Cancer*, 118(20), pp. 5163–5170. doi: 10.1002/cncr.27443.
- Yao, K. et al. (2015) 'Molecular subtyping improves diagnostic stratification of patients with primary breast cancer into prognostically defined risk groups', *Breast Cancer Research and Treatment. Springer US*, 154(1), pp. 81–88. doi: 10.1007/s10549-015-3587-9.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Agendia N.V.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu
Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante
systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Verband der Diagnostika Industrie – VDGH e.V.	
30.01.2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“ oder Variante „Indikation und Testmerkmale inkl. Gene“	<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 klargestellt 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 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.</p> <p>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>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Verband der Diagnostika Industrie – VDPH e.V.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

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

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

Berlin, 30.01.2019

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 19.12.2018 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zum Beschlussentwurf über Änderungen der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgefordert. Die geplanten Änderungen betreffen sog. biomarkerbasierte (molekularbiologische) Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Die Bewertung von biomarkerbasierten Tests war im Oktober 2013 durch den GKV-Spitzenverband beantragt worden. Der G-BA beauftragte im April 2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Im Oktober 2016 legte das IQWiG hierzu einen Abschlussbericht vor (D14-01), der eine wesentliche Grundlage für die Beratungen des G-BA bildete. In diesem Bericht zog das IQWiG das Fazit, dass für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur beschriebenen Entscheidungsfindung auf Grundlage der ausgewerteten Studien zu diesem Zeitpunkt kein Anhaltspunkt vorliege. Diese Ansicht teilte der G-BA zunächst und beschloss, weitere Beratungen gemäß seiner Verfahrensordnung bis zum Vorliegen der entsprechenden Ergebnisse auszusetzen. Die Aussetzung sollte bis zum 31. Dezember 2023 gelten (vgl. hierzu die Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 06.04.2018).

Im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens zu diesem Beschluss ergaben sich aktuelle Hinweise auf relevante Studienergebnisse. Der G-BA beauftragte das IQWiG mit einer weiteren Bewertung, die in Form eines Addendums (D 18-01) am 05.09.2018 vorgelegt wurde. Darin erkannte das IQWiG unter Bezugnahme auf die sogenannte TAILORx-Studie einen Anhaltspunkt für einen Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. In dieser Studie war ein unter dem Markennamen Oncotype-DX® geführter Test eingesetzt worden. Zielgruppe waren Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall.

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hatte die damalige Einschätzung des G-BA (und auch des IQWiG), 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.

Von den unterschiedlichen Varianten des Beschlussentwurfs zur Spezifizierung der Methode (Anlage I, Nr. XX, § 2) unterstützt die BÄK den Formulierungsvorschlag von KBV und DKG.

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.

Es sollte weiterhin nicht aus dem Blick geraten, dass die neuen Möglichkeiten der genetischen Untersuchungen zweifellos im Sinne wissenschaftlichen Fortschritts zu begrüßen 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.

Zu den Maßnahmen der Qualitätssicherung

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 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.

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

- a) Fachärztin oder Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt Gynäkologischer Onkologie oder
- b) Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder
- 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.

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 vermengt werden, da die Regelungen des BGB (vgl. § 630e BGB) die Bezugnahme auf ergänzende Unterlagen ausdrücklich als kann-Regelung vorsehen.

Zum Merkblatt für Patientinnen

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 durchgängig gelungen. Manche Formulierungen sind schwer verständlich, teilweise mit Blick auf den Satzbau, teilweise inhaltlich. Beispielhaft hervorgehoben seien folgende Passagen:

„Je niedriger das Rückfallrisiko ist, desto geringer ist die Chance, dass die Vorteile einer Chemotherapie überwiegen.“

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.

„Wie wird das Rückfallrisiko routinemäßig bestimmt?“

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), Tumorgroße, Lymphknotenbefall und Alter im Zusammenhang mit letzter Regelblutung.“

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.

„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.“

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.

„Dann kann eine Bestimmung des Rückfallrisikos mit einem Biomarker-basierten Test vielleicht zu einer klaren Empfehlung führen.“

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.

„Es kommt darauf an, wie sie die Vor- und Nachteile einer Chemotherapie für sich und ihre persönliche Situation bewerten.“

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.

„Welches Rückfallrisiko Ihnen so niedrig erscheint, dass sie auf eine Chemotherapie verzichten ist individuell.“

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.

„Die Anwendung des biomarkerbasierten Testverfahrens ist dann sinnvoll, wenn eine Empfehlung zur Chemotherapie in Bezug auf andere Faktoren nicht eindeutig ist und Ihre Ärztin oder Ihr Arzt unsicher sind, ob eine Chemotherapie für Sie empfehlenswert ist und auch Sie selbst noch unentschieden sind.“

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.

„Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test wird in der vertragsärztlichen Versorgung von Ihrer gesetzlichen Krankenkasse übernommen“ (Vorschlag der Patientenvertretung).

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.

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: „...unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype Dx Breast Recurrence Score“ oder „*Diese Voraussetzungen werden etwa 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.

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

<p>Genomic Health Deutschland GmbH Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor 51103 Köln</p>	
<p>30. Januar 2019</p>	
<p>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</p>	<p>Begründung</p>
<p>Zu: Beschlussentwurf Anlage 1, Seite 1:</p> <p>§ 1 Beschreibung der Methode und Voraussetzungen zur Indikationsstellung</p> <p>(1) <i>Die Methode umfasst die molekularbiologische Analyse <u>von reseziertem Tumorgewebe</u> [...]</i></p> <p>Vorschlag zur klärenden Formulierung:</p> <p><i>„von ausreichenden Mengen an gewonnenem Tumorgewebe“</i></p>	<p>Im Beschlusstext sollte deutlich werden, dass die Gewinnung von Tumorgewebe in ausreichender Menge für die Durchführbarkeit des Tests vorauszusetzen ist.</p>
<p>Zu: Beschlussentwurf, Anlage 1, Seite 2</p> <p>§ 2 Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen</p> <p>KBV/DKG Variante „Indikation und Produktname“:</p> <p><i>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 <u>unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype Dx Breast Recurrence Score</u>.</i></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</p> <p><i>“... unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests.”</i></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. Vor diesem Hintergrund raten wir von Formulierungen ab, die eine geschützte Methode skizzieren.</p>

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

**Zu: Beschlussentwurf,
Anlage 1, Seite 2**

**§ 2 Spezifizierung der Methode und
anerkannter Indikationen**

**GKV-SV Variante „Indikation und
Testmerkmale inkl. Gene und Algorithmus“:**

(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, 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: [...]

[...] Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype DX Breast Recurrence Score erfüllt.

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

(2) Es wird eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Tests durchgeführt.

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 markt gängigen 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 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.

**Zu: Beschlussentwurf,
Anlage 1, Seite 2**

**§ 2 Spezifizierung der Methode und
anerkannter Indikationen**

**PatV Variante „Indikation und Testmerkmale
inkl. Gene“:**

(2) Es wird eine Expressionsanalyse von 16 mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

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.

Diese Voraussetzungen werden etwa vom Oncotype DX Breast Recurrence Score erfüllt.

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

(2) Es wird eine Expressionsanalyse unter ausschließlicher Anwendung des von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score[®]-Tests durchgeführt.

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 markt gängigen 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 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.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG

Abschnitt 3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums: Seite 6, zweiter Absatz

„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

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen.“

Vorschlag zur abweichenden Formulierung durch Zusatz wie folgt:

„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.“

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.)¹ in den Ausführungen dieser Version der Tragenden Gründe.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG

Abschnitt 3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums: Seite 6, letzter Absatz:

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 Risiko in dieser Gruppe, nach den Kenntnissen über die Funktionsweise des Tests, die eine Chemotherapie sinnvoll erscheinen lassen könnte nicht gerechtfertigt erscheint. Auch prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen jünger als 50 Jahre können nach der Bewertung des IQWiG erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten –

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des o.a. Abschnittes:

„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 Patientinnengruppe jedenfalls ab einem RS von

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.

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

11 die Überlegenheit der zusätzlichen
Chemotherapie zeigen.“

**Vorschlag zur Streichung des zweiten
Halbsatzes wie oben.**

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. ⁵

**Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur
Position KBV und DKG**

Abschnitt 3.3, Leitlinienempfehlungen, Seite 7

**Vorschlag zur Ergänzung dieses Abschnittes
wie folgt:**

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“ anhob.

Zwecks Hinzunahme und Vervollständigung aktueller Leitlinienempfehlungen ².

**Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur
Position KBV und DKG**

**Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung
des Nutzens, Seite 9, erster Absatz**

Auf dieser Grundlage stellt der G-BA fest, dass der Nutzen biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom als belegt anzusehen ist für Testverfahren, die unter dem Namen Oncotype DX® Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen [...]

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

“[...] für den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test.”

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.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG

Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz

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 [...]

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

“[...] auf den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test.”

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.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG

Abschnitt 3.4, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz, zweiter Satz

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.

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

„Eine Übertragung auf andere Testverfahren obläge dem verantwortlichen Hersteller gemäß

Die Führung des Nachweises der Zurechenbarkeit klinischer Daten zu einem Test obliegt dem verantwortlichen 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

<p>Genomic Health Deutschland GmbH Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor 51103 Köln</p>	
<p>30. Januar 2019</p>	
<p><i>einschlägiger Europäischer und nationaler Bestimmungen.“</i></p>	<p>durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.</p>
<p>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG</p> <p>Abschnitt 4, Sektorenübergreifende Bewertung, Seite 10, erster Absatz</p> <p><i><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></i></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</p> <p><i>„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.“</i></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>Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG</p> <p>Abschnitt 5, Gesamtbewertung, Seite 11, erster Absatz</p> <p><i>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 bei Patientinnen, [...]</u></i></p> <p>Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:</p> <p><i>„[...] auf das „biomarkerbasierte Testverfahren, den von Genomic Health Inc entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test, bei Patientinnen, [...]“</i></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>

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2, Version A: zur Position KBV und DKG

Abschnitt 5, Gesamtbewertung, Seite 11, zweiter Absatz:

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, aus denen die Unbedenklichkeit der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidung im Langzeitverlauf hervorgeht.

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

„[...] aus denen ein Nutzen der auf diesen Testverfahren basierenden Therapieentscheidungen im Langzeitverlauf hervorgeht.“

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 des IQWiG³ (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.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG

Abschnitt 9, Fazit: Seite 13

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...

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

“[...] das „biomarkerbasierte Testverfahren, den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score®-Test bei Patientinnen, bei denen...”

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.

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

Zu: Tragende Gründe, Anlage 2 Version A: zur Position KBV und DKG:

Anlage I Kurzbeschreibung lfd. Studien zum Abschlussbericht D14-01, Seite 16, Studienbeschreibung Plan B, letzter Satz:

Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.

Berichtigung:

5-Jahres Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert.

Cf. entsprechende Veröffentlichung von Nitz et al. aus 2017 ⁴

Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV

Abschnitt 2.3.2, Ergebnis des IQWiG-Addendums, Seite 6, sechster Absatz

„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.“

Vorschlag zur abweichenden Formulierung per Zusatz:

„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.“

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 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.)¹Error! Bookmark not defined. in den Ausführungen dieser Version der Tragenden Gründe.

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

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:

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 Risiko 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 –

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung dieses Abschnittes:

„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 (S. 21 f.), 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 Endpunkte hat zu keinen anderen Ergebnissen geführt.

Wir empfehlen, den o.a. zweiten Halbsatz zu streichen.

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.

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.⁵

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

Zu: Tragende Gründe, Anlage 3 Version B: zur Position GKV - SV

Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 8, vierter Absatz:

Über diese Aspekte hinaus sind für den G-BA weitere Gesichtspunkte relevant. Zunächst sei deutlich gemacht, dass die in der Studie nicht differierenden Ergebnisse von klinisch als mit höherem oder geringerem Rezidivrisiko klassifizierten Patientinnen nicht die Schlussfolgerung bedingen, dass die klinische Risikoabschätzung keine Bedeutung besitzt. Die Ergebnisse zeigen zunächst nur, dass die klinische Risikoeinstufung im Rahmen der in der Studie hierzu vorliegenden ergänzenden Auswertung den Ergebnissen der Risikoeinstufung durch den Test nicht widerspricht.

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

„Die Ergebnisse zeigten deutlich diskrepante Abweichungen der miterhobenen klinischen Risikoeinstufung im Vergleich zur Risikoeinstufung durch den Test, und es fehlten Hinweise auf Chemonutzen in den durch klinische Risikoeinstufung definierten Patientengruppen.“

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.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV

Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 9, zweiter Absatz:

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.

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

„Die Anwendung eines biomarkerbasierten Tests setzt voraus, dass die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom aufgrund klinischer und pathologischer Kriterien allein nicht eindeutig ist.“

Entsprechend Beschlusstext (Anlage 1, §1, Unterpunkt 2)

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:

Allerdings kann die durch die Deutsches 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.

Wir würden vorschlagen, diesen Kommentar zu streichen.

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 Tumorgroße keinen Einfluss auf den Chemonutzen nachweisen konnte.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV

Abschnitt 2.3.3, Zusammenfassende Bewertung des Nutzens, Seite 10, erster Absatz:

„auf die Testverfahren, die unter dem Namen Onocotype DX Breast Recurrence Score entwickelt wurden oder diesem entsprechen bei Patientinnen, [...]

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

„[...] auf den von Genomic Health, Inc. entwickelten 21-Gen-Recurrence Score[®]-Test, bei Patientinnen, [...]“

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.

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

**Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur
Position GKV - SV**

**Abschnitt 2.3.3 Ergebnis des IQWiG-
Abschlussberichtes, Seite 10, letzter Absatz:**

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.

**Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des
o.a. Teilabsatzes:**

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.

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 zwischen 11 und 25, erhöhtes Risiko bei einem Score größer 25) als die Therapieentscheidung maßgeblich leitende Klassifikation zu verwenden.

**Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung des
o.a. Teilabsatzes:**

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

Hier ist aus unserer Sicht die genaue Spezifikation erforderlich.

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-

Genomic Health Deutschland GmbH
Erna-Scheffler-Str.1a, 6th floor
51103 Köln

30. Januar 2019

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.

Recurrence Score®-Test durchführen oder Dritte zu dessen Durchführung ermächtigen.

Zu: Tragende Gründe, Anlage 3, Version B: zur Position GKV - SV

Abschnitt 2.4, Sektorenübergreifende Bewertung, Seite 11, dritter Absatz:

Daraus ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für prognostische Marker, die eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenige Patientinnengruppe ermöglichen, die von dieser tatsächlich profitiert.

Vorschlag zur ersatzweisen Formulierung:

„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.“

Ein Marker, der eine Begrenzung der Chemotherapie auf diejenigen Patientinnengruppen ermöglicht, die von dieser profitieren, ist als prognostisch und prädiktiv definiert.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	„Wir nehmen teil.“
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	---
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	---

Gezeichnet:

Erwin Morawski, Geschäftsführer Genomic Health Deutschland GmbH

¹ N Engl J Med 2018;379:111-21. DOI: 10.1056 /NEJMoa1804710 vom 3. Juni 2018, Supplementary Appendix, Absatz 6 C, Seite 14:

“6C. Adjustment in sample size for non-adherence.

Based on data available as of October 30, 2008 (18 months after study activation), there were higher than anticipated rates of non-adherence to randomized treatment in both arms of the recurrence score 11 to 25 group (12% on average), including the chemoendocrine therapy arm (17% received no chemotherapy) and endocrine therapy alone arm (7% received chemotherapy). This required a 73% increase in the number of patients randomized relative to a design with 100% adherence (based on the Lachin-Foulkes correction), to ensure adequate power. Based on assuming accrual of 6,860 patients accrued over 3.81 years, of whom up to 5% would be ineligible, it was projected that 6517 eligible patients would be required.”

² https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

³ IQWiG Abschlussbericht D14-01 v. 27.10.2016, Abschnitt 6, Fazit, S. 20

⁴ Nitz et al.; Breast Cancer Res Treat DOI 10.1007/s10549-017-4358-6

⁵ N Engl J Med 2018;379:111-21:

(p 119) “When the same clinical risk definitions were applied in our trial, 73.9% of the patients were at low clinical risk and 26.1% were at high clinical risk in the randomized treatment groups (Table 1), and we found no evidence suggesting a chemotherapy benefit in either risk group.”

Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
30. Januar 2019	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>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"> - Regeln beim Transfer von Tumormaterial an kommerzielle Laboratorien im Ausland, einschl. Datensicherheit und Datenschutz - Weiterer Forschungsbedarf bei prädiktiven Biomarkern <ul style="list-style-type: none"> o Ausweitung der Entscheidungshilfe auf weitere Patientengruppen o Identifikation der optimalen Biomarker-Panels 	
<p>2. Beschlussentwurf und Tragende Gründe</p> <p>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 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.</p> <p>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 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</p>	

30. Januar 2019

biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie erkannt, bezogen auf den Test Oncotype DX [4].

3. Integration der molekularen Diagnostik in den Gesamtprozess der Tumordiagnostik

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.

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 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.

Eine umfassende Auseinandersetzung mit der zentralisierten molekularen Tumordiagnostik durch kommerzielle Anbieter findet sich im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom August 2018 [6].

4. Weiterentwicklung von Biomarkern

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.

Offene Fragen sind:

- Können prädiktive Biomarker auch bei jüngeren Patientinnen zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt werden?
- Kann auch bei anderen Patientinnen mit hohem klinischem Rezidivrisiko, aber niedrigem genomischem Risiko, auf die Chemotherapie verzichtet werden?
- Welches ist der beste, prädiktive Test für die jeweilige Fragestellung? Hier sind auch indirekte Vergleiche auf der Basis prospektiv erhobener Daten denkbar.
- Wie können kombinierte Risiko-Scores entwickelt und validiert werden.

5. Referenzen

1. DGHO: Prädiktive Biomarker für die adjuvante Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, nodal negativen Mammakarzinom. Juni 2018.
<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/mammakarzinom/mammakarzinom-praediktive-biomarker-20180618.pdf>

30. Januar 2019

2. IQWiG: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom.
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fur-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaren-mamma-karzinom.6097.html>
3. Sparano J, Gray RJ, Makower DF et al.: N Engl J Med Jun 3, 2018. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. DOI: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710)
4. IQWiG: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom - Addendum.
<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fur-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaren-mamma-karzinom.6097.html>
5. DGHO: Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie.. zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert. Positionspapier vom 16. Januar 2019.
<https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>
6. Schirmacher P, Stenzinger A, Kirchner T: Zentralisierte Molekulare Tumordiagnostik durch kommerzielle Anbieter – Konsequenzen für Patienten, Krankenversorgung und Forschung, 2018. <https://www.springermedizin.de/zentralisierte-molekulare-tumordiagnostik-durch-kommerzielle-anb/16209162>
7. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB et al.: Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early **breast cancer** available in Europe. Cancer Treat Rev 62:74-90, 2018. DOI: [10.1016/j.ctrv.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.012)

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zum Entwurf des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses zu biomarkerbasierten Tests bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei primärem Brustkrebs.

NanoString Technologies, Inc.	
30 Januar 2019	
Stellungnahme/Meinung	Begündung
<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.¹</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.¹</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 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 zugrunde liegenden 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.² Daher entschied sich NICE, die Erstattung nur für EndoPredict, OncotypeDX, and Prosigna bei nodal-negativen Patienten zu</p>

	<p>empfehlen, bei denen ein mittleres Rezidivrisiko besteht, das durch einen validierten Algorithmus definiert wird, der auf klinisch-pathologischen Faktoren, wie beispielsweise dem Nottingham Prognostic Index oder PREDICT, basiert.</p> <p>In den NICE-Leitlinien wurde festgestellt, dass die Beweise für einen unterschiedlichen relativen Behandlungseffekt nach Risikogruppen aufgrund des Risikos einer möglichen Verzerrung schwach sind. ¹ 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, der größte Gewinn aller Tests. 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-Studie³ 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. ¹</p> <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.</p>
<p>Die Verwendung der OPTIMA-Vorstudie zur Ermittlung der verschiedenen Risikogruppenzuweisungen durch die verschiedenen Tests ist unangemessen und potentiell irreführend.</p>	<p>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. ^{1,2}</p>

	<p>Das IQWiG ließ außerdem außer Acht, dass die verschiedenen Tests unter Verwendung verschiedener Gewebeabschnitte eines einzelnen Tumors durchgeführt wurden, was aufgrund der Tumorheterogenität zu verschiedenen 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 veröffentlicht⁵, 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 Gewebeblocks von zwei Patientinnen genutzt wurden, um die Varianz der verschiedenen Gewebe zu belegen.⁶</p>
<p>Wir fordern dazu auf, die Ergebnisse TransATAC⁷ Studie zu berücksichtigen.</p>	<p>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.</p> <p>Es ist nicht verständlich, warum Vergleichsstudien, die mit denselben Patientinnen für alle Testungen durchgeführt wurden, trotzdem an der 70% -Schwelle scheitern sollten.</p> <p>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>
<p>Die IQWiG-Analyse und die darauf folgenden Empfehlungen des G-BA sollten eine Empfehlung zur Verwendung des Prosigna -Tests enthalten.</p>	<p>Der Prosigna-Test identifizierte in einer Vergleichsstudie mit OncotypeDX und EndoPredict, die 591 nodal-negative Patientinnen umfasste, eine Niedrigrisiko-Gruppe, die das geringste Risiko für Fernmetastasen aufwies, verglichen mit den anderen Tests.⁷ 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).⁸</p> <p>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>

Der Prosigna-Test bestimmt auch den **intrinsischen molekularen Subtyp** eines Brusttumors (Luminal A, Luminal B, HER2-Enriched und BasalLike) anhand der von Dr. Chuck Perou und Kollegen, der akademischen Gruppe, die im Jahr 2000 die molekularen Subtypen entdeckte, etablierten Methodik.⁹ Die Kombination dieser Informationen liefert den Ärzten die wichtigen und notwendigen zusätzlichen prognostischsten Informationen⁷ 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.

References

1. NICE Diagnostics Guidance 34. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>
2. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, Ward S, Wong R, Stein R, Brown J. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in people with breast cancer (update of DG10). *Technology Assessment Report: Final report to the National Institute for Health and Care Excellence, 2017.* <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/documents/diagnostics-consultation-document-2>
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower KI, Pritchard KS, Albain KS, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018 Jul 12;379(2):111-121.
4. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Apr 29;108(9).
5. Nielsen T, Wallden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, et al. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer.* 2014 Mar 13;14:177.
6. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
7. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 1;4(4):545-553.

8. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, et al. Comprehensive Comparison of Prognostic Signatures for Breast Cancer Recurrence in TransATAC. *The San Antonio Breast Cancer Symposium*. Presentation S5-06, 2016.

9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 200 Aug 17;406(6797):747-52.

Appendix A: Table 124 from NICE Diagnostics Assessment Report²

Table 124: 10-year distant recurrence rates by risk classification for Oncotype DX, Prosigna, IHC4+C and EPClin

Population	10-year distant metastasis-free interval (95% CI)			
	Oncotype DX*	Prosigna	IHC4+C	EPClin
LN0, NPI≤3.4, low-risk	0.983 (0.963-0.992)	0.986 (0.962-0.995)	0.975 (0.954-0.987)	0.971 (0.947-0.984)
LN0, NPI≤3.4, intermediate-risk	0.931 (0.867-0.965)	0.933 (0.857-0.969)	0.878 (0.747-0.943)	n/a
LN0, NPI≤3.4, high-risk	0.838 (0.577-0.945)	0.636 (0.297-0.845)	0.800 (0.204-0.969)	0.870 (0.714-0.944)
LN0, NPI>3.4, low-risk	0.854 (0.776-0.907)	0.923 (0.825-0.967)	0.873 (0.787-0.926)	0.848 (0.761-0.905)
LN0, NPI>3.4, intermediate-risk	0.798 (0.694-0.869)	0.796 (0.687-0.870)	0.788 (0.688-0.859)	n/a
LN0, NPI>3.4, high-risk	0.749 (0.598-0.851)	0.699 (0.584-0.788)	0.769 (0.645-0.855)	0.774 (0.688-0.83.8)
LN+ (1-3 nodes), low-risk	0.818 (0.727-0.880)	1 (n/a)	0.961 (0.851-0.990)	0.95 (0.811-0.988)
LN+ (1-3 nodes), intermediate-risk	0.754 (0.630-0.842)	0.807 (0.679-0.889)	0.758 (0.635-0.845)	n/a
LN+ (1-3 nodes), high-risk	0.686 (0.447-0.839)	0.707 (0.604-0.788)	0.672 (0.546-0.771)	0.716 (0.629-0.785)

* Equivalent data relating to RPSC (Oncotype DX plus clinico-pathological factors) were also provided by the study investigators. The cost-effectiveness of this option is explored within the sensitivity analyses

Appendix B: Section 5.5 from NICE Guidance 34¹

The committee considered the evidence on whether the tumour profiling tests can predict relative treatment effects associated with chemotherapy. The clinical experts stated that it is likely some patients could have a greater relative treatment effect from chemotherapy than others, for example, patients with hormone receptor-positive cancer that is not sensitive to endocrine therapy, but evidence is not available to support this. The EAG explained that the only evidence available to show a relative treatment effect for chemotherapy across different risk groups was for Oncotype DX, and the evidence included in the diagnostics assessment report was weak because it was at high risk of bias from potential confounding. The results of interaction tests (which show whether the tumour profiling test was able to predict a different treatment effect by risk group) in the adjusted analysis in the B20 study by Paik et al. (2006; LN-negative disease) remained statistically significant when adjusting simultaneously for clinical and pathological variables. However, the EAG also explained that the difference in relative treatment effects for chemotherapy in the B20 study may be overestimated because this was the Oncotype DX derivation data set. In the SWOG-8814 study by Albain et al. (2010; LN-positive disease) the results of the interaction tests remained statistically significant when adjusting for some individual clinical and pathological variables, but there was no analysis that

adjusted for these simultaneously, and the test was non-significant when adjusted for Allred-quantified ER status. The clinical experts explained that hormone receptor status may also predict relative treatment effects for chemotherapy. The committee considered that if all known clinical and pathological variables were included in the analyses of SWOG-8814 then it was likely that the results of the interaction test would no longer be statistically significant. This suggested highly uncertain relative treatment effects for chemotherapy according to the results of the tumour profiling tests for this group with LN-positive disease. The committee concluded that the evidence on the extent to which tumour profiling tests are able to predict relative treatment effects for chemotherapy is highly uncertain, but there may be some differences between Oncotype DX risk groups. The committee noted that no data were available to assess a difference in relative treatment effects for chemotherapy for EndoPredict, IHC4+C and Prosigna risk groups. However, it considered that it would be unethical to do a randomised controlled trial looking at the benefit of chemotherapy compared with endocrine therapy in patients with a clinically low or high risk of distant recurrence. It also noted that data on MammaPrint suggested no difference in relative treatment effects for chemotherapy.

Appendix C: Section 5.5 from NICE Guidance 34¹

The committee considered the evidence on clinical utility, that is, data from studies which assessed the ability of the tumour profiling tests to affect patient outcomes. It discussed the recently published results from TAILORx on Oncotype DX (see section 4.31), which showed that across all patients with Recurrence Score results of 11 to 25, there were no clinically relevant or statistically significant differences between those who had endocrine therapy alone and those who had chemotherapy plus endocrine therapy. The EAG noted that some subgroups, such as those with Recurrence Score results of 21 to 25 and those aged 50 or under, had results with confidence intervals above the non-inferiority margin, which suggested that there could be a clinically relevant difference in these subgroups. The EAG noted that patients included in TAILORx had hormone receptor-positive, HER2-negative and LN-negative disease, and met National Comprehensive Cancer Network guidelines for recommendation or consideration of chemotherapy. In the group with Recurrence Score results of 11 to 25, 73% to 74% were clinically low risk according to modified Adjuvant! Online. The committee acknowledged that the results from TAILORx may not be generalisable to clinical practice in the UK because the population who had chemotherapy in the study would not be routinely offered chemotherapy in an NHS pathway. It noted that, to fully understand the implications of the study for UK practice, a subgroup analysis of the TAILORx data would be needed investigating the performance of the test in predicting chemotherapy benefit for patients eligible for chemotherapy in the UK. The EAG explained that this had been requested but was not made available. The committee concluded that in principle TAILORx is an important piece of evidence showing the effectiveness of gene profiling to guide adjuvant chemotherapy decisions in breast cancer. But it is uncertain how applicable it is to people with breast cancer in the UK who are considering adjuvant chemotherapy treatment.

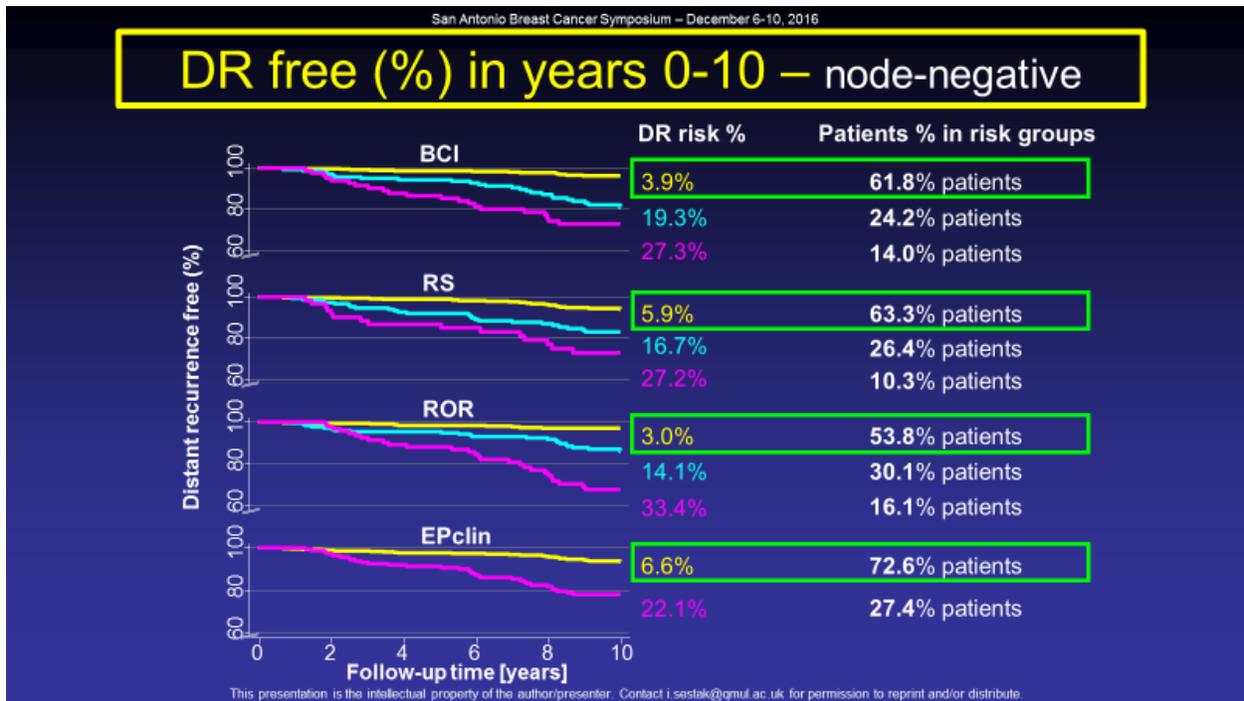
Appendix D: Table 1 from OPTIMA Prelim⁴

Table 1. Characteristics of the 302 patients

Characteristic	Total
Age, median (range), y	58 (40–78)
Menopausal status of participant, No. (%)	
Pre/perimenopausal	97 (32.1)
Postmenopausal	205 (67.9)
Number of involved nodes, No. (%)	
None	57 (18.9)
1-3	192 (63.6)
4-9	42 (13.9)
Positive sentinel node biopsy without clearance surgery	11 (3.6)
Histological grade, No. (%)	
1	19 (6.3)
2	201 (66.6)
3	82 (27.1)
Largest tumor size, median (range), mm	28 (2–170)
≤30 No. (%)	172 (57.0)
>30 No. (%)	130 (43.0)
Lymphovascular invasion reported, No. (%)	
No	169 (56.0)
Yes	122 (40.4)
Not known	11 (3.6)
Tumor type, No. (%)	
Ductal	214 (70.9)
Lobular	65 (21.5)
Tubular/cribriform	2 (0.7)
Mucinous	4 (1.3)
Micropapillary	1 (0.3)
Mixed	16 (5.3)

y=year

Appendix E: Slide 11 from Sestak et al. SABCS Presentation 2016⁷



Expected participation in the oral hearing

NanoString Technologies inc.		
participation options	invitation	Your feedback on participation
We participate.	A separate invitation will be sent to you	We Participate
We can not say right now whether we will attend the hearing.	A separate invitation will be sent to you	
We do not participate. We also do not want to participate in any appointment changes for this hearing.	They are not invited to the hearing.	

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 135 Abs. 1 und § 137c Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primärem Mammakarzinom

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 14. Februar 2019
von 11:02 Uhr bis 12:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (DfH)**:

Herr Prof. Dr. Bauer

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)**:

Frau Prof. Dr. med. Lebeau

Herr Prof. Dr. Wilkens

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Agendia NV**:

Herr Prof. Dr. Untch

Frau Dr. Koch

Angemeldete Teilnehmer für die **Genomic Health Deutschland GmbH**:

Herr Morawski

Frau Prof. Dr. Nitz

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Myriad International GmbH**:

Herr Dr. Kronenwett

Herr Raymond Francot

Angemeldete Teilnehmerin für den **Verband der Diagnostica-Industrie (VDGHO)**:

Frau Schäfer

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Nanostring Technologies GmbH**:

Frau Dr. Mellert

Herr Dr. Buckingham

Angemeldete Dolmetscherinnen für Herrn Dr. Buckingham:

Frau Izomoh

Frau Spieler

Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung zur zweiten mündlichen Anhörung im Rahmen des Bewertungsverfahrens „Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“ hier begrüßen.

Bevor ich Ihre Namen einzeln aufrufe, äußere ich die üblichen Vorbemerkungen – die meisten von Ihnen kennen das ja schon –: Wir erstellen ein Wortprotokoll dieser Anhörung. Daher haben wir die Bitte, dass Sie jeweils Ihren Namen nennen, bevor Sie einen Beitrag leisten. Außerdem setzen wir voraus oder hoffen, dass Sie mit der Veröffentlichung des Wortprotokolls einverstanden sind. Ansonsten gäbe es jetzt hier die Chance, dem zu widersprechen.

Ferner nenne ich unsere Rahmenbedingungen: Wir haben 90 bis maximal 120 Minuten für diese Anhörung vorgesehen, und wir machen Ihnen den Vorschlag machen, das ein bisschen inhaltlich zu strukturieren. Deswegen haben wir fünf Hauptpunkte vorgesehen, und zwar 1. Methodenbeschreibung, 2. Methodisch zur Evidenz, also die Diskussion zur Evidenz, 3. Konsequenzen für die Versorgung bei Einschluss von Oncotype, 4. Verwendung des Patientinnenmerkblatts und 5. weitere Vorschläge zum Vorgehen. Dies dient nur ein wenig für die Grobstrukturierung, damit wir alle möglichst viel von dieser mündlichen Anhörung haben. – Gut.

Jetzt begrüße ich Sie zunächst einmal in der Reihenfolge, und zwar einmal Herrn Professor Wörmann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann Herrn Professor Schmidt für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herrn Professor Bauer für die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, weiter Frau Professor Lebeau sowie Herrn Professor Wilkens für die Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Herrn Professor Untch und Frau Dr. Koch für die Firma Agendia, sowie Herrn Morawski und Frau Professor Nitz für Genomic Health. Weiter geht es mit Herrn Dr. Kronenwett und Herrn Francot für Myriad, Frau Schäfer für den Verband der Diagnostica-Industrie, dann für die Firma Nanostring Frau Dr. Mellert und Herrn Dr. Buckingham, der wohl ein bisschen später kommt, wenn die Botschaft richtig angekommen ist. Richtig?

(Frau Dr. Mellert [Nanostring]: Ja!)

Sie müssen so ein bisschen zwischen die beiden rutschen; dann sehe ich Sie auch. – Herzlich willkommen!

Wenn es keinen weiteren Klärungsbedarf gibt, dann rufe ich den ersten inhaltlichen Punkt auf. Das ist das Thema Methodenbeschreibung, also Beschreibung mit Testmerkmalen, Produktnamen, dieser Themenkomplex. – Wer mag beginnen? – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Generell sind wir von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe natürlich sehr positiv eingestellt, dass letzten Endes der Gemeinsame Bundesausschuss sich jetzt damit auseinandersetzt, dass es sinnvoll ist, in manchen Fällen genetische oder genomische Tests zur Risikoeinschätzung heranzuziehen. Das war ja, so muss man sagen, ein langer Weg. Die ersten genomischen Analysen waren 2000 publiziert worden. Jetzt, immerhin 19 Jahre später, steht das kurz vor der Routineeinführung auch in Deutschland, und das ist ganz klar als definitiv positiv zu sehen.

Was wir als etwas problematisch ansehen, ist der Fakt, dass in der Stellungnahme vom IQWiG in dem Addendum lediglich auf einen Test, nämlich den Oncotype DX, der prospektive Evidenz hat, rekurriert

wird und dass die doch umfangreiche und auch schon länger bekannte prospektive/retrospektive Evidenz für andere validierte Genexpressionsanalysen nicht berücksichtigt wird. Diese Verengung würden wir als Fachgesellschaft als problematisch ansehen, auch wenn wir es natürlich sehr positiv sehen, dass genomische Tests zur Risikoeinschätzung in selektierten Fällen verwendet werden können. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Das war jetzt doch eher das Grundsatzstatement zum Beginn. – Wer mag fortfahren? – Bitte.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich finde die Trennung zwischen den Punkten 1. und 2. etwas schwierig; deshalb fasse ich das auch eher zusammen. Wir sehen das in ähnlicher Weise. Wir befürworten grundsätzlich, dass in speziellen Konstellationen, so wie wir es letztlich auch in der S3-Leitlinie empfohlen haben, diese Tests zur Anwendung kommen können. Allerdings ist eben festzustellen, dass die Problematik hierbei darin besteht, dass die Evidenzgrundlage, die jetzt hier in dem Beschlussentwurf verwendet wurde, den Sie am 19. Dezember verschickt haben, doch sehr problematisch ist und auch im Gegensatz zu anderen international anerkannten evidenzbasierten Leitlinien steht.

Ich möchte da, weil es sehr aktuell ist, die NICE-Guidance für die Tests besonders hervorheben, die am exakt gleichen Tag publiziert wurden, wie Ihr Beschlussentwurf versandt wurde, und worin die Studien, die ausgewertet wurden oder für die Nutzenbewertung akzeptiert werden, doch umfangreicher sind als das, was letztlich vom IQWiG als relevant anerkannt wurde. Dadurch steht natürlich infrage, ob diese Evidenzbewertung des IQWiG tatsächlich maßgebend sein sollte und berücksichtigt werden soll, dass eben in anderen internationalen Leitlinien hierzu deutlich mehr Studien Berücksichtigung finden und dementsprechend auch dann mehr Tests empfohlen werden, weil für sie eine ausreichende Evidenz vorliegt, zumindest was die prognostische Vorhersehbarkeit und auch den klinischen Nutzen angeht.

Das möchte ich im Grunde zu dieser Evidenzbewertung sagen, als vielleicht einleitendes Statement. Ich denke, wir kommen vielleicht nachher noch zu den einzelnen Studien oder zur TAILORx-Studie. Ich möchte dann noch einmal getrennt Stellung nehmen, inwieweit die Evidenz hierfür tatsächlich ausreichend ist, um einen Vorteil sozusagen eines einzelnen Tests gegenüber anderen Tests hervorzuheben, weil wir in Zweifel ziehen, ob dies tatsächlich der Fall ist. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich nehme also schon mit, dass wir noch einen getrennten Punkt aufrufen, die Diskussion hinsichtlich der TAILORx-Studie. Ich habe hierzu auch schon Nicken von Herrn Professor Untch gesehen. – Wer möchte fortsetzen? – Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich spreche hier für Genomic Health. Ich habe aber in Deutschland die MINDACT-Studie als National Coordinator betrieben und bin Principal Investigator (PI) von der PlanB-Studie, die Sie auch in den Papers von Ihrer Seite wiederfinden werden. Ich glaube, sämtliche genomische Signaturen, die wir haben, geben uns seit jetzt etwa 20 Jahren – da möchte ich mich Herrn Schmidt anschließen – wichtige biologische Informationen, die wir sehr unterschiedlich in unseren klinischen Alltag gebracht haben.

Es gibt zwei genomische Tests, die im klinischen Alltag mit folgender Fragestellung überprüft worden sind: Was passiert, wenn ich diesen Test in der klinischen Entscheidung für oder wider eine Chemotherapie einsetze? Das sind der Mammaprint und der Oncotype DX in der TAILORx- und in der MINDACT-Studie. Meines Erachtens ist das in den Positionspapieren, die jetzt hier vorliegen, sehr richtig wiedergegeben. Ich glaube, dass man durchaus einen Unterschied machen muss. Auch wenn die biologische Information, die man hat, für alle Patienten aus jedem Test wertvoll ist, so sind doch

diese Tests, wenn Sie sie bei derselben Patientin anwenden, diskordant. Deswegen brauchen wir prospektive Untersuchungen, um zu gucken: Wie funktionieren die Tests tatsächlich in der Klinik?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Professor Nitz. – Frau Lebeau.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich möchte insofern dem Argument von Frau Nitz widersprechen, als dass nur prospektive Studien hier hilfreich seien. Ich denke, dass das problematisch ist, weil die prospektiv randomisierten Studien, die wir haben, ausschließlich lediglich einen Test verwendet haben und daher auch nur über diesen einen Test Informationen bieten, aber nicht darüber, ob dieser Test besser ist als andere Tests, weil kein Vergleich durchgeführt wurde. Dazu gibt es retrospektive Auswertungen zu prospektiv randomisierten Studien, die sich damit beschäftigt haben und nicht unbedingt einen oder keinen Vorteil, jetzt ausgesprochen für Oncotype, gesehen haben. Insofern liefern diese prospektiven Studien auch nur Teilinformationen oder Teilevidenzen.

Erstens. Die Argumentation, die auch in den Beschlusssentwürfen aktuell versandt wurde, wonach bei der OPTIMA-prelim-Studie ja gezeigt wurde, dass die verschiedenen Tests keine Konkordanz oder nur eine mäßige Konkordanz gezeigt haben, was die prognostische Abschätzung angeht, ist korrekt. Man muss aber sagen, dass eben danach nicht festzustellen ist, ob einer dieser Tests der beste Test ist, sondern nur, dass sie nicht alle Patienten in die gleiche Risikogruppe einstufen; das ist die einzige Information.

Zweitens. Die Einschränkung für diese Studie, die man nennen muss, was die Übertragbarkeit auf unser Kollektiv betrifft, über das wir jetzt reden, ist folgende: Wir reden ja jetzt hauptsächlich über Patienten der Kategorie Hormonrezeptor positiv, HER2/neu-negativ und nodal negativ. Aber in der OPTIMA-prelim-Studie waren Patienten mit eins bis neun oder null bis neun positiven Lymphknoten erfasst. Das heißt, ein beträchtlicher Anteil war nodal positiv. Ich möchte hierzu noch einwenden, dass dies die Übertragbarkeit dieser Studie auf unsere jetzige Diskussion sehr einschränkt. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Jetzt habe ich folgende Reihenfolge konstatiert: Herr Professor Untch, Herr Professor Schmidt, Frau Professor Nitz.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Guten Morgen! Ich kann das, was Frau Professor Lebeau sagt, nur unterstützen. Wenn wir schon dabei sind, die Testsysteme miteinander zu vergleichen, dann möchte ich nur eine einzige Arbeit zitieren; es gibt noch sehr viel mehr: Das ist die Arbeit aus dem *Journal of the National Cancer Institute* von Buus und Dowsett von 2016, die diese Testsysteme – in diesem Falle war das EPclin –, also den EndoPredict mit dem Oncotype DX, verglichen hat. Da passiert Folgendes: Ab dem Jahr fünf haben die Patientinnen mit dem Oncotype DX, die als „low risk“ eingestuft werden, eine dramatisch höhere Metastasierungsrate; ich schaue die Arbeit gerade an, damit ich sicher bin, dass ich das Richtige sage. Diese Frauen haben 27 Prozent Metastasen nach medianen zehn Jahren. Das heißt, sie wiegen sich in einer falschen Sicherheit, wenn man ihnen sagt: Sie sind „low risk“, Sie brauchen keine Chemotherapie.

Insofern kann ich nur unterstützen, dass man Folgendes nicht behaupten kann: Der Oncotype DX ist der einzige Test, der uns im klinischen Alltag die Wahrheit bringt, und das kann ich auch sagen nach 35 Jahren Behandlung von Brustkrebspatientinnen und als Leiter eines der größten Brustzentren in Berlin und auch als Sprecher der Deutschen Brustzentren. Es wäre eine Katastrophe für uns, die Leiter der Brustzentren, wenn wir jetzt meinten, dass nur dieses eine Testsystem, der Oncotype DX, das Allheilmittel ist. Ich werde danach zu den inhaltlichen Kritikpunkten der TAILORx-Studie noch kommen. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Ich will kurz auf das Statement von Frau Professor Nitz zurückkommen. Sie hat völlig recht, dass Oncotype tatsächlich prospektive Evidenz liefert. Aber das Thema ist ja, gerade was Prognosetests und Prognoseabschätzung angeht, durchaus komplexer, als wir es in rein prospektiven Tests – im Gegensatz zu Medikamenten – letzten Endes abbilden können. Es gibt nicht umsonst noch nicht einmal eine Handvoll von prospektiven Tests von Tumormerkmalen, und deswegen hatte man vor zehn Jahren – ich denke, das ist auch wirklich international weitgehend akzeptiert – diese prospektiv-retrospektive Kategorisierung, mit der man ein vergleichbar hohes Level an Evidenz erreichen kann, eingeführt.

Das Interessante – damit komme ich zum Schluss – ist, dass, wenn man sich die Daten, die man 2006 schon aus der ersten Studie zum Oncotype DX kennen konnte, anschaut und neben die Daten legt, die jetzt, 14 Jahre später, durch die TAILORx-Studie herausgekommen sind, das absolut vergleichbar ist. Selbst die Autoren in der TAILORx-Studie sagen sinngemäß, dass man letztlich diesen Effekt, dass Patienten mit einem intermediären Risiko keinen Nutzen von einer Chemotherapie haben, schon 2005 abschätzen konnte. Das gebe ich einfach nochmals zu bedenken. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich will ganz kurz Herrn Dr. Buckingham noch begrüßen – dann sind Sie gleich dran, Frau Nitz – und auch die beiden ihn begleitenden Dolmetscherinnen. Richtig? Das ist zum einen Frau Izomoh und zum anderen Frau Spieler. – Herzlich willkommen! – Frau Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich wollte nochmals Folgendes sagen: Es geht hier mitnichten darum, den besten Test zu klassifizieren. Ich glaube, da können wir trefflich streiten, weil wahrscheinlich alle Tests die Wahrheit nicht komplett abbilden; denn wenn Sie sie bei der identischen Patientin gegeneinander laufen lassen, kommen Sie zu unterschiedlichen Resultaten. Die einzigen Tests, die tatsächlich den klinischen Alltag überstanden haben, beschäftigen sich mit folgender Frage: Kann man entlang an diesem Test eine Entscheidung fällen? Das ist ja die Frage sowohl von der MINDACT als auch von der TAILORx. Das ist einfach in diesen prospektiven Studien mit großen Fallzahlen bewiesen. Ich glaube, dass das eine völlig andere Qualität im Hinblick auf die klinische Entscheidung hat.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Dr. Kronenwett.

Herr Dr. Kronenwett (Myriad): Ich will hier noch eine formale Sache ansprechen. Wir befinden uns hier in einem Methodenbewertungsverfahren. So, wie der Beschlussentwurf jetzt verfasst ist, auch wenn es umschrieben ist, handelt es sich doch letztendlich um eine Produktbewertung. Die Frage ist hier: Inwieweit kann eine Methodenbewertung eine Produktbewertung sein?

Daraus ergeben sich für uns doch einige Probleme. Wenn sich das jetzt als Produktbewertung gestaltet, was ist dann, wenn es Änderungen im Produkt gibt, nehmen wir einmal an, eine neue Plattform, Anpassung der RNA-Isolationsmethode oder sonst irgendetwas? Muss dann ein neues Bewertungsverfahren aufgenommen werden? Was ist mit anderen neuen Methoden? Muss dann jedes Mal – angesichts einer Verfahrensdauer von jetzt sechs Jahren ist es ja auch etwas, was doch durchaus als problematisch erscheint – für jedes einzelne Produkt in der Diagnostik ein solches Bewertungsverfahren durchlaufen werden? Das ist eine Problematik, die sich jetzt hier, unabhängig von den Dingen, die hier besprochen wurden, stellt und die aus unserer Sicht zu diskutieren ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es zu diesem, bei uns ursprünglich als erster Themenkomplex vorgeschlagenen Thema weitere Anmerkungen? – Herr Professor Untch.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Ich möchte gerne noch einen inhaltlichen Kommentar zu dem äußern, was Frau Professor Nitz gerade gesagt hat.

Natürlich ist der höchste Evidenzgrad aus prospektiv randomisierten Studien zu ziehen, aber ich weise darauf hin: Wir befinden uns hier beim G-BA, und wir wollen das immer mit dem besten klinischen Standard vergleichen, den wir haben. Das machen wir auch bei Medikamenten so, das machen wir bei technischen Mitteln, und ich hoffe, dass wir es auch hier so machen. Was ist denn der beste klinische Standard, den wir bisher hatten und auf gar keinen Fall verlassen würden und dürfen? Das ist das, was uns die Pathologen mit der guten und vielen und qualitätsgesicherten Arbeit an die Hand geben, die sie tun.

Deswegen möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf drei Tabellen aus dem IQWiG-Bericht 655 aus dem Jahr 2018 mit folgenden Daten lenken: Erstens Tabelle 2, Seite 19. Die Intermediate-Risk-Patientinnen aus der TAILORx-Studie, die in eine endokrine Therapie randomisiert wurden, waren zu 71 Prozent klinisch „low risk“. Wozu muss ich dann bei diesen nach MINDACT-Kriterien und anderen klinischen Kriterien – Tumorgroße, Grading usw., also das, was uns die Pathologen liefern – ermittelten 71 Prozent der Patientinnen einen Test machen, der ein Vielfaches dessen kostet und einen Aufwand bedeutet und der auch für die Patientin verwirrend sein könnte und häufig im klinischen Alltag verwirrend ist?

Zudem: 842 der 3.399 Patientinnen in dem endokrinen Arm alleine, intermediate Risk, waren klinisch „high risk“. Ich möchte bitte, dass uns die Firma oder die Autoren der Arbeit die Daten geben; das hat nämlich die MINDACT-Studie gemacht: Hatten diese Patientinnen mehr Rezidive, verglichen mit den anderen, bei denen der genomische Test Oncotype DX und die klinische Risikoeinstufung identisch waren? Diese Antwort fehlt uns.

Zweitens. Gleiche Tabelle, Seite 19: Von den Patientinnen, die im „intermediate risk“ in die Chemotherapie randomisiert wurden, waren 770 tatsächlich klinisch „high risk“. Bei ihnen hätte ich im klinischen Alltag sowieso eine Chemotherapie gemacht. Wozu brauche ich also einen Test, um das zu bestätigen, was ich eh schon mache? Aber die Diskrepanz interessiert mich mehr. 589 von 1.389 waren klinisch „low risk“. Ich möchte von der Firma oder von den Autoren wissen, ob diese Patientinnen gleich oder weniger oder mehr Chemobenefit hatten.

Jetzt kommt der entscheidende Satz aus dem IQWiG-Bericht (Kap. 5.1.1 Seite 5/6)

Eine solche Auswertung wurde in der Publikation nicht vorgelegt. Deshalb wurde am 15.06.2018 eine Anfrage an die Studienautoren gestellt, mit der Bitte, hier ergänzende Auswertungen vorzulegen. Diese blieb unbeantwortet.

Dann können wir hier und heute keine Schlussfolgerung ziehen, dass dieser Test das Beste für den klinischen Alltag der Brustkrebspatientinnen in Deutschland ist.

Ein Letztes noch: Die Firma behauptet seit Jahren, der Test sei prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie. Prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie bedeutet, dass in einer Gruppe, die man von mir aus mit dem Genomic Health oder Genomic Assay Risk als Hochrisiko einstuft, die Hälfte eine Chemotherapie bekommt, die andere Hälfte keine Chemotherapie bekommt und diejenigen, die eine Chemotherapie bekommen, einen signifikanten Benefit haben. Diese Daten fehlen; denn in der Intermediate-/High-Risk-Gruppe wurden alle Patientinnen mit Chemo therapiert, und leider Gottes hatten schon nach diesem relativ kurzen Follow-up 13 Prozent der Patientinnen Rezidive und Metastasen. Mitnichten ist dieser Test prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie.

Last, but not least: Auf Seite 35 des IQWiG-Berichtes 655 steht folgender Satz, und damit bin ich dann mit meinem Statement hier am Ende; mit meinen Argumenten bin ich noch lange nicht am Ende:

Bei den Studiencharakteristika der Patientinnen mit einem hohen Recurrence Score fällt auf, dass der Anteil an Patientinnen mit einem negativen Progesteronrezeptorstatus ...

– das ist das, was der Pathologe im Alltag macht –

...mit 29 % recht hoch ist. In den anderen Gruppen liegt dieser Anteil nur bis 8 %.

Mein Gott! Das ist eine Binsenwahrheit; das wissen wir schon lange. Diese Patientinnen sind Hochrisiko und brauchen kein Multigen-Assay, das 3.000 Euro und mehr kostet. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich möchte da die Patientenperspektive noch einmal beleuchten. Wenn ich bei meinem Doktor wüsste, er hat in 70 Prozent oder 75 Prozent eine Übereinstimmung gefunden, und er darauf basierend sagte, er habe in 70 Prozent richtig Chemotherapie indiziert, dann wäre mir als Patientin dies definitiv nicht genug. Wir haben ja jetzt tatsächlich erstmalig prospektiv untersucht: Wie indiziere ich Chemotherapie? Und wir sehen, in der TAILORx, zum Beispiel auch in dem Hochrisiko-Arm der TAILORx, wären 43 Prozent der Patientinnen klinisch als „low risk“ klassifiziert worden, hätten keine Chemo bekommen. Das heißt, ich gebe hier Chemo nach einem Test, und diese Studie hat gezeigt: Es gibt diese Low-Risk-, Intermediate- und High-Risk-Gruppen, und es gibt nur eine bestimmte Gruppe, die von Chemotherapie einen Vorteil hat. Dass dies nicht das Ende der Wahrheit ist, darin gebe ich Herrn Professor Untch absolut recht. Aber ich muss sagen: Hier ist das Bessere der Feind des Guten.

Wir haben nun eine neue Ära angefangen; Sie werden auch neue Substanzen finden, die ebenfalls nur mit einem Test zugelassen werden, beispielsweise das Atezolizumab. Das wird ein Test sein. Ein Gen, eine Mutation wird da ganz sicherlich ausschlaggebend für die Entscheidung sein, zu einem Medikament zu greifen oder nicht. Deswegen können Sie das alles nicht austauschen und vermischen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich weiß ich, dass es sich immer nicht besonders gut macht, wenn sich Ärzte vor Ihnen streiten, weil es Ihnen zu viel Freiheiten gibt, gegen uns zu entscheiden.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Es ist trotzdem zu verhindern.

Ich glaube, es gibt zwei große Punkte. Der eine Punkt in TAILORx war, glaube ich, dass wir ein „Proof of Principle“ bekommen haben. Wir haben seit über zehn Jahren – Herr Schmidt hat gesagt – von den Krankenkassen erbettelt, dass sie diese Tests bezahlen, damit wir Patientinnen keine Chemotherapie geben müssen. Mit TAILORx ist ein „Proof of Principle“ geschaffen worden. Deswegen will ich auf keinen Fall, dass wir hinter diesen Standard zurückgehen. Es ist in einer prädiktiven Studie gezeigt worden, dass wir letztlich über zehn Jahre nichts Falsches gemacht haben.

Ich glaube, der wichtige Punkt für uns ist jetzt von unserer Seite aus: Wir würden uns dringend wünschen, dass Sie einen solchen wie den entworfenen Beschluss auch verabschieden und nicht hinter das zurückgehen, was möglich ist, weil wir hiermit einen Standard gesetzt haben. Aber wir brauchen eine Öffnungsklausel. Wir brauchen eine Möglichkeit dahingehend, dass wir weiter das erforschen, was hier in der Diskussion herauskommt, nämlich, was langfristig der beste Test ist und ob es andere Gruppen von Patientinnen gibt, die ebenfalls mehr oder weniger von Chemotherapie profitieren. Deswegen dieser Vorschlag: Ja, so verabschieden, wie Sie es haben; aber es sollte eine Öffnungsklausel darin

sein, die nicht eine Monopolisierung bewirkt und damit auch Forschung für die nächsten Jahre und somit Auswertung von schon existierenden Daten verhinderte.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann Frau Professor Lebeau.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich versuche jetzt, erst noch einmal auf Herrn Kronenwetts Argument einzugehen und die Diskussion später erneut aufzunehmen. Aber zunächst zu der Problematik, dass wir hier über einer Methodenbewertung sitzen. Das sehen wir ganz genauso: Wenn Sie sich in der jetzigen Beschlussfassung auf einen einzelnen Test festlegten, dann dürfte auch dieser Test sozusagen nicht mehr weiterentwickelt werden. Das heißt, es wäre ein Hemmschuh, wenn man überlegt, wie lange es jetzt gebraucht hat, bis es überhaupt zu einem potenziell positiven Beschluss kommt, und wie lange es dann brauchen würde, um Modifikationen von Tests, Verbesserungen von Tests zu genehmigen. Für jedes einzelne Organ, für jede einzelne Situation, für jede einzelne Indikation müsste man ein vergleichbares Beschlussverfahren mit allen Möglichkeiten durchlaufen. Daher sähen wir es eben auch als hochproblematisch an, was letztendlich die Versorgungssituation und vor allen Dingen die Möglichkeit für Verbesserungen der vorhandenen Tests angeht, wenn man in einem solchen Verfahren, so wie jetzt geschehen, dezidiert festlegte, dass sozusagen nur ein bestimmter Algorithmus zugelassen würde.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Mellert.

Frau Dr. Mellert (Nanostring): Sehr verehrte Vorsitzende, verehrtes Gremium, Kollegen und Mitbewerber! Vielen Dank, dass wir hier vorsprechen dürfen.

(Das Mikrofon der Rednerin funktioniert nicht)

– Vielen Dank. Ich würde gerne das Wort zunächst an Herrn Dr. Wesley Buckingham weitergeben.

Herr Dr. Buckingham (Nanostring) [übersetzt durch eine Dolmetscherin]: Erst einmal vielen Dank, dass ich die Gelegenheit habe, heute zu Ihnen zu sprechen. Ich möchte einige Kommentare zu dem abgeben, was gesagt wurde.

Wir möchten gerne auf die Studie von Simon und Pick von 2009 hinweisen und sagen, dass es natürlich sehr gut ist, prospektive/retrospektive Studien zu nutzen. Diese Studie war eine Nicht-Interventionsstudie. Die Testleistung variiert natürlich in verschiedenen klinischen Subbereichen. Die Verallgemeinerung dieser einzelnen Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ist wirklich problematisch. Man kann also nicht von diesen Untergruppen auf die gesamte Bevölkerung schließen.

Alle Tests beziehen sich eigentlich auf die Fernmetastasen, die Fernrezidive, während sich das IQWiG aber auf das krankheitsfreie Überleben bezieht. Der direkte Vergleich ist hierbei wichtig; für den direkten Vergleich braucht man die Ergebnisse. Wenn man einen Vergleich zwischen den verschiedenen Assays vornimmt, ist das Spectrum Bias, also die Verzerrung, ein geringeres Problem, weil man die Tests immer am gleichen Patienten macht.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Vielleicht folgender Vorschlag, dies neu zu fassen und sich einfach noch einmal zu melden. Das ging jetzt so ein bisschen unter, weil das ein wenig schwierig war. – Gut. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie sind sehr höflich. Vielleicht darf man noch anmerken, dass eine methodische Belehrung dieses Gremiums nicht so notwendig ist.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich habe auch schon überlegt, ob wir nicht einfach in Englisch weitermachen. Aber das geht nicht; das ist mir gerade hier gesagt worden. – Gut, okay.

Also, wir waren – ich greife das jetzt noch einmal auf – bei folgendem Punkt, zu dem ich jetzt keine weiteren Wortmeldungen konstatiert habe: Wie gehen wir mit dem Thema rund um Produktnamen bzw. Einzelproduktbewertung und Methodenbewertung um? Gibt es dazu Ergänzungs- und Kommentarbedarf Ihrerseits? Ich frage dies, um den Faden wieder ein wenig aufzugreifen. – Das sehe ich jetzt nicht.

Dann waren wir bei dem zweiten Punkt, Evidenzdiskussion respektive Diskussion des IQWiG-Berichtes. Gibt es hierzu Ergänzungsbedarf? – Frau Lebeau.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich möchte da jetzt den Faden noch einmal ganz besonders aufgreifen, auch wenn wir die Diskussion schon begonnen hatten. Was die Evidenzbewertung durch das IQWiG angeht, so ist das für mich sozusagen der Schlüssel, was letztendlich die Schlussfolgerungen angeht, die daraus abgeleitet werden, oder zu einem möglichen Beschluss, den Sie zu vollziehen haben; denn hier besteht doch die Problematik, um es vielleicht auf Zahlen herunterzubrechen, dass das IQWiG am Ende des Tages insgesamt für seine Evidenzbewertung letztlich drei Studien akzeptiert hat.

Wenn ich noch mal die NICE-Guidance, einfach weil sie eben so aktuell ist, rekapitulieren darf, ist es so, dass bei der NICE-Guidance die Studienlage sozusagen nach vier Kriterien ausgewertet wurde. Was die prognostische Vorhersagekraft angeht, wurden zum Beispiel in der NICE-Guidance für den Recurrence Score, um nicht das Produkt zu nennen, also den Oncotype, elf Datensätze verwendet, für den Mammaprint zehn, für den Prosigna-Test acht und für den EndoPredict drei Datensätze. Ich führe dies nur auf, um Ihnen ein Beispiel zu geben, dass hier eine ganz andere Evidenzgrundlage verwendet wurde; denn wenn ich so viele Studien nicht bewerte, schaffe ich sozusagen, um einen etwas plakativen, vereinfachenden Begriff zu benutzen, eine Pseudo-Evidenz, die mir suggeriert, dass nur dieser einzelne Test die ausreichenden Kriterien liefert.

Wie gesagt, der NICE-Bericht ist sehr lesenswert, er ist in seiner Bewertung sehr komplex, sehr ausführlich. Die Kollegen der NICE-Gruppe sind eben zu dem Ergebnis gekommen, dass gerade unter Berücksichtigung der Kosteneffektivität, was wahrscheinlich das im Moment am schwierigsten zu bewertende Kriterium ist, weil es nämlich fast nicht zu sagen ist, ob nun einer dieser Tests tatsächlich kosteneffektiv ist oder nicht, dass in Erwägung all derjenigen Faktoren, die dort in Betracht gezogen wurden, eben nicht nur ein Test, sondern drei Tests in bestimmten Konstellationen zu verwerthen sind.

An dieser Stelle komme ich jetzt zu der Problematik der TAILORx-Studie, dass gerade auch in der NICE-Guidance, was die TAILORx-Studie angeht, kritisiert wurde, dass hier keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde, dass genauso wie vom IQWiG auch von der NICE-Gruppe eine Anfrage durchgeführt wurde, inwieweit bestimmte Subgruppen in der intermediären Risikogruppe auswertbar sind. Das wurde nicht getan, es wurde darauf auch nicht geantwortet. Das heißt, auch die NICE-Gruppe hat festgestellt, dass speziell für die englische Patientin oder für das UK eben nicht gesagt werden kann, inwiefern sozusagen bestimmte Subgruppen dann tatsächlich einen Benefit haben, inwieweit das kosteneffektiv ist, sodass dann also insgesamt drei Tests unter dem Strich übrig blieben, die empfohlen werden: Das ist eben der Oncotype, es sind aber eben auch Prosigna und EndoPredict; bei Mammaprint war wohl die Problematik der Kosteneffektivität am größten. Das gilt aber jetzt für die spezielle Situation in England. Dazu muss man sagen, was die Kosteneffektivitätsanalyse angeht, dass alle Firmen dem englischen Gesundheitssystem wohl besondere Rabatte angeboten haben, die aber leider geheim sind – sie hätte ich gerne gewusst –, und dass nur unter Berücksichtigung dieser speziellen Rabatte überhaupt die Annahme geäußert wurde, aber mit vielen Fragezeichen, dass es wahrscheinlich bei diesen drei Tests, die dann empfohlen werden, kosteneffektiv sei.

Damit will ich sagen: Unter dem Strich wird auch aus diesem NICE-Bericht deutlich, wie komplex die Situation ist, wie schwierig die Situation ist, wie sorgfältig die Evidenz zu bewerten ist, dass aber hier eben die Schlussfolgerungen anders waren als vom IQWiG und dass diese Schlussfolgerungen auch dem näherkommen, was die Bewertung der ASCO-Guidelines und auch der S3-Leitlinie angeht. Das heißt, Sie haben verschiedene evidenzbasierte Leitlinien, die zu anderen Schlussfolgerungen kamen als das IQWiG.

Ich möchte dies zu bedenken geben und deshalb auch ganz besonders an Sie appellieren, dies bei Ihrem Beschlussentwurf zu berücksichtigen, weil Sie zwar vermeintlich eine Tür für die Genexpressions-tests aufstießen – das ist richtig, und das wünschen wir uns auch alle –, aber im Grunde die Tür für die Weiterentwicklung anderer Tests und auch für die Durchführbarkeit und Möglichkeiten anderer Tests verschlossen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Lebeau, wobei ich an dieser Stelle wohl für das gesamte Gremium sagen kann: Danke für die nochmalige Zusammenfassung; wir kennen die NICE-Guidance. – Gut. – Ich hatte jetzt als Erstes den Vertreter des IQWiG. Wir können die Reihenfolge auch umgekehrt machen. Möchten Sie zunächst antworten? – Bitte.

IQWiG: Ich würde nur gerne auf eine aktuelle Entwicklung hinweisen, weil diese Anhörung primär auch dem Zweck dient, aktuelle Neuerungen noch einzubringen. Da ist vor drei Tagen von den Franzosen ein Papier veröffentlicht worden, von HAS, Haute Autorité de Santé; mein Französisch ist nicht sonderlich gut. Dieses Papier beschäftigt sich natürlich ebenfalls mit Mammaprint, Oncotype, EndoPredict, Prosigna, und das Fazit ist negativ. Die Franzosen empfehlen, für keinen dieser Tests die Kostenerstattung zu übernehmen.

Sie haben den Blick nach England gerichtet; ich würde insofern auch einmal den Blick nach Frankreich richten. Dann sieht man, dass hier das Entscheidungsspektrum durchaus relativ groß ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann Herr Morawski.

Herr Morawski (Genomic Health): Zunächst einmal vielen Dank für die sehr intensive Diskussion. Bezüglich der Guidelines nur ein ganz kurzer Kommentar; der Vertreter des IQWiG hat es gerade gesagt: Wir kennen die Guidelines. Das würde ich auch voraussetzen, das ist so: Meines Erachtens ist vielleicht zu bedenken, dass noch nicht alle Guidelines bereits die neuen TAILORx-Daten inkorporiert haben. Also, die ASCO-Guidelines waren noch zuvor geschaltet; das gilt, wenn ich mich nicht irre, auch für die S3-Guidelines. Die einzige Guideline, die das schon aufgenommen hat, ist die NCCN; sie ist nach der Publikation der TAILORx neu gemacht worden, und da ist zusätzlich noch einmal eine Differenzierung hineingekommen.

Ich würde jetzt nicht erneut auf die Nachbarländer verweisen. Die Holländer haben in der letzten Zeit ebenfalls ein Statement abgegeben; da gab es auch etwas, was dazu gesagt wurde. Aber ich denke, das führt zu weit, weil wir ja heute wohl hauptsächlich auf das deutsche System konzentriert sind.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich würde gerne Frau Nitz die Gelegenheit geben, sich hierzu zu äußern.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich will jetzt noch einmal jenseits der Wahrheitsfindung durch die Tests auf den klinischen Alltag hinweisen. Ich meine auch, dass es national unterschiedliche Entscheidungen gibt. Also, wenn heute zum Beispiel auf dem Boden klassischer Pathologie entschieden

wird, werden Sie sehen, dass im UK und in Österreich bei Fällen, bei denen wir uns für Chemo entschieden, in 30 bis 40 Prozent keine Chemotherapie gegeben werden würde.

Meines Erachtens muss man eben schauen: Was passiert, wenn man einen solchen Test in den klinischen Alltag einführt? Wer ist noch in der Lage – wir sitzen hier alle und haben uns in den letzten zehn Jahren auf diese Tests trainiert – zu unterscheiden, wo tatsächlich die Datenlage für den einzelnen Test ist? Die Datenlage für die jetzt genannten Tests ist gut; aber ich kenne wenigstens fünf sehr engagierte Hersteller eigener Testmarken, die so etwas ebenfalls auf den Markt bringen, und ich glaube, dass es eben zehn Jahre dauert, bis sie prospektiv tatsächlich den Nutzen nachweisen können. Das ist ja bereits geschehen. Ich glaube, dass die anderen Präparate, die hier vertreten sind, das natürlich auch machen können, und es wäre sehr wünschenswert, dies für Prosigna einmal zu haben. Aber ich würde hinsichtlich des klinischen Alltags sagen, dass Sie eine möglichst einfache und klare Definition finden müssten, damit wir tatsächlich einen Nutzen haben.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Nitz. – Herr Untch hat sich noch mal gemeldet, und dann würde ich eigentlich gerne die Möglichkeit zu Fragestellungen der Bänke zu diesem Themenkomplex eröffnen wollen. – Herr Untch.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Ich möchte zu dem, was Frau Professor Nitz gerade gesagt hat, Stellung beziehen. Ich versuche es einmal plakativ auszudrücken: Dieses „zu viel Chemotherapie“, das ist so das Totschlagargument, das Angstmach-Argument, mit dem man sehr gut ankommt. Wir müssen aber wieder zurück auf den Boden der Tatsachen. Ich möchte nochmals darauf hinweisen: 30 Prozent der Patientinnen in der TAILORx-Studie im „intermediate risk“ waren klinisch „high risk“. Ich möchte wissen, ob diese Patientinnen nicht doch mehr Metastasen hatten. Diese Antwort bleibt uns die Studienleitung schuldig, obwohl das IQWiG angefragt hat, und für längeres Follow-up befürchte ich, dass diese Patientinnen Metastasen bekommen werden. Es hört nicht auf im Jahr acht oder neun; die Metastasen kommen im Jahr 12, 13, 14, 15, 16. Das wissen wir bei Mammakarzinom.

Insofern, Herr Wörmann, bin ich ja schon einer Meinung, dass wir bei vielen Punkten hier zu diskutieren haben, welchen Test wir einsetzen, oder dass wir keine Monopolisierung betreiben; aber wir sind auch mal unterschiedlicher Meinung. Wir sind Ärzte, und wir behandeln anhand von wissenschaftlichen Evidenzen. Wie Sie sehen, interpretieren Sie möglicherweise wissenschaftliche Evidenzen anders als ich oder vielleicht auch anders als Frau Professor Lebeau; so ist es nun mal.

Der G-BA möchte sich hier ein klares Bild machen, und das klare Bild ist nicht so klar. Deswegen noch mal: Ich möchte das IQWiG und den G-BA bitten, die Studienleitung der TAILORx-Studie zu drängen, uns diese Daten zu geben, außer sie wollen sie verschweigen, was sie bisher getan haben.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich glaube, die Botschaft ist jetzt angekommen. – Ich würde jetzt die Fragemöglichkeit an die Bänke geben. – Patientenvertretung.

PatV: Wir sind gerade auch ein bisschen ratlos. Wir haben jetzt so viele Meinungen gehört, einmal, NICE hat neu gemacht, die drei werden genannt. Bei Herrn Professor Untch weiß ich es nicht: Wofür votieren Sie jetzt eigentlich, für noch andere Tests, oder wofür? Herr Professor Wörmann sagt, Onco-type mit Öffnungsklausel.

Aus Patientensicht stellen wir folgende Frage: Wie ist denn eigentlich jetzt die Versorgung? Man könnte ja meinen, es gibt gerade keine Versorgung. Was passiert denn gerade jetzt, was ist mit den Patienten, wie geht es denen? Wie haben Sie es gerade genannt, Herr Wörmann? Sie hätten die Kassen um die

Bezahlung der Tests gebettelt. – Uns würde interessieren, wie gerade jetzt die Versorgung ist. Was würde passieren, wenn wir nur den Oncotype einführen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Professor Wörmann, Sie sind direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können uns das wahrscheinlich aufteilen. – Es hat sich in den letzten zehn, 15 Jahren eine relativ bunte Landschaft ergeben, weil die Voraussetzung für den Einsatz der Tests bei allen war, dass es prognoserelevant war. Daraufhin haben wir dann den Schluss gezogen: Wenn es prognoserelevant ist, dann kann es auch für die Therapie prädiktiv sein, und bei der einen Gruppe von Patienten haben wir vielleicht eine Chance, auf diese Chemotherapie zu verzichten. Das waren die Einteilungen, die aber für jeden Test unterschiedlich sind.

Dann hat sich eine relativ bunte Landschaft ergeben, und dafür gibt es viele Gründe. Einer dieser Gründe ist zum Beispiel, dass EndoPredict relativ gut vom Pathologen, also vor Ort, durchgeführt werden kann. Andere haben andere Zugänge gehabt, und die Zentren haben sehr unterschiedlich entschieden. Ich habe nicht genau die Marktvorteile dazu, aber der Punkt ist meines Erachtens, dass jeder sich sozusagen mit seinen Tests vertraut gemacht hat. Das ist ein bisschen so, wie wir das in der Onkologie auch sonst kennen: Wenn es verschiedene Möglichkeiten gibt, dann muss jemand einen Test nehmen, mit dem er sich insgesamt wohlfühlt, den er in seinen Algorithmus einbaut. Außerdem haben erfreulich viele an Studien teilgenommen; auch dort wurden dann bestimmte Tests vorgeschrieben.

Insgesamt haben wir zum jetzigen Zeitpunkt eine bunte Gemengelage, kein Monopol für einen Hersteller. Es gibt dominierende Hersteller, weil es praktikabler ist, aber es gibt bisher, auch weil es nicht vergleichend evidenzbasiert einen Vorteil für einen Test gibt, nun eine klare Festlegung vonseiten der Fachgesellschaften: Man muss einen nehmen oder darf einen nicht geben.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): In der Reihenfolge als Antwortende darauf habe ich Herrn Untch und dann Frau Nitz notiert.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Ja, ich kann das, was Professor Wörmann gesagt hat, nur bestätigen: Wir haben einen Flickenteppich von evidenzbasierten Tests in Deutschland, die wir in den letzten zehn Jahre durchführen. Man darf ja nicht vergessen, wo wir gestartet sind. In den 90er-Jahren wussten wir eben nicht, was besser ist. Dann haben wir die Proteasentests uPA und PAI-1 eingesetzt, die hier vom IQWiG und vom G-BA auch mehrfach bewertet wurden, übrigens ein guter Protein-Assay, aber aus dem Steinzeitalter; so bezeichne ich das mittlerweile.

Jetzt zur Frage: Wie viele setzen in Deutschland EndoPredict ein, wie viele setzen Risk of recurrence ein, wie viele setzen Oncotype DX ein? Ich weiß es nicht, auch wenn ich der Sprecher der Brustzentren bin. Aber ich verspreche Ihnen, wie werden eine Umfrage machen und werden das wissen. Was gar nicht geht – ich weiß nicht, ob mir das erlaubt ist zu sagen –, ist, wenn die Firma Oncotype DX – ich kann Ihnen die E-Mail gerne weiterleiten – jetzt schon den Leitern der Brustzentren eine Rundmail schickt und vorwegnimmt, dass nur sie die Kostenerstattung bekämen, und schon in die Brustzentren in das Tumorboard hineingehen – Sie lächeln; ich kann Ihnen die Mail weiterschicken – und dann in die Tumorboards hineingehen wollen, um da Einfluss zu nehmen: Das geht nicht!

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, das nehme ich zur Kenntnis. Das kann aber nicht Gegenstand des hiesigen Anhörungsverfahrens sein. Darum bitte ich um absolutes Verständnis; denn am Ende diskutieren wir über unseren Beschlussentwurf, den wir Ihnen zur Stellungnahme zugeschickt

haben. – Herr Morawski, dann die Deutsche Krankenhausgesellschaft und anschließend Herr Schmidt. – Zuvor Frau Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich möchte hier einmal als Studienleitung der ADAPT- und der planB-Studie sprechen. Die planB-Studie ist 2009 gestartet und hat etwa 2.500 Patientinnen mit Oncotype DX; die ADAPT-Studie hat mittlerweile etwa 5.000 Patientinnen mit dem Oncotype DX, also sämtlich gesponsert durch die Firma – das muss man sagen –, und 800 Patientinnen sind in der MINDACT-Studie. Man muss also ganz klar sagen: In den letzten Jahren sind diese Patientinnen wohl weitestgehend sehr korrekt in Studien in Deutschland hineingegangen. Wo ein Bedarf für einen genomischen Test bestand, ist das unter Studienbedingungen tatsächlich evaluiert worden. Wir haben Tumormaterial von über 11.000 deutschen Patientinnen in einer deutschen Referenzpathologie liegen, nämlich bei Herrn Professor Kreipe, und wissen sehr genau, was in Deutschland mit den klassischen Prognosefaktoren passiert und wo wir stehen. Wir haben Follow-up-Daten für ein homogen behandeltes Patientenkollektiv, aus der PlanB Fünfjahresdaten, und aus der ADAPT werden wir diese Daten 2021 publizieren können. Das heißt, so viel Wildwuchs ist in Deutschland, auf dem deutschen Markt in den letzten Jahren nicht gewesen, weil es hier schlicht und einfach gelungen ist, das innerhalb der genannten Studien zu machen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Ich habe eine Frage, vor allem an Herrn Professor Untch, aber auch an die anderen. Wir haben heute sehr viel Kritik an der TAILORx-Studie und an dem Oncotype DX gehört. Ganz konkret meine Frage: Würden Sie so weit gehen, dass Sie sagen, dass der Nutzen des Oncotype DX nicht belegt ist?

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Dazu müssten wir uns erst noch mal zwei Tage unterhalten. – Ich möchte die Antworten auf meine Fragen bekommen, und dann bleibe ich Ihnen meine Antwort nicht schuldig. Zum jetzigen Zeitpunkt sage ich ein klares Nein.

DKG: Darf ich noch kurz erläutern, warum ich diese Frage gestellt habe? Ich glaube, dass sich in der gesamten heutigen Diskussion zwei Aspekte vermischen, einerseits die Frage danach, ob auch andere Tests eingeschlossen werden sollen – das ist eine berechnete Frage, darüber können wir gerne diskutieren –; aber den meisten Raum unter dem, was Sie heute erzählt haben, hat andererseits die Kritik an dem DX und an der hochrangig publizierten TAILORx-Studie eingenommen. Damit wir das für uns aber auch abschichten können, habe ich Ihnen diese Frage gestellt.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Vielleicht direkt dazu. – Darf ich? – Wenn etwas hochrangig publiziert ist, heißt das noch lange nicht, dass es nicht kritikwürdig ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das nicht so gerne; ich glaube, das wissen wir auch. Aber Sie wissen auch um die Bedeutung der Frage, die Ihnen gerade seitens der DKG gestellt wird, und um die Bedeutung der Antwort, die Sie darauf jetzt gegeben haben. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte das für evidenzbasiert, was in TAILORx da ist. Ich halte es im Rahmen genau dessen, was getestet worden ist, für eine gut aufgesetzte, gut kontrollierte klinische Studie, die den prädiktiven Wert dieses Testes belegt, und zwar genau in dem, was getestet worden ist, nicht darüber hinaus. Insofern ist es für uns eine hochwertige Studie. Ich glaube, ein kritischer Punkt ist der, den wir mit dem Vertreter des IQWiG diskutieren, ob wir dieselben Endpunkte wählen würden. Da kann man lange diskutieren, ob „Distant metastasis free survival“ oder „Disease

free survival“, also Fernmetastasen oder krankheitsfreies Überleben, ein Punkt ist. Sie haben sich analog dessen, was Sie sonst in Ihrer Methodik haben, für krankheitsfreies Überleben entschieden und haben keinen neuen Parameter aufgemacht. Ich glaube, man hätte durchaus den Parameter der Studie aufnehmen können; aber ich denke auch, das krankheitsfreie Überleben ein patientinnenrelevanter Endpunkt ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage beantwortet? Gut. – Ich habe vorhin Herrn Professor Schmidt übersprungen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Kurz noch eine jetzt nachgereichte Antwort zu der berechtigten Frage seitens der Patientenvertretung, wie es derzeit laufe: Tatsächlich ist es so, dass wir natürlich die Befunde aus der Pathologie bekommen, und es ist wirklich so, dass in den allermeisten Fällen die pathologischen Befunde inklusive Immunhistochemie, Ki 67 zum Beispiel, uns bei der Mehrzahl der Patienten zu einer klaren Entscheidung für oder gegen eine Patientin ermächtigen

(Zuruf von Herrn Prof. Dr. Wörmann [DGHO])

– pardon, für oder gegen eine Chemotherapie ermächtigen. Es gibt –wir hatten das auch mal ausgewertet, und die Zahlen sind mit anderen Kollektiven vergleichbar – etwa 15 bis 20 Prozent der Patienten, hinsichtlich derer wir sagen müssen: Okay, wir kommen mit den klassischen klinisch-pathologischen Tumortestungen nicht hin. Dann müssen wir uns für einen gut und sauber validierten Genexpressionstest entscheiden. Ob das jetzt der Oncotype DX sei oder einer der drei, vier anderen genannten Tests – da bin ich wieder bei einem Vorredner –, ist sicherlich auch ein wenig eine individuelle Entscheidung, die wir als Mediziner treffen müssen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich habe jetzt auf der Rednerliste Frau Mellert, Herrn Professor Wilkens und Frau Professor Lebeau. – Eigentlich müsste Frau Mellert beginnen; aber ich habe es nicht genau im Blick, wer zuerst dran ist. – Sie geben ab an Professor Wilkens.

Herr Prof. Dr. Wilkens (DGP): Zunächst zu Ihrer Frage aus der Praxis, wenn ich das so sagen darf: Ich betreue an meinem Institut jedes Jahr 800 Fälle mit primärem Mammakarzinom. Wir machen EndoPredict in einer Größenordnung von 25 Tests, und Oncotype wird weitergeleitet, ungefähr auch 25 bis 30 Prozent der Fälle, das heißt also, ein relativ kleiner Teil. Das war eine Zeitlang mal etwas mehr, ist aber einfach wegen der Kostenfrage sehr schnell abgeebbt, weil die KVen dann eben gesagt haben: Das zahlen wir nicht. Das ist aber so die Größenordnung; sie hat sich auch relativ stabilisiert.

Jetzt zu der Frage von der Krankenhausgesellschaft, und da möchte ich mich auch Herrn Wörmann anschließen. Man muss dazu ja wissen, in welcher Situation wir uns im Moment als Pathologen befinden. Wir machen unsere etablierten Standardfärbungen bzw. immunhistochemischen Sonderfärbungen, insbesondere für Östrogenprogression, Ki 67, HER2. Nun ist es für den Außenstehenden ein bisschen schwer nachzuvollziehen, was da eigentlich passiert; das ist für mich ebenfalls ein bisschen schwer nachzuvollziehen, was zwischen hier und da passiert: Man guckt da rein, man ist trainiert, und man hat über 20 Jahre Erfahrungen gesammelt, hat 10.000 Fälle davon gesehen und weiß schon so ungefähr, wohin es geht.

Aber es bleibt ein Graubereich, es bleiben diese berühmten 10, 15, 20 Prozent. Wenn Sie zum Beispiel in eine solche Färbung in der Ki-67-Färbung hineinschauen, dann ist es nicht das Problem, die Färbung mit 5 Prozent zu erkennen, eine Proliferation von 5 Prozent oder eine Proliferation von 50 Prozent, sondern der Klassiker sind 15 Prozent. Woher wissen Sie denn von mir, was ich für 15 Prozent halte? Das ist der entscheidende Punkt, das ist die Unsicherheit, und man muss sagen, es ist über die letzten

Jahrzehnte nicht gelungen, dieses Problem grundsätzlich zu lösen, und deswegen kommen jetzt diese Tests.

Insgesamt glaube ich, dass das der richtige Weg ist und dass man diesen Weg beschreiten muss, dass man aber unbedingt alle Möglichkeiten offenhalten muss, damit ein aggressiver Konkurrenzkampf für denjenigen Test einsetzt, der dann eben in den nächsten Jahren wirklich schnell als der als am validesten anzusehende Test dasteht. Das wird dann relativ schnell kommen.

Wo wir im Moment stehen, ist folgender Punkt: Wenn wir von 1.000 Patientinnen nur die Tumoren von 50 Patientinnen untersuchen können, dann können wir auf Dauer kein vernünftiges, statistisch signifikantes Material erreichen. Man muss diesen Schritt jetzt gehen, auch wenn die Tests als solche nicht so richtig toll sind – Sie merken ja schon, alles nicht ganz so schön –; aber es ist der Schritt in die richtige Richtung. Jetzt muss einfach, ganz platt gesagt, Geld ins System, und dann wird sich sehr schnell herauskristallisieren, was das Beste ist. Daran glaube ich ganz fest.

Man darf nicht vergessen: Alle diese Tests sind über zehn Jahre alt. Inzwischen ist so viel passiert. Wenn Sie die Möglichkeit für eine neue Firma oder für eine universitäre Forschungsgruppe eröffnen, ihnen zu sagen, wir nehmen euch auf, wenn ihr die und die und die Kriterien erfüllt, dann geht es los. Das wird für die Frauen sehr von Vorteil sein. Ich halte das für den entscheidenden Punkt. Deswegen kann ich Ihnen nur zustimmen, dass man sagt: Man muss jetzt diesen Schritt machen, auch wenn es nicht 100 Prozent sind, sondern vielleicht nur 80 Prozent. Aber das ist immer noch besser als das, was wir haben. Also, es muss vorangehen, und es muss – ich kann es nur wieder sagen – einfach Geld in die Hand genommen werden, damit das passiert, damit man auf Dauer wirklich einen Vorteil erreicht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann jetzt Frau Mellert.

Frau Dr. Mellert (Nanostring): Wir möchten nochmals hervorheben, dass nach unserer Beurteilung die Evidenz für alle vier hier genannten Tests gegeben ist – das zeigen die Guidelines aller maßgeblichen Gesellschaften –, um zu einer komplexen Erhebung und Betrachtung von Faktoren, die hierzu wichtig sind, und um mit den Patientinnen und zu ihrem Vorteil zu einer Entscheidung zu kommen, die einen Nutzen erwirkt. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann hätte ich als Nächstes Frau Professor Lebeau und dann Herrn Dr. Kronenwett.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich möchte noch mal zu der Frage von der Deutschen Krankenhausgesellschaft Stellung beziehen; ich kann leider Ihren Namen auf den Schildern nicht erkennen. Sie haben natürlich vollkommen Recht, wenn Sie darauf bestehen, dass wir hier diese zwei Punkte diskriminieren. Es geht auch nicht darum, jetzt infrage zu stellen, dass die TAILORx-Studie ein „Proof of Principles“ ist. Für mich besteht das Problem hier ganz klar in Bezug auf die Evidenz. Wenn es darum geht, diese Studie zu bewerten, dann stellt sich, weil wir eine Vorselektion von Studien haben, die wir sozusagen als Evidenzgrundlage benutzen, folgende Frage: Weist diese Studie dadurch, in welcher Art und Weise diese Bewertung bisher gelaufen ist, tatsächlich die beste Evidenz auf, die wir für diese Tests haben? Also, es geht nicht grundsätzlich um die Frage, dass die TAILORx-Studie eine prognostische Wertigkeit dieses Tests belegt, und zwar in prospektiv randomisierter Art und Weise, was die Studien sind, die wir uns wünschen. Aber das Problem besteht eben darin, dass die anderen Tests in dieser Weise gar keine Berücksichtigung gefunden haben, weil die Nutzenbewertung durch das IQWiG quasi einen Cut gelegt hat und alle unter diesen Cut gefallen sind. Das ist das Problem.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Vielen Dank für die nochmalige Klarstellung. – Herr Kronenwett und dann Frau Professor Nitz, danach Herr Untch und anschließend zu diesem Themenkomplex vielleicht noch mal Fragen von den Bänken.

Herr Dr. Kronenwett (Myriad): Ich stimme dem zu, dass es natürlich durchaus für alle Tests Verbesserungspotenzial gibt, dass es eine komplexe Situation ist, dass man hier weiter in der Versorgung Daten generieren sollte.

Ich denke, dass zum Beispiel in Großbritannien mit der NICE-Empfehlung, die ja hier schon angesprochen wurde, ein sehr guter Weg gegangen wird. Die Erstattung ist dort an die Einbringung der Patientinnen und der Daten in ein Register gebunden. Dadurch ergibt sich eine Beobachtung in der Versorgung der damit getesteten Patientinnen. In Frankreich ist der HAS-Bericht herausgekommen; dennoch steht in den nächsten zwei Jahren wie auch in den letzten beiden Jahren eine Kostenerstattung über dieses Innovationsprogramm zur Verfügung. Das heißt, die Patientinnen dort bekommen die vier Tests erstattet, aber auch jetzt mit einer Auflage, eine Studie durchzuführen, das heißt, eine Versorgungsforschungsaktivität begleitend zur Erstattung zu betreiben. Ich denke, das wäre ein Weg, den wir hier in Deutschland auch gehen könnten, dass man, basierend auf der Evidenz, die ja für alle Tests existiert, eine Erstattung befristet ermöglicht, begleitet von einem Register oder begleitend zu einem Versorgungsforschungsprogramm.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dann habe ich auf der Rednerliste Frau Nitz, Herrn Untch und dann die KBV.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich muss noch einmal aus diesen sehr schmerzhaften Erfahrungen um die MINDACT-Studie und die PlanB-Studien berichten. Ich glaube, das bedeutet, Eulen nach Athen zu tragen, weil ich denke, methodisch ist Ihnen Folgendes klar, und deswegen haben Sie Zehnjahresdaten gefordert: Um einen solchen Test zu evaluieren, braucht man tatsächlich eine saubere Studie und Zehnjahresdaten. Die MINDACT-Studie hatte als Basis ein Budget von 47 Millionen Euro, womit wir starteten und womit wir nicht ausgekommen sind. Das waren EU-Gelder. Ich erwähne dies nur, um einmal zu sagen, wie wichtig es damals den wissenschaftlichen Behörden auch in der EU war, so etwas zu tun. Ich glaube, dass wir mit der nächsten Generation Tests auch zehn Jahre warten müssen, bis wir sie tatsächlich abschließend beurteilen können, und dass wir dann schon bei einer völlig anderen Generation von Tests sein werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Nitz. – Jetzt noch mal zur Klärung der Rednerliste: Ich habe Herrn Professor Untch, Herrn Morawski und dann die KBV.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Vielleicht ist die Antwort an Sie von der Deutschen Krankenhausgesellschaft vorhin zu kurz geraten. Die Frage nach dem prädiktiven Wert der Tests – Herr Wörmann, Sie hören mir jetzt bitte kurz zu – ist nicht beantwortet. Prädiktiv bedeutet, ich sage der Patientin: „Sie haben ein hohes Risiko, Sie brauchen eine Chemotherapie“, und sie hat einen deutlichen Benefit von der Chemotherapie, verglichen mit der Patientin, die diese Chemotherapie in dieser Situation nicht bekommen hat oder hätte.

Erstens. Dafür fehlt mir die Evidenz aus sämtlichen Studien inklusive der TAILORx-Studie. – Zweitens. Der prognostische Wert all dieser Testsysteme, die hier besprochen wurden, ist hochevident prognostisch, das heißt, ich sage der Patientin: Sie haben eine gute Prognose, Sie brauchen keine Chemotherapie, bei Ihnen reichen fünf oder maximal zehn Jahre einer antihormonellen Therapie, Sie brauchen

keine Chemotherapie. – Darum geht es hier, um Haarverlust usw., um die Verminderung der Lebensqualität. Das wissen wir alle.

Was wir in der TAILORx-Studie und auch in der ganzen Geschichte dieses Testes gesehen haben, ist, dass an den Stellschrauben der Cutoffs wiederholt herumgemacht wurde: Einmal war der Wert für „intermediate risk“ von 18 bis 31, und dann haben Sie plötzlich gemerkt: Oh, Vorsicht, hier könnte den Patientinnen im Intermediate Risk, denen wir keine Chemotherapie geben wollten, etwas Schlimmes passieren, sie entwickeln Metastasen; also lass uns mit dem Cutoff heruntergehen. – Genau deswegen sind über 70 Prozent dieser Patientinnen im „intermediate risk“ klinisch „low risk“. Das heißt, ich erkenne das mit den Faktoren, die Professor Wilkens mir aus der Pathologie schickt; da brauche ich diesen Test nicht. Was mir fehlt – letzter Satz –, ist der Punkt, den ich wiederholt heute gesagt habe, nämlich die Daten derjenigen Patientinnen aus der TAILORx-Studie, denen man die Chemotherapie nicht gegeben hat, obwohl man sie ihnen gegeben hätte, weil sie anhand der Patho-Faktoren „high risk“ waren, und diese Antwort habe ich nicht bekommen.

Deswegen noch mal – Schlusswort zu diesem Thema –: Dieser Test ist nicht prädiktiv für den Nutzen einer Chemotherapie. – Punkt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Darstellung. – Herr Morawski.

Herr Morawski (Genomic Health): Ich habe jetzt gleich zwei Punkte. – Zuerst zur Frage der Patientenvertreterin: Sie hatten gefragt, ob man dann die Patienten in Deutschland versorgen kann, ob das also, wenn man sich für einen Test entschiede, funktionierte. Ich weiß nicht, ob Ihre Frage schon beantwortet war; ich wollte darauf noch mal zurückkommen. Grundsätzlich haben wir mittlerweile bei mehr als 900.000 Frauen Tests mit dem Oncotype durchgeführt. Das heißt also, generell – das hat Frau Professor Nitz auch gesagt – sind es auch in Deutschland mittlerweile 25.000 Tests. Von der Kapazität sollte es möglich sein, den deutschen Markt, alle deutschen Frauen, die dafür infrage kommen, auch mit einem Test zu versorgen. Also, die Gefahr, dass es der Flickenteppich ist – – Ich denke, wir können auch in Zukunft sicherstellen, dass die Patienten nicht nur das Gefühl haben, gut versorgt zu werden, sondern sie einen Test bekommen werden. Vielleicht ist das für Sie eine Antwort auf Ihre Frage. – Okay; vielen Dank. – Das war der erste Punkt.

Ich möchte mich ungern mit Professor Untch streiten, das wäre mir nicht lieb. Es gibt eine neue Veröffentlichung zum Thema Prädiktion; Autor ist Charles Geyer aus der B20, die sich noch mal mit der Frage Prädiktion beschäftigt. Sie ist gerade unlängst herausgekommen; das würde ich jetzt einfach nur einmal zur Situation noch ganz kurz sagen. Meines Erachtens wäre das vielleicht dann genug zum Thema Prädiktion: Uns ist wichtig, dass wir nach wie vor immer wieder auf die Evidenz und auf die vorliegenden Langzeitdaten zurückkommen, ebenso auf folgende Fragestellung: Wie viel Sicherheit bietet das der Patientin? Da gibt es ja durchaus eine unterschiedliche Sicht der Dinge; das merkt man hier. Nichtsdestotrotz ist es das, was die Studiengruppe wollte: Langzeitdaten aus einer sehr großen Patientengruppe, die sehr relevant für den Markt ist. Auch in der Studie zeigt sich eben, dass es eine Diskrepanz zu den klassisch pathologischen Faktoren gibt. Ich glaube, auch das ist aus der Studie unstrittig ablesbar.

(Herr Prof. Dr. Untch [Agendia]: Das ist kein Markt, das sind Patientinnen!)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. – Ich gebe jetzt, auch wenn weitere Wortmeldungen vorliegen, das Wort zunächst an die KBV.

KBV: Ich habe eine Frage an die DGGG oder auch an Herrn Professor Untch. Sie haben in Ihren Stellungnahmen mehrfach berichtet, dass der Anteil der Frauen mit niedrigem Risiko in der TAILORx-Studie relativ hoch war. Wie lässt sich denn unter diesen Umständen erklären, dass es dann doch relativ hohe Rezidivraten gab? Das krankheitsfreie Überleben betrug ja nur bei 85 Prozent in beiden Gruppen, ob mit oder ohne Chemo. Wie passt das zusammen?

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Dazu dürfen Sie nicht mich fragen, das müssen Sie die Firma fragen, die die Studie gesponsert hat, sorry. – Sie haben mich gefragt, oder?

KBV: Sie hatten den Punkt aufgegriffen, dass sie ein klinisch so niedriges Risiko hatten, dass sie eigentlich keine Chemo gebraucht hätten.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Ich will nur den Unterschied sehen zwischen dem klinischen Risiko anhand der pathohistologischen Faktoren und dem, was der Test zu beweisen meint, und der fehlt mir. Er fehlt mir! Es geht nicht darum, wie das absolute Risiko für Metastasen ist. Ich möchte die Daten haben. Ich habe sie nicht gesehen, wir haben sie nicht bekommen. Das IQWiG hat sie im Juni verlangt, sie liegen nicht vor.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ja, der Punkt ist deutlich geworden. – Jemand zu der Frage von der KBV? – Frau Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich denke, dass da viele Niedrigrisikopatientinnen enthalten sind, liegt an der Auswahl der Patientinnen, weil es hormonsensible Tumoren sind. Sie haben primär eine gute oder bessere Prognose, und sie sind nodal negativ. Das sind also klassisch diejenigen Patientinnen, die aus dem Screening kommen, was wir ja auch alle befürworten. Das ist also eine Niedrigrisikogruppe – die Gruppe ist sehr heterogen –, und meines Erachtens versuchen wir Folgendes herauszufinden: Wer in dieser Gruppe braucht eine Chemotherapie? Nach der TAILORx sind es 15 Prozent aus dieser Gruppe; das ist ja ein kleiner Anteil. Das heißt, 85 Prozent der Patientinnen können Sie die Chemotherapie ersparen, ohne ein Sicherheitsrisiko einzugehen; das können Sie. Zudem wissen Sie, wem Sie Chemotherapie geben. Das ist das Ergebnis aus dieser Studie, in einer Low-Risk-Gruppe gemacht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frage beantwortet? – Nein.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Dann tut es mir leid.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Die Problematik der TAILORx-Studie besteht in der Übertragbarkeit auf die heutige Situation. Das ist das, was letztendlich auch diesen Punkt, den Sie machen, berührt. Diese TAILORx-Studie wurde ja in einer Zeit ins Leben gerufen, da in Amerika, wo die Studie sozusagen hauptsächlich beheimatet war, fast jede Patientin, die eben Hormonrezeptor-positiv, nodal negativ, HER2-negativ war, potenziell eine Chemotherapie bekommen hätte. Dadurch sammeln sich in dieser Studie überproportional viele Patientinnen, die nach heutigen Gesichtspunkten vermutlich gar nicht für eine Chemotherapie infrage kämen. Dies ist der erste Punkt.

Zweiter Punkt: In der heutigen Situation, in Deutschland zumindest, verwenden wir eben auch Ki-67 als Faktor. Wir verwenden auch die Stärke der Hormonrezeptorexpression, was damals nicht der Fall war. Es macht einen Unterschied, ob ein Tumor 90 Prozent positive Tumorzellen oder 3 Prozent positive Tumorzellen hat. Beide sind positiv, aber es hat einen ganz anderen Wert.

Der dritte Punkt, den ich hier machen möchte, ist der, dass 93 Patientinnen in der TAILORx-Studie eine Chemotherapie bekommen haben, die nicht dem heutigen Standard entspricht. Es haben also nur 7 Prozent zumindest von der Wahl der Medikamente her eine Chemotherapie bekommen, die dem heutigen Standard entspricht, also auch diejenigen in der Hochrisikogruppe nicht.

Diese Punkte sollen Ihnen nur verdeutlichen, dass a) sicherlich die Auswahl der Patientinnen in die TAILORx-Studie nicht denjenigen Patientinnen entspricht, in Bezug auf die wir heute vor einer Chemotherapie zur Beantwortung einer Ja-/Nein-Frage den Test überhaupt anwenden würden und dass b) in dieser Studie die Aussagekraft im Hinblick auf die Therapieerfolge eingeschränkt ist, weil die Patientinnen in großer Mehrheit keine Chemotherapie nach heutigem Standard bekommen haben. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Da muss ich widersprechen. Das TC-Regime ist in Amerika ein sehr häufig genutztes; etwa 40 Prozent der Frauen bekommen das TC, weil das Anthrazyklin, das in den deutschen Regimen zum Beispiel enthalten ist, kardiotoxisch ist. Ich habe gerade die planB-Studie beim *Journal of Clinical Oncology* – das können Sie nächste oder übernächste Woche lesen –, an über 2.400 Patientinnen mit einem etwas höheren Risikoprofil als dem in der TAILORx. Da ist TC genauso gut wie viermal Docetaxel. Zudem gibt es aus den amerikanischen ABC-Studien und aus der Johns-Studie über 5.000 Fälle, die zeigen, dass das für diese Risikogruppe völlig äquivalent ist; deswegen auch der häufige Nutzen im amerikanischen Sprachraum. Ich glaube, über 10.000 Patientinnen gibt es da in der Metaanalyse. Die Anthrazykline sind mit Kardiotoxizität assoziiert. Nach zehn Jahren haben etwa 8 bis 10 Prozent der Menschen Beschwerden mit dem Herzen. Insofern ist es ein berechtigtes Anliegen, ein anthrazyklinfreies Regime für diese Niedrigrisikogruppe einzusetzen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Auf der Rednerliste habe ich jetzt Herr Kronenwett.

Herr Dr. Kronenwett (Myriad): Die Frage eben war ja, warum in dieser Niedrigrisikopopulation das Disease free Survival 85 Prozent betrug. Da waren eben Ihre Bedenken, dass dies für eine Niedrigrisikogruppe doch relativ schlecht sei. Das führt zu dem Aspekt des Endpunktes, weil das Disease free Survival ist; da sind ja nicht nur Fernmetastasen, sondern auch Lokalrezidive und kontralaterales Karzinom inkludiert. Die gleiche Gruppe hatte ja ein metastasenfreies Überleben von 95 Prozent, also wesentlich besser als Disease-free Survival. Auch für diesen Endpunkt sind die Tests konzipiert worden. Das kommt zu dem Punkt: Ist Disease-free Survival der richtige Endpunkt für die Bewertung der Tests? Sollte man nicht Distant metastasis free Survival nehmen, was ja von NICE, von HAS usw. ebenfalls verwendet wird?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Untch und dann Herrn Morawski auf der Rednerliste.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): 35 Prozent waren übrigens nicht Mammakarzinom-bedingte Events, um das nur einmal zu kommentieren. Mit meinem Kommentar versuche ich jetzt eine Antwort auf Ihre wichtige Frage zu geben, der Dame, die jetzt gerade das Glas zum Munde führt – Entschuldigung, ich kann Ihren Namen auf diese Entfernung nicht erkennen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Es geht auch gar nicht um den Namen; KBV.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Entschuldigung, ja. – Also, direkt zu der Frage. Um das, was Frau Professor Nitz gesagt hat, zu unterstreichen, kann ich nur wiederholen: Wenn wir heute hier zu einem Beschluss kämen, dass nur ein Test irgendwie bezahlt wird und hochevident ist usw., dann liefen wir Gefahr, schon wieder hinter der Evidenz herzulaufen. Warum? Wir haben jetzt in San Antonio aus deutschen Landen eine Metaanalyse von 5.500 Patientinnen gezeigt – Professor Hoob aus Ulm hat das vorgestellt; er wird das hochrangig publizieren –, die einen Östrogenrezeptor und einen Progesteron-Rezeptor von 1 bis 9 Prozent haben. Wir haben es schon immer vermutet; aber das ist eine Binsenwahrheit. Jetzt haben wir die Daten: Auch unter den rezeptorpositiven sind das Hochrisikopatientinnen, die sich fast wie die triple negativen verhalten, die auf jeden Fall Chemotherapie brauchen. Ich schätze, und es gibt genügend Anhaltspunkte dafür – zum Thema PR, Progesteron-Rezeptor, habe ich vorhin Stellung bezogen –, dass ein großer Teil des Oncotype-DX-Testes auch in der rezeptorpositiven Population aus dieser Untergruppe kommt. Deswegen – ich kann es nur immer wieder und immer wieder sagen – insistiere ich: Zeigen Sie uns die Daten, um mich und hoffentlich die anderen zu überzeugen, wie wir unsere Patientinnen zu behandeln haben. Darum geht es hier.

(Zuruf: Richtig!)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Morawski.

Herr Morawski (Genomic Health): Vielen Dank. – Zuerst gehe ich ganz kurz auf Herrn Dr. Kronenwett ein, der natürlich recht hat: Es gibt in der TAILORx-Studie ja nicht nur einen Endpunkt, sondern vier Endpunkte, und in allen Endpunkten sind natürlich die patientenrelevanten Kriterien einbezogen. Wie Sie sehen, ist das Delta bei den Endpunkten maximal 1 Prozent. Also, der Chemotherapievorteil wird da nicht deutlich. Das heißt, bei allen inklusive den Rezidivendpunkten ist das Delta in der randomisierten Gruppe mehr oder weniger nicht gegeben.

Die Vertreterin der KBV hatte noch gefragt: Was ist mit dieser Gruppe, die ja eigentlich wie eine Low-Risk-Gruppe aussieht, wieso ist das Ergebnis so, wie es ist? Ich denke, das ist möglicherweise tatsächlich der Grund der Studie, zu sagen: Ist das tatsächlich eine Low-Risk-Patientin, sieht die nach den klassisch pathologischen Faktoren wie eine Low-Risk-Patientin aus, oder ist sie auch auf genomischer Information eine Low-Risk-Patientin? Wenn der Test über einen Neunjahreszeitraum zeigt, dass diese Patientinnen trotz der Gabe von Chemo keinen Vorteil von der Chemo haben, aber trotzdem eine gewisse Entwicklung machen, dann könnte man da relativ daraus ableiten, dass die alleinige klassische Pathologie in dem Fall nicht scharf genug ist. Möglicherweise kann man auch daraus ableiten, dass es Patientinnen gibt, die in Zukunft andere Therapieformen brauchen. Dazu gibt es Studien, unter anderem auch von der westdeutschen Studiengruppe, die dieses Thema weiter untersuchen, allerdings nach vorne gerichtet, in die Zukunft. Meines Erachtens lautet die Frage tatsächlich: Ist das jetzt wirklich eine solche Low-Risk-Population? Denn wenn man sieht, was herauskommt, dann würde man doch erwarten, dass die deutlich besser laufen müssten. Da der Oncotype eben diese Aufteilung so macht, sieht man halt auch, dass einige von denen, die so nach „low risk“ aussehen, scheinbar doch ein höheres Risiko tragen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt zunächst den Vertreter des IQWiG.

IQWiG: Ich würde gern noch mal von den Low-Risk-Patientinnen zu den High-Risk-Patientinnen und der von Herrn Untch jetzt schon mehrfach vorgetragenen Bitte um eine entsprechende Auswertung kommen. Das IQWiG hatte diese Auswertung ja auch im Juni letzten Jahres schon von der Firma Genomic Health erbeten. Mich würde jetzt einfach interessieren: Ist diese Auswertung in Arbeit, ist diese

Auswertung verfügbar, wann ist diese Auswertung verfügbar? Das wäre doch, glaube ich, für alle Beteiligten wichtig.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank.

Herr Morawski (Genomic Health): Ich nehme das einfach mal gleich, weil ich denke, der Vertreter des IQWiG meinte die Frage an mich.

(IQWiG: Ja!)

Das kann von unserer Seite gar nicht geliefert werden, weil wir die Daten tatsächlich gar nicht haben. Das kann tatsächlich nur die Studiengruppe, die ECOG-ACRIN. Wir sind nicht der Herrscher der Daten. Im Endeffekt wäre das, was Sie hier heute sagen, wichtig als Weitergabe an die Studiengruppe, um zu fragen: Okay, wie sieht das aus? Dazu kann ich leider wirklich keine andere Aussage machen, auch wenn Sie sich das vielleicht anders gewünscht hätten. Wir haben die Daten nicht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Aber vielleicht können auch Sie deutlich machen, wie wichtig es wäre, diese Daten zu haben.

Herr Morawski (Genomic Health): Das habe ich ganz klar mitgenommen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Das traue ich Ihnen jetzt zu.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich denke, ich habe die Frage der Vertreterin der KBV jetzt verstanden. Ich meine, die TAILORx zeigt nur, dass wir sie mit Chemo nicht gesund kriegen. Deswegen ist da randomisiert worden. Tatsächlich haben diese Patientinnen ja auch noch ein 20-Jahres-Risiko – nur mal zur Methodik, wenn wir über zehn Jahre hier sprechen –, was wir aber nicht behandeln können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Jetzt habe ich Frau Lebeau und dann die Deutsche Krankenhausgesellschaft.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich möchte nur nochmals kurz darauf hinweisen, auch wenn Sie alle die Studien sehr gut kennen, dass, wenn in der TAILORx, in der Publikation, von klinisch „low risk“ gesprochen wird, dies nicht dem entspricht, wie heute die Risikobewertung ist. Die Autoren der TAILORx-Studie haben sich hierbei an Kriterien angelehnt, die in der MINDACT-Studie auch verwendet wurden und die in „Adjuvant! online“ verwendet werden, was übrigens mittlerweile gar nicht mehr verfügbar ist. Es geht hier sozusagen nur darum, dass Tumorgröße und Grading berücksichtigt wurden. Das, was wir in Deutschland heutzutage sozusagen noch zusätzlich benutzen, findet keine Berücksichtigung in dieser Low-Risk-Einteilung. Das möchte ich nur noch mal betonen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut, wobei ich glaube, der Punkt ist vorhin schon deutlich geworden. – Ich würde jetzt an die DKG geben, oder geht es hier um Korrektur, Frau Nitz?

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ja, hier geht es um Korrektur. – In der MINDACT ist das „Adjuvant! online 9.0“ verwendet worden, was nicht am Markt ist, aber durchaus den HER2-Status mit berücksichtigt. Also, es ist nicht das Tool, das es mal im Netz gab, sondern das ist ein Tool, was Sie nicht im Netz kriegen können; das ist ein anderes.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Klarstellung. – Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Angesichts der fortgeschrittenen Zeit bitte ich um Erlaubnis, auch noch ein paar Fragen stellen zu dürfen, die nicht unbedingt mit der TAILORx-Studie zusammenhängen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wunderbar; das ist längst eröffnet.

DKG: Es fehlt uns wirklich noch einiges. – Dann würde ich gern mit einer Frage beginnen, die sich an Genomic Health richtet: Wie halten Sie die Qualitätsstandards nach deutschem Recht aufrecht, wenn Sie Tests in Deutschland durchführen bzw. anordnen lassen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Morawski.

Herr Morawski (Genomic Health): Vielen Dank für die Frage. – Könnten Sie sie bitte ein wenig präzisieren, weil ich so nicht wüsste – –

DKG: Es geht dabei um CE-Zertifizierung. Es geht darum, dass Proben in die USA geschickt werden und dort zum Beispiel nicht den Datenschutzbestimmungen nach deutschem Recht unterliegen könnten. Dazu gibt es ja Äußerungen. Könnten Sie einmal etwas dazu sagen?

Herr Morawski (Genomic Health): Sehr gern. Als Erstes gehe ich auf Ihre Frage bezüglich der CE-Zertifizierung ein. Ich glaube, grundsätzlich muss man dazu sagen, dass der Test ein wenig anders strukturiert ist als beispielsweise die Tests EndoPredict oder Prosigna; denn bei diesen Tests erwirbt der Pathologe ein Testkit, der natürlich auch der europäischen Reglementierung genauso unterliegt.

Diese Frage hatten wir in ähnlicher Art und Weise schon bei der Anhörung im Juli, und da war auch die Frage: Wie sieht es mit der CE-Zertifizierung aus? Alles, was in Deutschland in Umlauf ist, in diesem Fall die Transportbox, ist CE-zertifiziert. Das Verfahren an sich ist ja kein Medizinprodukt in dem Sinne, sondern es ist eine medizinische Leistung. Es ist eine Serviceleistung, die erbracht wird, bei der eine CE-Zertifizierung in dem Sinne eigentlich nicht vorgesehen ist. Das bedeutet, die CE-Zertifizierung existiert, aber eben in einem etwas anderen Zusammenhang als bei der Erbringung eines Kits.

Jetzt sprechen Sie mit Ihrer Frage auf die Art und Weise an, wie der Test zurzeit durchgeführt wird, das sogenannte Delegationsmodell. Sie sagten, die Datensicherheit sei ein besonders wichtiger Punkt. Sie ist auch uns ein besonders wichtiger Punkt, weil wir natürlich grundsätzlich immer sicherstellen wollen, dass die Daten nicht in irgendeiner Art und Weise die europäische respektive deutsche Datenschutzrichtlinie verletzen. Das bedeutet auch, dass es hierfür ganz besondere Procedere gibt, die sicherstellen, dass keine personalisierten Daten ins Ausland versendet werden. – Ist es das, was Sie mit der Frage erreichen wollten? Habe ich das einigermaßen wiedergeben können?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich glaube, direkt dazu die KBV. – Neue Frage? Los geht's!

KBV: Ich habe ebenfalls eine Frage an Genomic Health. In der TAILORx-Studie wurden ja tatsächlich andere Grenzwerte verwendet als beim kommerziellen Test. Wie geht das jetzt weiter? Werden die Grenzwerte angepasst, oder was ist damit vorgesehen?

Herr Morawski (Genomic Health): Vielen Dank für die Frage. – Grundsätzlich ist auch da die Aussage: Die Studiengruppe hat die Studie definiert und dementsprechend auch die Auslesung der Grenzwerte für sich definiert. Es wurde auch in der Studie relativ klar erklärt, wie sie zustande gekommen ist.

Jetzt zu Ihrer Frage, wie wir damit umgehen: Es gibt einen neuen Testreport, der nach der Veröffentlichung der TAILORx-Studie im letzten Dezember angepasst wurde, um die TAILORx-Daten einzubetten. In diesem neuen Report wird natürlich auch auf die TAILORx-Daten abgehoben. Grundsätzlich muss man natürlich dazu sagen: Was der Test liefert, ist ein sogenanntes Recurrence-score-Ergebnis, ein Wert von 0 bis 100. Von unserer Seite bekommen Sie keine Aussage, ob die Patientin eine Chemotherapie bekommen soll oder nicht, sondern es ist eine personalisierte Diagnostik mit einem Wert von 0 bis 100 plus Zusatzinformationen über den HER2-Status, den ER-Status und den PR-Status – sie bekommen Sie auch auf dem Report –, die der Arzt dann für das Gespräch mit der Patientin und für die Therapieentscheidung nutzen kann.

Dazu, wie der Arzt den Test einsetzt, an welchem Grenzwert er für sich mit der Patientin dann entscheidet, ob hier eine Chemotherapie gegeben werden sollte oder nicht, können wir keine Aussage machen. Wir können nur sagen: Der Test ist so, dass die TAILORx-Daten mittlerweile auf dem neuen Report stattfinden; sie sind eingebaut. Aber die Entscheidung hinsichtlich der Therapie ist natürlich die Entscheidung des Arztes und der Patientin. – War das die Frage? – Prima, vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dann habe ich jetzt als Nächsten einen Fragesteller von der Geschäftsstelle (GS) des G-BA

GS: Ich habe eine Nachfrage an Genomic Health zu der Frage, die eben gestellt wurde, nämlich inwieweit Ihre Firma plant, den Test auf deutschem oder auf europäischem Boden in nächster Zeit komplett anzubieten. Können Sie uns etwas sagen, wie die Pläne aussehen, inwiefern sich der Test von den bisherigen Vorhaben unterscheidet und mit welchen Zeiträumen Sie da rechnen?

Herr Morawski (Genomic Health): Vielen Dank für die Frage. Dazu gibt es tatsächlich eine Publikation, eine Pressemitteilung, die wir schon vor mehr als einem Jahr, anderthalb Jahren herausgegeben haben, dass das tatsächlich ein Projekt ist, ein Entwicklungsprojekt zusammen mit der belgischen Firma Biocartis Group NV, eine lokale Plattform zu entwickeln, die selbstverständlich dann auch CE-zertifiziert ist, die absolut klar allen Validierungsansprüchen, allen CE-Zertifizierungsansprüchen genügen wird, um sicherzustellen, dass der Test die Qualitätsansprüche auch nach europäischer Richtlinie erfüllt.

Zu Ihre Frage nach dem Zeithorizont: Wir planen, in diesem Jahr die Validierungszentren in Deutschland mit den ersten Maschinen auszustatten. Das bedeutet also, dass die deutschen und auch die französischen Validierungszentren sowie die Validierungsstudien in Deutschland in diesem Jahr laufen. Die ersten Tests werden also in 2019 in Deutschland durchgeführt. Sobald die Validierungsstudien abgeschlossen sein werden, die CE-Zertifizierung erteilt sein wird, werden wir umgehend mit dem kommerziellen Ausrollen der neuen lokalen Plattform starten.

G-BA: Die kommerzielle Ausführung wird dann nach Ihrer Zeitplanung wann ungefähr sein?

Herr Morawski (Genomic Health): Ich kann Ihnen dazu keine 100-Prozent-Aussage geben, weil die Validierungsstudie natürlich das Nonplusultra ist. Die Validierungsstudie muss die Kriterien erfüllen und dann natürlich auch dazu führen, dass die CE-Zertifizierung nach den neuesten Richtlinien erteilt wird. Wir gehen davon aus, dass das zeitnah erfolgen wird, möglicherweise zu Beginn des kommenden Jahres. Also, dazu kann ich keine 100-Prozent-Aussage treffen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Professor Wilkens.

Herr Prof. Dr. Wilkens (DGP): Ich möchte einmal noch ganz kurz auf die Frage zurückkommen, die von der Dame von der Krankenhausgesellschaft vorhin gestellt wurde. Dazu ein ganz kurzer Einwurf: In meinem Labor, das ich betreuen darf, wird der EndoPredict-Test gemacht. Wie läuft das ab? Da kommen zwei von der Firma für eine Woche, nehmen zwei von meinen Leuten für eine Woche, und dann kochen sie 30 Tests durch, und nichts kommt über unsere Türschwelle als akkreditiertes Institut, was nicht ein CE-Zeichen trägt. Das gibt es gar nicht, das ist sofort ein No-Go.

Soweit ich informiert bin, ist bei Genomic Health eine CE-Zertifizierung auf dem Kästchen. Das hat aber nichts damit zu tun, was mit dem in Paraffin eingebetteten Tumorbloc passiert. Das ist irgendwo in den USA, und ich weiß auch nicht, wer das macht. Wenn ich in Deutschland etwas betreue bzw. gegenüber der KV abrechne und es nicht persönlich betreuen kann, wird es problematisch. Persönlich betreuen heißt, in Rufweite zu sein. Das heißt, wenn ich das Labor mit unseren Mikrobiologen am Krankenhaus zusammenlegte, wäre das schon ein Problem. Ich habe das also in 10 m Entfernung neben mir. Wenn ich das nicht mache, kriege ich ganz große Probleme und verliere eventuell meine Approbation. Das heißt, der Test, so wie er im Moment umgesetzt wird, jetzt auf die Firma von Genomic Health bezogen, ist mit diesen Vorgaben gar nicht vereinbar. Ich weiß nicht, wer in den USA es ist. Ich glaube, da sitzt kein niedergelassener Kassenarzt in den USA. Das ist mir nicht bekannt; das gibt's, glaube ich, nicht. Das heißt, da ist natürlich eine Lücke.

Die Testvorbereitung, um das in Deutschland zu implementieren, wie jetzt zum Beispiel für den EndoPredict – das ist ja auch für die anderen Tests so umsetzbar –, ist tatsächlich seit anderthalb Jahren im Schwange. Aber es ist eben nur im Schwange. Ich habe vor drei Tagen versucht, jemanden zu finden, der mir sagen kann, wie es denn jetzt ist: Wir würden das auch gerne machen, wir kaufen auch die Maschine; wir wollen ja die optimale Versorgung bieten, sodass der Block nicht erst mal drei Tage durch die Gegend gefahren wird, sondern wir wollen es schnell machen. Auf die entsprechenden Fragen konnte mir niemand eine Antwort geben. Das ist also tatsächlich methodisch ein ganz großes Problem, und als akkreditiertes Institut könnte ich, auch wenn jetzt im Moment der Test so implementiert würde, gar nicht darauf reagieren, weil ich es gar nicht machen darf.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt auf der Rednerliste als Erstes die Patientenvertretung und dann Frau Lebeau.

PatV: Wir haben eine Frage zum Patientenmerkblatt. Vielleicht können wir das auch später machen, weil ich glaube, die Diskussion ist jetzt gerade an einem anderen Punkt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, machen wir jetzt kurz diesen Punkt zu Ende. – Frau Lebeau; es geht jetzt um weitere zusätzliche Aspekte. Das Grundproblem haben wir verstanden.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich möchte nun insofern schon dazu sagen: Externe Qualitätssicherung ist ja für uns ein wichtiges Thema, insgesamt im Gesundheitswesen. Wie gesagt, der Oncotype ist der einzige Test, der weder ein CE- noch ein FDA-Label hat; alle anderen kommerziellen Tests, über die wir heute geredet haben, haben wenigstens eines davon. Der zweite Punkt ist eben die persönliche Leistungserbringung, die sozusagen in unserem Abrechnungssystem vorgesehen ist und die da nicht erbracht werden würde. – Das war's.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann würde ich diesen Punkt an dieser Stelle beenden, Herr Roters? – Okay – Patientenvertretung.

PatV: Wir haben noch eine Frage. Das Ganze ist ja sehr komplex; wir haben ja auch schon die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) und so etwas; da können wir das ja auch machen. Wie

wichtig ist ein Patientenmerkblatt für die Entscheidung der Patientin, dafür, überhaupt selber entscheiden zu können? Dazu haben wir ja etwas vorgelegt. Reicht das aus, ist das zu wenig? Eine Einschätzung von den Praktikern wäre an dieser Stelle für uns sehr hilfreich.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): In dieser Reihenfolge: Professor Schmidt, Professor Lebeau, Professor Nitz.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank für die sehr wichtige Frage. Sie erwähnen das vorbereitete Merkblatt. Wir haben das gelesen, und ich muss ganz ehrlich sagen: Klar, man kann immer über die eine oder andere Formulierung oder über die Kommasetzung diskutieren; aber im Großen und Ganzen finde ich es wichtig und gut gemacht und auch adäquat, um das mit den Patientinnen zu diskutieren, weil ja auch genannt wird, was uns in dieser prognostischen Abschätzung immer plagt, dass wir letzten Endes immer eine gewisse Ungewissheit haben. Das kommt auch in diesem Patientenmerkblatt gut heraus. Es ist ganz klar: Vor der Durchführung eines solchen Tests muss es mit den betroffenen Patientinnen diskutiert werden, und dafür ist das eine gute Hilfe. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann Frau Professor Lebeau.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich stimme dem zu. Auch ich erachte ein solches Patientenmerkblatt, auch wenn wir als Pathologen vielleicht nicht primär mit den Patienten Kontakt haben, als durchaus hilfreich, weil ich genug Patientinnen kenne und gesprochen habe, für die diese Diagnose erst mal ein Schock ist und für die solche schriftlichen Unterlagen hilfreich sind, sodass sie sie in Ruhe studieren können.

Mir war bei dem Studium Ihres Patientenmerkblattes nur aufgefallen, dass dort nicht genannt wird, für welche Patientin es tatsächlich gedacht ist, nämlich die Hormonrezeptor-positive, HER2-negative, nodal negative Patientin. Das kam in dem Merkblatt nicht vor, sodass ich das nur angemerkt habe, weil das sonst zu Irritationen führen könnte, dass vielleicht jede Patientin glaubt, sozusagen unabhängig von der Rezeptorausstattung, dass das für sie eventuell eine Option wäre. Das war mein Hinweis dazu.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Professor Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Ich fand das Patientenmerkblatt gut. Ich glaube, dass darüber hinaus ein Nutzen entsteht, weil Sie zum Beispiel mit dem Ergebnisbericht zum Oncotype DX den Nutzen der Chemotherapie für die Patientinnen in einer Zahl, in einer Prozentzahl zur Verbesserung des Überlebens ausdrücken können. Das ist für viele Menschen eine ganz gute Entscheidungshilfe.

Eine Sache ist mir noch eingefallen, die nicht zu dieser Frage gehört, die ich Ihnen aber ans Herz legen möchte. In Ihrem Text haben Sie geschrieben, dass der Test am resezierten Material gemacht werden soll. Das würde implizieren, dass man ihn nur postoperativ machen kann. Das hielte ich für einen großen Fehler, weil Sie dann zahlreiche Operationen indizieren, die nicht notwendig sind, weil die Chemo oft vor der Operation eingesetzt wird, um Brusterhaltung zu erreichen und weniger Lymphknoten zu entfernen. Also, das würde klinisch ein Problem sein.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für den Hinweis. – Herr Professor Untch.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Nichts auf dieser Welt, auch nicht ein Blatt mit Ziffern und Zahlen, ersetzt das direkte Patientengespräch und den betreuenden Arzt in der Hoffnung, dass das sehr evidenzbasiert läuft und nicht direktiv. Warum ich das sage? Wir haben vor pi mal Daumen 15 Jahren vom Bundesgesundheitsministerium ein Projekt gefördert bekommen, das sich „Shared Decision Making“

nannte oder auch Einbeziehung von Patientinnen, in dem Falle mit Brustkrebs, in Therapieentscheidungen.

Jetzt komme ich auf den Punkt. Ich nehme bewusst nicht ein Result vom Oncotype DX. Die Firma benutzt momentan leider schon eine sehr aggressive Werbung in die Brustzentren hinein – –

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Würden Sie einfach bitte bei unserem Patientinnenmerkblatt bleiben!

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Sehr gerne. – Dann bleibe ich sachlich, jawohl. – Ich bringe jetzt ein Beispiel von einem EndoPredict-Test mit einer Zahl von 12, EPclin 12. Ich habe erlebt, dass damit erst einmal die Patientinnen nichts anfangen können und leider Gottes auch die Therapeuten nicht. Wenn ich der Patientin aber erkläre, dass dieses Risiko von 12 Prozent bedeutet, dass sie ein kumulatives 10-Jahres-Risiko – – Kumulativ bedeutet, ich weiß nicht, ob die Metastase im Jahr eins oder im Jahr neun auftritt, aber sie wird irgendwann mal auftreten, in genau 12 Prozent. Wenn ich sie, die Patientin, nur – in Anführungsstrichen – fünf Jahre antihormonell behandle, dann weiß ich: Rein statistisch kann ich das Risiko durch die Chemotherapie um etwa 30 Prozent herabsetzen. Ein Drittel von zwölf ist gleich vier; zwölf minus vier ist acht. Das versteht jede Patientin, und genau so muss Aufklärung laufen; denn was ich der Patientin noch erklären muss – –

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Könnten Sie bitte – –

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Einen Satz noch.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Nein!

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Ich muss auch die Risiken der Chemotherapie erklären. Das heißt – –

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Könnten Sie bitte auf unser Patientinnenmerkblatt fokussieren, bei allem Respekt, Herr Professor Untch? Außerdem brauchen wir keine Propädeutik über „Shared Decision Making“. Darf ich das an dieser Stelle festhalten?

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Also, mein abschließender Kommentar dazu ist: Kein Merkblatt ersetzt das Gespräch zwischen Brustzentrum, Therapeuten, betreuendem Arzt und Patientin. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich kann Ihnen versichern, dass das nie die Absicht dieses Patientinnenmerkblattes war. – Bitte.

PatV: Es wäre vielleicht noch gut, § 3, Eckpunkte der Qualitätssicherung, zu erwähnen; das ist ja verknüpft. Der Arzt muss anhand des Patientinnenmerkblattes aufklären.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Weitere Diskussionspunkte? – DKG.

DKG: Ein anderes Thema: Mehrere Stellungnehmer haben darauf hingewiesen, dass der Risikogrenzwert von 5 Prozent, der im IQWiG gezogen wurde, zu eng gefasst ist. Ich bitte Sie und insbesondere die Kliniker, uns einmal etwas medizinischer zu erklären, vielleicht auch an einer Fallkonstellation einer Patientin, was diese Grenzwerte eigentlich bedeuten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich versuche es zumindest. Grundsätzlich stehen wir ja immer in der Diskussion, im Gespräch mit unseren Patientinnen vor der Frage: Müssen wir, gerade bei den Rezeptor-positiven Patienten, zusätzlich zu der endokrinen Therapie noch eine Chemotherapie machen? Natürlich wissen wir, dass das Leben – das ist eine Binsenwahrheit, die Sie mir verzeihen wollen – ein Kontinuum ist. Trotzdem müssen wir letzten Endes, zumindest, nachdem wir im Tumorboard zusammensaßen, ja mit einer Meinung herausgehen, bevor wir das mit der Patientin besprechen. Dafür dienen letzten Endes diese Grenzwerte.

Dass wir mit dem Grenzwert 5 Prozent nicht so ganz glücklich waren, liegt einfach darin begründet, dass international seit Jahrzehnten letzten Endes 10 Prozent der gängige Grenzwert ist. Eine Grenze muss letztendlich gezogen werden; dann empfehlen wir Chemotherapie Ja oder Chemotherapie Nein. Aber das Entscheidende ist natürlich, dass wir das dann mit der Patientin kommunizieren und letzten Endes zu der Entscheidung kommen werden, ob wir die Chemotherapie tatsächlich durchführen oder ob die Patientin das eben nicht möchte. – Danke sehr.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Untch.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Um das noch einmal zu ergänzen und genau auf den Punkt zu bringen: Vielen Dank, Marcus, genau so. 5 Prozent ist zu niedrig, denn wenn man 5 Prozent als Cutoff nimmt, dann ist der Schaden – auch der Langzeitschaden inklusive Herzschäden, die erst im Alter von 60 oder 70 auftreten können und dann die Patientin umbringen, nicht der Brustkrebs – höher als der absolute Nutzen, wenn man den Cutoff zu niedrig setzt. Das heißt: 10 Prozent ist internationaler Konsens, mit alleiniger endokriner Therapie. Es geht also darum: Ab wann empfehle ich eine adjuvante Chemotherapie?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. – Gab es weitere Wortmeldungen zu der Frage der Deutschen Krankenhausgesellschaft? – Frau Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Genomic Health): Sie können das bei der MINDACT-Studie sehr gut nachlesen. Da hat man ungefähr zwei Jahre gebraucht, um diesen Konsens zwischen den Experten herzustellen. Wir haben gesagt: Wenn wir 92 Prozent Fünfjahresüberleben erreichen, ist der Schaden der Chemotherapie höher als der Nutzen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Frage beantwortet? – Weitere Wortmeldungen? – Frau Mellert.

Frau Dr. Mellert (Nanostring): Vielen Dank an die Patientenvertretung. Sie hatten den Terminus ASV erwähnt. Jetzt wollte ich Sie fragen, Frau Vorsitzende: Ist zu diesem Thema vielleicht Stellung zu nehmen? – Darf ich?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Nein, das ist nicht Gegenstand des Methodenbewertungsverfahrens im Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Frau Dr. Mellert (Nanostring): Okay. Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Professor Wilkens.

Herr Prof. Dr. Wilkens (DGP): Eine Anmerkung dazu. Wenn Sie ein Risiko von 5 Prozent bei einer 30-jährigen Patientin haben, ist das etwas anderes, als wenn Sie ein 5-prozentiges Risiko bei einer 65- oder 70-jährigen Patientin haben. Ich bin jetzt auch Mitte 50, da hat man auch seine Karzinome, die

auf einen zukommen, und ich sage Ihnen: Wenn ich 10 Prozent Risiko habe, dann sage ich: Ja, das erlebe ich nicht. Vor 15 Jahren hätte ich das vielleicht noch anders gesehen. Deswegen ist diese Summierung immer ein bisschen schwierig und deswegen auch wieder ein solches Merkblatt wichtig, ebenso das Gespräch. Man muss tatsächlich in jedem Fall dann gucken – das kann selbst ich als Pathologe immer wieder aus den Gesprächen in den Tumorkonferenzen nachvollziehen –, dass es auch auf die einzelne Patientin und darauf ankommt, wie robust sie ist. Kann ich damit leben, oder kann ich damit nicht leben? Also, deswegen ist diese Statistik immer etwas schwierig. Aber die Argumente, die gerade genannt wurden, subsumieren das ein bisschen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für die Ergänzung. – Gibt es weitere Fragen seitens der Träger? – Oh, Entschuldigung: Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich freue mich immer, wenn die Pathologen uns über Kommunikation informieren.

(Heiterkeit – Zuruf: Sie sind darin Profil!)

– Ich weiß das.

Der kritische Punkt ist meines Erachtens derjenige, der vorhin eigentlich an die Patientinnen zurückgespielt werden muss. Die Frage dieser Prozentzahlen ist natürlich relevant – Frau Nitz hat es genau beschrieben – für die große Diskussion, was den Grenzwert angeht. Aber letztlich ist das Erlebte der Patientin sehr individuell. Dann erlebt eine Patientin 5 und 10 Prozent unterschiedlich. Das kann altersbedingt sein, aber ganz wesentlich auch einfach Sache ihrer Einstellung. Deswegen noch mal zurück: Ich finde das Informationsblatt dafür hilfreich. Natürlich ersetzt es überhaupt kein Gespräch und auch keine Abschätzung des Arztes, wie empfindlich die Patientin dafür ist. Aber grundsätzlich ist das ein guter Ansatz.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diesen Kommentar. – Gibt es weitere Fragen seitens der Träger? – Patientenvertretung, weitere Fragen? – DKG.

DKG: Wirklich eine letzte Frage. – Meine Frage richtet sich an die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie. Sie haben vorgeschlagen, dass man auch andere Tests einschließen sollte, ebenso, dass man validierte, standardisierte Tests eigentlich in die Versorgung aufnehmen sollte. Können Sie uns erklären, ob Sie damit wirklich alle Tests meinen, die in diesem Bereich Anwendung finden können, die es jetzt gerade auf dem Markt gibt, und wie Sie dieses „validiert standardisiert“ operationalisieren würden?

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Wir haben diese Tests aufgeführt, wie wir sie auch in der S3-Leitlinie aufgeführt haben. In unserem Beispiel, bei dem wir sagen können, dass letzten Endes die methodische Standardisierung und auch die klinische Validierung prospektiv/retrospektiv gut lief, ist es neben dem Oncotype DX zum einen Prosigna, dann der MINDACT-Test, also die 70-Gen-Signatur, und letzten Endes der EndoPredict-Test. Das sind die vier Tests, bezüglich derer wir von der Fachgesellschaft her sehen: Da gibt es schon eine lange bestehende, ausgefeilte Datenlage, das ist sauber validiert, und diese Tests setzen wir letzten Endes auch in der klinischen Routine ein. Auf diese sollte man die Aufmerksamkeit fokussieren.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann Professor Untch.

Herr Prof. Dr. Untch (Agendia): Darf ich das kurz ergänzen? – Ich kann nur bestätigen, was Professor Schmidt sagt. Falls es interessiert: Im Helios-Konzern haben wir etwa 6.000 bis 7.000 primäre Brustkrebspatientinnen, die wir behandeln. Da ich der Fachgruppenleiter für die Senologie/Gynäkologische

Onkologie bin, kann ich Ihnen eine ziemlich genaue Ziffer sagen. Wir waren mit unter den Ersten, die einheitlich anhand von Evidenz beschlossen haben, dass wir den EndoPredict flächendeckend einsetzen, ohne dass das ein Maulkorb ist. Jeder kann für sich selbst in seinem Brustzentrum entscheiden, welchen Test er einsetzt. In Bezug auf die von Herrn Professor Schmidt genannten kann ich nur bestätigen – ich bin auch Mitglied in der Estradiol- und der AGO Leitlinie –, dass wir genau diese Evidenz auch sehen. Im klinischen Alltag setzen wir halt einfach im Helios-Konzern den EndoPredict ein.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Information. – Gibt es weitere Fragen seitens der Träger? – Wenn das nicht der Fall ist, möchte ich mich ganz herzlich im Namen von uns allen bei Ihnen bedanken und Ihnen eine gute Rückreise wünschen, hoffentlich nicht so weit. – Vielen Dank.

(Beifall)

Schluss der Anhörung: 12:55 Uhr

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nichtänderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom **T. Monat JJJJ**

Variante I:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ** folgenden Beschluss zu seiner Richtlinie Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz Nr. 48 S. 1523), zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ** gefasst:

- I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert.
- II. Der Beschluss tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den **T. Monat JJJJ**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nichtänderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom **T. Monat JJJJ**

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	1
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Ergebnisse des IQWiG	2
2.3	Bewertung durch den G-BA	6
2.4	Schlussfolgerungen	9
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
5.	Verfahrensablauf	10
6.	Fazit	13

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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Basierend auf Anträgen des GKV-Spitzenverbandes aus den Jahren 2011 und 2013 hatte der G-BA am 20. Juni 2019 die Aufnahme der Methode der biomarkerbasierten Tests in die vertragsärztliche Versorgung beschlossen¹. Der Beschluss war spezifiziert auf Patientinnen mit primären Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht-metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DXBreast Recurrence Score®.

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.

Daher hatte der G-BA (Ziffer II des o. g. Beschlusses) zugleich beschlossen, die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten ggf. unter Einbeziehung weiterer Ergebnisse des IQWiG fortzusetzen, auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse sowie zusätzlich ggf. auch eine Betrachtung der Frage anzustellen, wie die Erkenntnislage relevant verbessert werden kann. Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hatte daraufhin am 20. Juli 2019 beschlossen, dass IQWiG mit Recherche, Darstellung und Bewertung der Evidenz zu biomarkerbasierten Tests zu beauftragen². Dabei sollten neben randomisierten Studien auch prognostische Studien berücksichtigt und eine Eingrenzung auf Studien z. B. im Hinblick auf bestimmte festgesetzte Grenzwerte für das Rezidivrisiko oder im Hinblick auf den Anteil ausgewerteter Tumorproben nicht vorgenommen werden und eine Auswertung im Sinne einer Nutzenbewertung wurde ebenfalls nicht beauftragt.

2.2 Ergebnisse des IQWiG

Das IQWiG hat die Ergebnisse seiner Bewertung gemäß des o. g. Auftrages am 26. Februar 2020 in Form eines Rapid Report vorgelegt (Rapid Report D19-01, Vers. 1.1). Zur Bearbeitung wurden sowohl ggf. noch nicht berücksichtigte Ergebnisse aus randomisierten Studien gesucht und ggf. bewertet (Abschnitt 5.1), sowie Ergebnisse aus prognostischen Studien, insbesondere bezogen auf die Zielsetzung, eine Patientinnengruppe mit so geringem Risiko („Niedrigrisikosgruppe“) zu identifizieren, dass eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen werden kann (Abschnitt 5.2). Zudem wurden Studien bzw. Publikationen berücksichtigt, die einen unmittelbaren Vergleich von Therapieempfehlungen bei jeweils derselben Patientin durch verschiedene Tests erlauben (Konkordanz), mit dem Ziel, herauszufinden ob hier insbesondere andere Tests wesentlich mit den Ergebnissen des in der Spezifikation bereits genannten Tests (Oncotype DXBreast Recurrence Score®) hinreichend übereinstimmen (Abschnitt 5.3). Diese Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Ergebnisse aus randomisierten Studien

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

1 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3809/> (abgerufen am 26.02.2020)

2 <https://www.g-ba.de/beschluesse/3899/> (abgerufen am 26.02.2020)

aus randomisierten Studien identifiziert wurden³. Lediglich zu der die Nutzenbewertung des G-BA 2019 im Hinblick auf die Anerkennung des Nutzens tragenden TailorX-Studie⁴ liegt eine neue Publikation vor (Abschnitt 5.1.3). Diese wird in Bezug auf einzelne Annahmen für Untergruppen von Patientinnen (Risikoscore, klinische Risiken, Altersgruppe, menopausaler Status) differenziert diskutiert, mit dem Ergebnis, dass die in dem wesentlich dieser Studie geltenden Addendum (D18-01) getroffenen Annahmen bzw. daraus folgender Bewertungen keiner Korrektur bedürfen. Es werden fünf laufende und eine abgebrochene Studie verzeichnet (Abschnitt 5.1.1.6).

Ergebnisse aus prognostischen Studien

Es wurden 12 prognostische Studien mit z. T. mehreren Publikationen bzw. unterschiedlichen Datenauswertungen identifiziert (s. Tabelle 8⁴). Es wurden Studien betrachtet bei denen mindestens ein relevanter Test durchgeführt worden war, die Patientinnen lediglich endokrin behandelt worden waren, bei denen eine Nachbeobachtung über mindestens 5 Jahre gewährleistet und bei denen zumindest eine patientenrelevante Zielgröße (Gesamtüberleben, brustkrebspezifisches Überleben, krankheitsfreies Überleben, fernrezidivfreies Überleben) zum Erkrankungsverlauf berichtet wurde. Am häufigsten wurden Ergebnisse zum fernrezidivfreien Überleben berichtet, gefolgt vom Gesamtüberleben. Krankheitsfreies- und brustkrebspezifisches Überleben wurde nur selten berichtet (s. Tabelle 12 des IQWiG-Berichts).

Bei den Studien handelte es sich um retrospektive Analysen prospektiver Studien, Datenbanken bzw. Kohorten (s. Tabelle 10). Die Bewertung der Ergebnissicherheit erfolgte ausschließlich anhand des in der Auswertung berücksichtigten Anteils der Patientinnen der jeweils der Auswertung zugrundeliegenden Datenquellen (s. Abschnitt 4.3, S. 6). Dabei wurde eine hohe Ergebnissicherheit bei einem Anteil von mehr als 90 %, eine mäßige Ergebnissicherheit bei einem Anteil von mehr als 70 % und ansonsten eine geringe Ergebnissicherheit zugeordnet. Insgesamt wurden 4 Studien einer hohen, eine Studie einer mäßigen und 6 Studien einer geringen Ergebnissicherheit zugeordnet. Bei einer Studie war die Ergebnissicherheit mäßig bis gering, abhängig von der zugrunde gelegten Publikation bzw. Zielgröße (s. Tabelle 13).

Es wurden Ergebnisse zu den Tests Oncotype DX (6 Studien), Breast Cancer Index/BCI (1 Studie), EndoPredict (3 Studien), EPclin (2 Studien), IHC4 (1 Studie), MammaPrint (1 Studie) und Prosigna (4 Studien) berichtet (s. Tabelle 12)⁵.

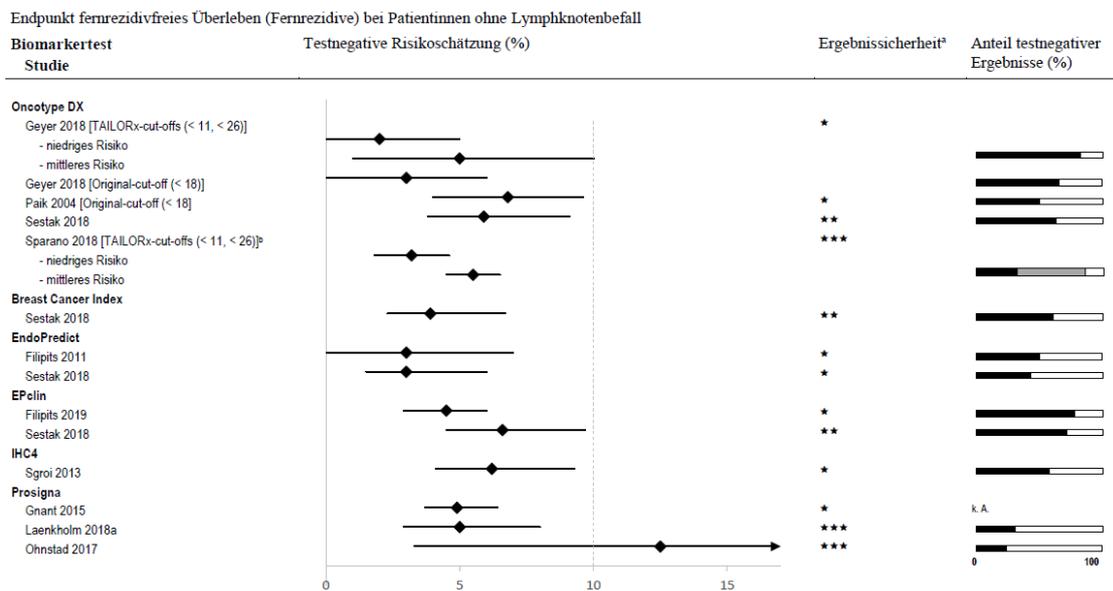
Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Zielgrößen sind zusammengefaßt in Abschnitt 5.2.3.7 für die Patientinnen bzw. Studien und Studienarme ohne Lymphknotenbeteiligung (Stadium N0) dargestellt, sowie detailliert auch für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung (Stadium N1, 1 bis 3 befallene Lymphknoten, ganz vereinzelt auch für Patientinnen mit mehr als 3 beteiligten Lymphknoten) in Abschnitten 5.2.3.1 bis 5.2.3.6.

Von primären Interesse und sowohl im Bericht prominent als auch nachfolgend dargestellt sind die jeweiligen Ereignisraten in den durch den jeweiligen Test als „Niedrigisikogruppe“ ausgewiesenen Gruppen von Patientinnen, insofern die Zielrichtung der Tests vorrangig darin besteht den Patientinnen ggf. den Verzicht auf eine Chemotherapie zu empfehlen, insofern sie einer ausgewiesenen Niedrigisikogruppe angehören. In den detaillierten Ergebnissen des Berichts sind jedoch auch die komplementären Gruppen erhöhten Risikos und deren Ergebnisse beschrieben, die im Falle einiger Tests bzw. Studien auch nochmals, z. B. im Sinne mäßig oder stark erhöhten Risikos, unterschieden werden.

³ Hiervor zu unterscheiden ist die Nutzung von Ergebnissen aus (einzelnen Studienarmen) kontrollierter Studien als Prognosestudien (z. B. der Ergebnisse von Paik et al. 2006, vgl. S. 11 des Rapid Reports).
⁴ Hier und im Folgenden beziehen sich Angaben zu Tabellen, Abbildungen oder Textabschnitten auf den IQWiG-Rapid Report, falls nichts Anderes angegeben ist.

⁵ Die Summe ist hier höher als die Zahl der 12 eingeschlossen Studien, da in manchen Studien mehr als ein Test Gegenstand war.

Die Ergebnisse aus der Zusammenfassung des IQWiG-Berichtes zu dem am häufigsten berichteten Endpunkt, dem fernrezidivfreien Überleben (Abbildung 4) bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, sind in der nachstehenden Abbildung wiedergegeben:



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.

In der Ergebnisdarstellung der Kurzfassung des Berichts (S. xii) wird dieses Ergebnis so zusammengefasst: „Das Risiko ohne Chemotherapie ein Fernrezidiv zu erleiden, wurde in 10 Prognosestudien untersucht, von denen 6 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Bei den in 4 Studien mithilfe des Oncotype DX der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen trat im Bereich von maximal 5 % bis 10 % ein Fernrezidiv auf (obere Grenzen des Konfidenzintervalls der 4 Studien). Die entsprechenden Werte für die Tests Breast Cancer Index (7 %), EndoPredict (6 % und 7 %), EPclin (6 % und 10 %), IHC4 (9 %) und Prosigna (6 % und 8 % sowie 41 % aus 1 kleinen Studie) lagen in einer ähnlichen Größenordnung.“

In Bezug auf die Gesamtmortalität, die andere patientenrelevante Zielgröße, die häufiger in Studien berichtet wurde (s. Abbildung 3), wird in Bezug auf die N0-Patientinnen zusammengefasst (S. xi): „Das Risiko, ohne eine Chemotherapie zu versterben (Gesamtmortalität), wurde in 4 Prognosestudien untersucht, von denen 2 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Die mithilfe des Oncotype DX der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen wiesen eine Mortalität im Bereich von maximal 7 % bis 14 % auf (obere Grenzen des Konfidenzintervalls der 4 Studien). Die entsprechenden Werte für die untersuchten Tests EndoPredict (11 %), MammaPrint (12 %) und Prosigna (13 %) lagen in einer ähnlichen Größenordnung.“

Bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall, wurden über einzelne Studien und Tests hinweg, Risiken für Fernrezidive in den jeweiligen „Niedrigrisikogruppen“ von 6 % bis 32 % (jeweils obere Grenzen des Konfidenzintervalls) beobachtet, in Bezug auf die Gesamtmortalität wurde eine Spannweite von 8 % bis 15 % beobachtet (S. xii).

Es wird insgesamt angemerkt, dass durch die Tests jedenfalls nicht nur marginale Anteile von Patientinnen jeweils der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden, jedoch der Anteil der Patientinnen, die jeweils als einer Niedrigrisikogruppe zugehörig ausgewiesen werden über Studien und Test hinweg stark schwankte, mit Werten von 19 % bis zu 86 % (S. xii). Zur Erläuterung aus Sicht des G-BA sei erklärend angemerkt, dass dies sowohl an unterschiedlichen Grenzwerten die in einzelnen Studien einzelner Tests verwendet wurden liegen kann, was dazu führen kann, dass wesentlich gleiche Patientinnen(-gruppen) von

unterschiedlichen Tests (oder unterschiedlichen Grenzwerten in Bezug auf diese Tests) unterschiedlich als jeweils einer Hoch- oder Niedrigrisikogruppe zugehörig klassifiziert werden. Es kann auch ursächlich sein, dass sich die Patientinnen(-gruppen) in den Studien in Bezug auf risikorelevante Merkmale unterscheiden.

Es werden drei laufende Studien bzw. Studien ohne berichtete Ergebnisse verzeichnet (Abschnitt 5.2.1.7).

Ergebnisse aus Konkordanzstudien

Es wurden insgesamt 7 Studien als Konkordanz-Studien eingeschlossen. Es wurden Studien bzw. Publikationen berücksichtigt, die einen unmittelbaren Vergleich von Therapieempfehlungen bei jeweils derselben Patientin durch verschiedene Tests erlauben (Konkordanz), mit dem Ziel, herauszufinden ob hier insbesondere andere Tests wesentlich mit den Ergebnissen des in der Spezifikation bereits genannten Tests (Oncotype DXBreast Recurrence Score®) übereinstimmen, der somit als Referenztest betrachtet wurde. Zur Erläuterung aus Sicht des G-BA sei angemerkt, dass dies unmittelbar aus der Beauftragung des G-BA folgt. Insofern die Feststellung einer Konkordanz zu einer Vorgehensweise, deren Nutzen bereits auf der Grundlage einer randomisierten, kontrollierten Studie anerkannt wurde eine Möglichkeit der Anerkennung weiterer Vorgehensweisen bildet (andere Möglichkeiten unabhängig von der Feststellung einer solchen Konkordanz auf der Grundlage von randomisierten, kontrollierten oder prognostischen Studien wurden ebenfalls geprüft, wie oben dargestellt), wurde geprüft ob eine solche Konkordanz zur bereits anerkannten Vorgehensweise feststellbar ist. Studien, bei denen nicht die Konkordanz mindestens eines weiteren Tests mit den Oncotype DX-Test (also z. B. Vergleiche zwischen anderen Tests) analysiert wurde, wurden nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse zur Konkordanz (Anteil der übereinstimmenden Empfehlungen der jeweils verglichenen Tests) sind zusammenfassend (Tabelle 41) nachfolgend dargestellt:

Tabelle 41: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz

Test	Studie	Anzahl befallener Lymphknoten	Gesamt-Konkordanz mit dem Oncotype DX (%)
Breast Cancer Index	Jerevall 2019	0 ^a	48,9
	Sestak 2016	0	58,2
EndoPredict	Varga 2013	0 bis ≥ 4	58,8
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	56,3
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	54,7
EPclin	Varga 2013	0 bis ≥ 4	64,7
IHC4	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	50,2
MammaPrint	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	74,4
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	66,6
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	63,5
Prosigna	Alvarado 2015	0	53,9
	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	50,3
	Dowsett 2013	0 bis ≥ 4	56,6
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	46,6
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	43,2
a: Anteil > 90 %			
LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen			

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). 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)

2.3 Bewertung durch den G-BA

Auf der Grundlage der bereits durchgeführten Nutzenbewertung durch den G-BA (Bericht D14-01 sowie D18-01-Addendum) und dem vorliegenden zusätzlichen Bericht, dessen Ergebnisse oben dargestellt sind, geht der G-BA davon aus, dass alle für die Beratungen zu den weiteren antragsgegenständlichen Vorgehensweisen biomarkerbasierter Tests und weiteren Anwendungsgebieten notwendigen Erkenntnisse aktuell berücksichtigt wurden.

Es liegen keine neueren Erkenntnisse aus randomisierten Studien vor, die eine Erweiterung oder Veränderung der Spezifikation der Methode erfordern. Die Aufnahme der Methode begründenden Ergebnisse der TailorX-Studie, im Kern die Erkenntnis, dass bei einer Gruppe mit aufgrund konventionell verwendeter Kriterien der Risikoermittlung unklarer Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei einer bestimmten Ausprägung des spezifischen Testergebnisses auf eine solche Therapie verzichtet werden kann, bleibt bestehen¹. 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. Eine Aufnahme weiterer Tests auf dieser Grundlage ist daher nach der Bewertung des G-BA nicht angemessen.

In Bezug auf die Frage ob Ergebnisse aus prognostischen Studien zu einer positiven Bewertung weiterer Tests bzw. Spezifikationen führen können, sind eine Reihe von Problematiken zu berücksichtigen. 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, Tumorgröße, Alter, Menopausalstatus) keine klare Empfehlung ermöglichen¹. Die zur Bewertung vorliegenden und herangezogenen prognostischen Studien enthalten hier häufig nur sehr unvollständige Informationen⁶ und insbesondere ist auf dieser Grundlage nicht beurteilbar, ob und in welchem 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 TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse war diese Problematik auch im Rahmen der Beratung zu der nach der aktuell geltenden Beschlusslage zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Spezifikation¹ 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.

⁶ Vgl. hierzu z. B. Tabelle 11 der aktuellen IQWiG-Bewertung (D19-01, Vers. 1.1.)

Auch angesichts der in der Bewertung der prospektiven randomisierten TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse ist festzuhalten, dass Ergebnisse prognostischer Studien auf der Grundlage hier verfügbarer Ergebnisse keine zuverlässigen Schlüsse auf die Ergebnisse kontrollierter Studien erlauben⁷. Der Verzicht auf einen randomisierten bzw. kontrollierten Vergleich von Vorgehensweisen ohne bzw. mit prognostischen Tests im Hinblick auf die Frage ob letztere Vorgehensweise zu besseren Ergebnissen für Patientinnen führt, muss an weitere Voraussetzungen gebunden werden, die auf bestimmte Annahmen verweisen⁸. Insbesondere ist es erforderlich, dass die Abgrenzung einer „Niedrigrisikogruppe“ so zuverlässig gelingt und konsistent ein so geringes Risiko ausweist, dass eine adjuvante Chemotherapie nicht mehr in Frage kommt. Dies setzt wiederum Annahmen über die Wirksamkeit der Chemotherapie im Sinne ihres Nutzens zur Vermeidung von Rezidiven, deren Morbiditäts- und Mortalitätsfolgen und über ihre unerwünschten Wirkungen voraus, während diese in kontrollierten Studien unmittelbar beobachtet werden können. Diese müssen dann gegeneinander abgewogen werden. Eine solche Abwägung kann nicht vermieden werden, und ist auch notwendig, um den relevanten, entscheidenden Beitrag einer rein prognostischen Information in Bezug auf die Entscheidungsfindung bewerten zu können: Es muss bestimmbar sein, ab wann ein Risiko als „zu hoch“ bewertet wird, um auf eine Chemotherapie verzichten zu können.

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 (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 vorliegen⁹. Dieses Kriterium wird, nach den oben dargestellten Ergebnissen des aktuellen Rapid Reports, von weiteren Tests nicht erfüllt insofern hier bereits das Risiko für Fernrezidive, definitionsgemäß lediglich eine Teilgruppe aller Rezidive (deren Komplement das krankheitsfreie Überleben ist) in den durch die Tests ausgewiesenen „Niedrigrisikogruppen“ regelhaft > 5 % beträgt (vgl. Abbildung 4 und Tabelle 29 im Rapid Report). Die entsprechenden Ergebnisse zur Rate der Gesamtmortalität (vgl. Abbildung 3 und Tabelle 27 im Rapid-Report) liegen noch höher, was auf andere als Fernrezidive (trotz Rezidivbehandlung) oder auf nicht durch die Brustkrebserkrankung verursachte Todesfälle zurückzuführen ist.

Es ist auch unerheblich, dass das genannte Kriterium einer mit hoher Sicherheit nicht mehr als 5% betragenden Rezidivrate in einer Niedrigrisikogruppe auch nach den im Rapid Report des IQWiG eingeschlossenen prognostischen Studien zu dem OncoType DX-Biomarkertest nicht erfüllt wird. Denn dessen Nutzen wurde auf der Grundlage einer randomisierten kontrollierten Studie anerkannt. Die Nutzung des Kriteriums eines höchsten 5%-igen Risikos für alle Rezidive (krankheitsfreies Überleben) basiert insbesondere darauf, dass bei einem solch geringen Risiko als sicher angesehen werden kann, dass eine kontrollierte Studie nicht durchführbar bzw. nicht zu rechtfertigen wäre. Nur für diesen Sonderfall kommt es überhaupt

7 Neben grundsätzlichen methodischen Bedenken sei darauf verwiesen, dass bei insgesamt nicht grundsätzlich anderen Ergebnissen aus prognostischen Studien z. B. die randomisierte TailorX-Studie in Bezug auf den dort untersuchten Test zu gänzlich anderen Schlussfolgerungen führt als die ebenfalls randomisierte MindAct-Studie, in Bezug auf welche bereits die ursprüngliche Nutzenbewertung durch das IQWiG (D14-01) zu dem Schluss führte, dass deren Ergebnisse die Anwendung des in dieser untersuchten Tests nicht stützen.

8 Eine ausführliche Darstellung in Bezug auf die notwendigen Annahmen ist in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG beschrieben (Bericht D14-01).

9 Dies wurde bereits in der ursprünglichen Nutzenbewertung durch das IQWiG (Bericht D14-01) ausführlich dargestellt und somit auch die konventionelle Grenze eines Fernrezidivrisikos < 10 % sowohl im Hinblick auf die numerische Festlegung als auch im Hinblick auf die Nicht-Berücksichtigung anderer Rezidive kritisch hinterfragt.

in Frage, lediglich prognostische und somit unkontrollierte Studien in Erwägung zu ziehen. Dass diese nur in einem solchen Sonderfall herangezogen werden können, ist auch dadurch begründet, dass hier zumindest zusätzliche Annahmen in Bezug auf die Wirksamkeit (und die unerwünschten Wirkungen) der Chemotherapie erforderlich sind – in kontrollierten, randomisierten Studien sind diese Effekte direkt beobachtbar. Die Charakteristik prognostischer Studien als Sonderfall im beschriebenen Sinne, macht auch deutlich, dass es für eine solche besondere Situation eines strengen Kriteriums in Bezug auf das ermittelte Rezidivrisiko bedarf. Wird dieses höher angesetzt, wäre eine kontrollierte Studie wieder möglich und vertretbar und daher auch zu fordern. Die Ergebnisse solcher Studien, die zur Anerkennung eines Nutzens führen würden, liegen aber bisher eben für andere als den im Beschluss von 2019 aufgenommenen Test nicht vor.

Die in der ursprünglicher Nutzenbewertung des IQWiG (D14-01) diskutierten 5-Jahres-Ergebnisse der Mindact-Studie zeigen zudem, dass hier nicht in jedem Fall eine positive Nutzenbestätigung absehbar gelingen muss und unterschiedliche Tests bei vergleichbar ergebnissicheren randomisierten Studiendesigns auch unterschiedliche Ergebnisse zur Folge haben können – was u.a. an den unterschiedlichen Effekten der Chemotherapie der jeweils in den Studien untersuchten Patientinnengruppen liegen kann, bezüglich derer die Studien die biomarkerbasierten Tests im Hinblick auf einen möglichen Verzicht auf Chemotherapie prüfen. Zusätzliche Annahmen über Chemotherapieeffekte sind dabei, im Unterschied zur Bewertungen auf der Grundlage prognostischer Studien, eben gerade nicht erforderlich, sondern selbst Gegenstand der Beobachtung. Die genannten, unterschiedlichen Resultate kontrollierter Studien weisen zusätzlich darauf hin, dass solche Unterschiede von erheblicher Bedeutung sein können.

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 steht¹⁰. Ebenfalls geht hier die Erkenntnis einer fehlenden Konkordanz¹¹ 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 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.

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

10 Für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung, die nicht Gegenstand der geltenden Spezifizierung sind, gilt, dass hier (erkrankungsbedingt) in der Regel noch von erheblich höheren Rezidivrisiken ausgegangen werden muss, sodass die Erkenntnislage hier umso weniger ausreicht und Ergebnisse kontrollierter Studien erforderlich sind.

11 Eine relevante Verbesserung der Erkenntnislage könnte z. B. darin bestehen, dass von einem Test bzw. einem spezifischen Prognoseverfahren sowohl die Ergebnisse der bisherigen Spezifikation wesentlich konkordant erreicht werden und ggf. – zusätzlich – Patientinnen identifiziert werden, die von anderen prognostischen Verfahren nicht identifiziert werden und zugleich konsistent ein sehr geringes Rezidivrisiko aufweisen.

Empfehlung geführt lediglich einen Test anzuwenden¹². Dies zeigt bereits, dass diese Möglichkeit offenbar in der Versorgung in Erwägung gezogen werden könnte. Die Nutzung mehrerer Tests mit ggf. diskordanten Ergebnissen in ein- und demselben Fall wäre in der Tat in Bezug auf die hier gegenständliche Entscheidungsfindung problematisch und kann keineswegs als Beitrag zur entscheidungsrelevanten Informationsgewinnung interpretiert werden. Bei diskordanten Ergebnissen zweier oder mehrerer Tests ist nicht entscheidbar, auf welches Ergebnis bzw. welche Ergebnisse vertraut werden sollte – dies wäre willkürlich und kann sowohl zu besseren als auch zu schlechteren Ergebnissen als bei der Durchführung keines oder eines Tests führen. Auch dies widerspräche im Kern dem, was die Anwendung der Methode leisten soll – verlässliche Orientierung und Empfehlungen in einer schwierigen Entscheidungssituation zu ermöglichen.

2.4 Schlussfolgerungen

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.

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. Der ggf. vorliegenden Notwendigkeit der Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ist ebenfalls durch dessen grundsätzliche Verfügbarkeit im Rahmen der bereits beschlossenen Spezifikation Rechnung getragen.

Insofern in Zukunft noch Studienergebnisse aus laufenden oder noch nicht publizierten Studien zu erwarten sein können, sei auf die Prüfpflicht gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO in Bezug auf den allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse verwiesen. Eine Aussetzung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO ist nicht erforderlich, da die Methode gemäß der aktuellen Spezifikation bereits zur Verfügung steht. Zudem ist die Bestimmung in § 135 Absatz 1a SGB V zu beachten, nach der der G-BA einen Beschluss bis zum 31. Dezember 2020 zu treffen hat.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.

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.

12 Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 4.3 – Februar 2020: Konsenbasierte Empfehlung 4.79 (S. 120)

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
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

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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
05.09.2018		<i>IQWiG-Addendum an G-BA</i>
13.12.2018	UA MB	Beschluss zur Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kap. § 10 VerfO) / zur Umsetzung von weiteren gesetzlichen Beteiligungsrechten über eine Änderung der MVV-RL
14.02.2019	UA MB	<i>Anhörung– 2. Stellungnahmeverfahren (Einschluss einer spez. Methode)</i>
15.02.2019		Rücknahme des Antrags gemäß § 137c SGB V durch den Antragssteller
23.05.2019	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum
20.06.2019	G-BA	Beschluss zur Änderung der MVV-RL gemäß § 135 Absatz 1 SGB V Beschluss zur Einstellung des Beratungsverfahrens gemäß § 137c SGB V 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 Stellungnahmeverfahren
XX.XX.2020	UA MB	Anhörung
XX.XX.2020	G-BA	Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten

6. Fazit

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.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 **TT. Monat JJJJ**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **TT. Monat JJJJ** beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAz 2006 S. 1523), zuletzt geändert am **T. Monat JJJJ (BAz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen])**, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage I wird in der Nummer 30 („Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“) wie folgt geändert:
 1. In § 2 („Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen“) wird Absatz 1 wie folgt geändert:
 - a) In Satz 1 werden nach dem Wort „Score®“ folgende Wörter eingefügt „, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.“.
 - 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 „EndoPredict®: niedrig / hoch: ≥ 5 ; MammaPrint®: niedrig: > 0 , hoch: < 0 ; Prosigna®: niedrig / mittel / hoch: ≥ 41 , > 60 .“
- 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 G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den **TT. Monat JJJJ**

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Vom **T. Monat JJJJ**

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Rapid Report vom 26.02.2020	3
2.3	Bewertung durch den G-BA	6
2.4	Schlussfolgerungen	11
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
5.	Verfahrensablauf	11
6.	Fazit	14

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 und mit Schreiben vom 2. Oktober 2013² die Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests 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 des Fünftens Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zu beauftragen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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). Hierbei hat der G-BA 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 eingeschätzt und gegen die Erkenntnislage der anderen biomarkerbasierten Tests unter nochmaliger Betrachtung der hierzu vorliegenden Evidenz abgewogen.

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 / EPclin¹, 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 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.

¹ Der EPclin Score basiert auf dem Biomarkertest EndoPredict und bezieht zusätzlich klinisch-pathologische Parameter (Tumorgöße und Lymphknotenstatus) ein.

Zudem ergab der IQWiG-Bericht D18-01, dass Patientinnen über 50 Jahre (oder postmenopausal) bei einem *Oncotype DX Recurrence Score*[®] 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*[®] 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. Eingordnet 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 Tumorbanks 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* untersuchten², waren Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben und in 1 Studie zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben³ 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 Chemotherapie verzichten können. In der Methodik des IQWiG-Abschlussberichts D14-01

² Sparano 2018 und Ueno 2019

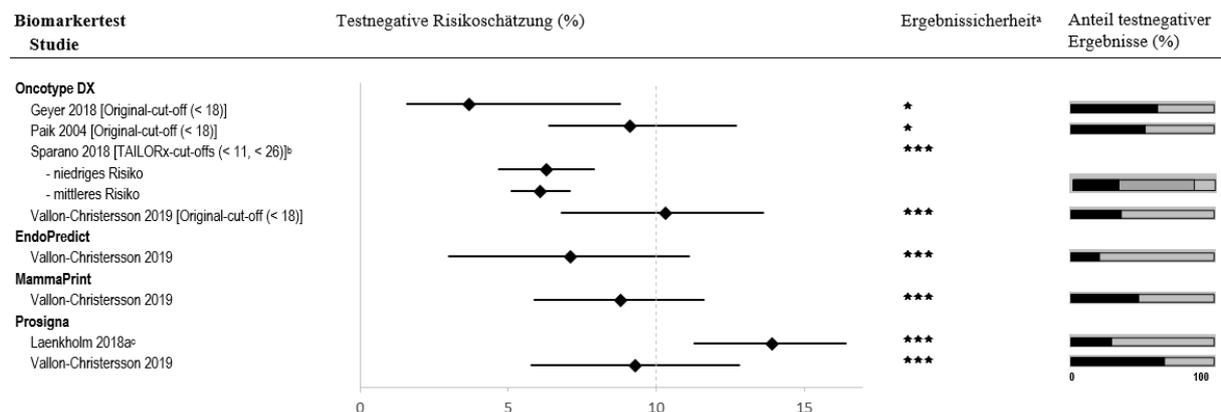
³ Ohnstad 2017 Die Studie untersuchte den Test *Prosigna*. Zu den anderen Tests liegen zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben keine Daten vor.

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 brustkrebsspezifischen Überleben lagen nur für den Test Prosigna Daten vor, so dass ebenfalls keine Gegenüberstellung mit einem anderen Test möglich war.

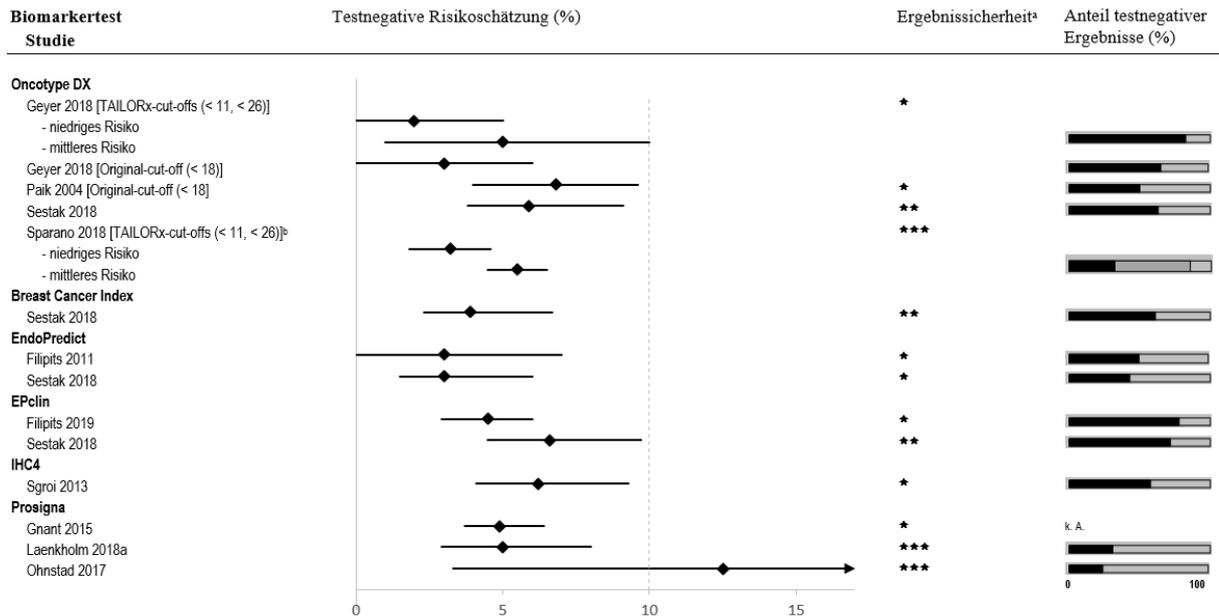
Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle untersuchten Tests (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX. So betrug für die Gesamtmortalität bei Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten 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 %⁴, vgl. folgende Abbildung (im Rapid Report Tabelle 29, S. 61 und Abb. 4, S. 63)

⁴Hierbei 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 $\geq 70\%$ – < 90 %
 *** hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil $\geq 90\%$
- 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 betrugen bei Oncotype DX 30 %, Breast Cancer Index 25 %, EndoPredict 25 % und 32 %, Epclin 8 % und 21 % sowie Prosigna 23 % und 6 %.

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 diese Nutzenfeststellung auf weitere im Antrag des GKV-SV genannte Vorgehensweisen übertragen ließe.

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 des Oncotype. Vielmehr konnten damals getroffene Annahmen des IQWiG bestätigt werden.

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 anderen biomarkerbasierten Tests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. Nur dann hätte sich gemäß IQWiG die Nutzensaussage 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. krankheitsfreies 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.

In der TAILORx-Studie zeigte sich für die randomisierte Gruppe der Patientinnen mit einem Recurrence Score von 11 bis 25 nach 9 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie. Bei 16,7 % der Patientinnen, die nur eine endokrine Therapie und bei 15,7 % der Patientinnen, die zusätzlich zur endokrinen Therapie auch eine Chemotherapie erhalten hatten, trat ein entsprechendes Ereignis auf. Somit wurde der vom IQWiG gesetzte Grenzwert für diesen Endpunkt von 5 % für eine Nutzenfeststellung in Prognosestudien in der TAILORx-Studie selbst für die Punktschätzer nicht erreicht, weder mit noch ohne Chemotherapie. Die obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls beträgt bei Patientinnen, die nur eine endokrine Therapie erhalten haben 18,5 % (vgl. Tab. 16 im Rapid Report, S. 41). Trotzdem konnte aufgrund des randomisiert-kontrollierten Vergleichs für den in der Studie verwendeten Test ein Nutzen abgeleitet werden. Da auch der bereits in die vertragsärztliche Versorgung eingeführte Test den vom IQWiG geforderten Grenzwert für das krankheitsfreie Überleben nicht erreicht, erscheint es vertretbar, hiervon entsprechend im Rahmen der Bewertung der anderen Tests abzuweichen.

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, brustkrebspezifischen 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 Laenkhölm 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-Christersson⁵ 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

⁵ 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.

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 Östrogenrezeptor-positiven, 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.

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 mäßiger⁶ oder hoher⁷ 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 – weitere biomarkerbasierte Test 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 (Tumorgöße 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.

6 Sestak 2018

7 Laenholm 2018a, Ohnstad 2017

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 biomarkerbasierte 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.

Die Ergebnisse des ergänzend betrachteten Endpunkts fernrezidivfreies Überleben unterstützen diese Einschätzung, auch wenn diese zum Teil aus verschiedenen Studien stammen. Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs lag hier in den berücksichtigten Studien mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit bei den Tests EPclin und Prosigna analog dem des Oncotype DX unter 10%.

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 Gesamtmortalität 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 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.

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.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.

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.

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
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 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
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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
23.05.2019	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen Finale Befassung und Empfehlung zur Weiterleitung an das Plenum
20.06.2019	G-BA	Beschluss zur Änderung der MVV-RL gemäß § 135 Absatz 1 SGB V Beschluss zur Einstellung des Beratungsverfahrens gemäß § 137c SGB V 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 Stellungnahmeverfahren
XX.XX.2020	UA MB	Anhörung
XX.XX.2020	G-BA	Beschlussfassung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL)
		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten

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.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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, 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 erwarten?

Beginn Risikografik

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.

Da eine Chemotherapie durch Nebenwirkungen Leben und 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), Tumorgröße, 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 darüber zu erhalten, die etwas über das Rückfallrisiko einer Frau aussagen sollen, wie hoch Ihr Rückfallrisiko ist. Eine zusätzliche Gewebeentnahme ist nicht notwendig; der Biomarker-Test kann aus Gewebe erfolgen, das Ihnen bereits entnommen wurde.

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

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 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.

Amsterdam, 24. Juli 2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

Anbei senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in Bezug auf die Entscheidung über Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom, sowie relevante Referenzen. Neben einer Vielzahl anderer Studien sind jetzt neue Daten des Langzeit-Follow-up aus der prospektiv, randomisierten MINDACT-Studie verfügbar, welche eine Nutzensaussage für MammaPrint unterstützen.

Langzeitdaten aus der MINDACT Studie (Evidenzgrad 1B) wurden gerade kürzlich auf dem Kongress der ASCO 2020 (29.05. – 02.06. 2020) vorgestellt. MINDACT ist eine einzigartige Deeskalations-Studie, welche untersucht, ob MammaPrint in einer Gruppe von Frauen, die klinisch ein hohes Rezidiv-Risiko haben, basierend auf einer Genexpressionsanalyse diejenigen Frauen identifizieren kann, die der Niedrigrisikogruppe angehören und somit potenziell auf eine Chemotherapie verzichten können. Eine weitere neue Publikation hat die Prävalenz der Nebenwirkungen einer Chemotherapie in der Population der MINDACT-Studie quantifiziert. Wenn die klinischen Wirkungen nicht die Nebenwirkungen überwiegen, haben die Nebenwirkungen einen unnötigen Einfluss auf die Patientin und deren Lebensqualität (Delaloge et al., 2020)¹. Daher müssen die Vorteile der Chemotherapie im gemeinsamen Entscheidungsprozess (shared decision making process) gegenüber den negativen Auswirkungen der Chemotherapie, wie Toxizität und langfristigen (irreversiblen) Nebenwirkungen, abgewogen werden.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast 9 Jahren bietet diese Studie nun die Gewissheit, dass Frauen mit einem genomisch niedrigem Risiko auf der Basis von MammaPrint die assistierte Entscheidung für oder gegen Chemotherapie sicher treffen und potenziell toxische Nebenwirkungen vermeiden können, unabhängig davon, ob die Patientinnen vorher klinisch der Hochrisikogruppe zugeschrieben wurden. Die Chemotherapie hat bei Patientinnen mit hohem klinischem Risiko und niedrigem MammaPrint-Risiko keinen Mehrwert.

Ein mit Daten von 90% der Patientinnen vollständigerer Fünfjahresdatensatz bestätigt die Nichtunterlegenheit gegenüber dem Standard of Care mit Gabe von adjuvanter Chemotherapie bei initial evaluiertem klinischem hohem Risiko. Nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigten die Daten eine Gesamtüberlebensrate ohne Gabe von adjuvanter Chemotherapie von 97,3% der Patienten und nach 8 Jahren von 94,3%. Bei nach klinischer Prognose Hochrisikopatientinnen hat die Anwendung von MammaPrint die adjuvante Chemotherapie um 46% reduziert. Diese Daten werden in Kürze veröffentlicht und wir übersenden hiermit im Anhang detailliertere Informationen (Abstract ASCO 29.05. - 02.06. 2020).

Eine Überbehandlung stellt eine erhebliche Belastung (physische, emotionale und finanzielle) für die betroffenen Personen, ihre Familien, ihre Arbeitgeber, die nationalen Gesundheitsdienstleister und die gesamte Gesellschaft dar. Die Herausforderung für die Onkologie und ein Anspruch hinsichtlich personalisiert-optimierter Therapie besteht derzeit darin, festzustellen, welche Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren würden, da ein routinemäßiger Einsatz einer Chemotherapie zu einer Überbehandlung mit etwaigen Nebenwirkungen und irreversiblen Spätschäden führt.

¹ Delaloge S, Piccart M, Rutgers E, Litière S, van't Veer LJ, van den Berkmortel F, Brain E, Dudek-Peric A, Gil-Gil M, Gomez P, Hilbers FS. Standard Anthracycline Based Versus Docetaxel-Capecitabine in Early High Clinical and/or Genomic Risk Breast Cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2020 Apr 10;38(11):1186-97.

Das CE-zertifizierte in-vitro-Diagnostikum MammaPrint bietet hierbei eine fundierte Grundlage, um einen gemeinsamen Entscheidungsprozess von Arzt und Patientin zu unterstützen^{2,3}. Die Einbeziehung von Patientinnen während der Behandlungsentscheidungen und die individuelle, rationale therapeutische Entscheidung unter Einbeziehung von klinischen und labor diagnostischen Parametern kann das Leben von Patientinnen im deutschen Gesundheitssystem nachhaltig positiv beeinflussen.

Darüber hinaus ist MINDACT die bisher einzige prospektive randomisierte Studie (die Chemotherapie vs. keine Chemotherapie-Entscheidung untersucht) mit einer Technologie der gegenständlichen Methode, die auch in der deutschen Versorgungsrealität durchgeführt wurde (fast 1200 Patienten wurden gescreent und davon etwa 835 Patienten in die Studie aufgenommen).

Medizinische Experten sollten gemäß ihres autonomen medizinischen Handelns Wahlmöglichkeiten hinsichtlich der Technologie haben, um eine flächendeckende und Monopol-freie Behandlung zu sichern. Darüber hinaus wird, wie in der aktuellen deutschen Richtlinie „Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ auf S.124 aufgeführt, nur ein Test empfohlen. Dies spiegelt die tägliche Praxis wider, in der Ärzte je nach den klinischen Eigenschaften der Patientin und der Präferenz des Arztes und des Krankenhauses nur eine Technologie auswählen.

Aktuell hat Agendia in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Pathologen ein NGS (Next-Generation-Sequencing)-Labor eingerichtet, damit die Proben in Deutschland lokal analysiert werden können (PathoNext in Leipzig). In diesem Labor werden alle deutschen Proben verarbeitet und analysiert. Eine lokale Lieferkette ist widerstandsfähiger gegen internationale Lieferprobleme und garantiert den raschen Zugang zur Methode für deutsche Patientinnen. Darüber hinaus wird dies die Bearbeitungszeit möglichst kurzhalten, was Patientinnen in einer schwierigen Zeit unterstützt.

Darüber hinaus wird durch die lokale Analyse der NGS-Proben sichergestellt, dass der Datenschutz eingehalten wird. Alle mit der Technologie assoziierten Datenverarbeitungsprozesse werden hierbei auf in der EU gehosteten und technisch gewarteten Servern durchgeführt und es erfolgt kein Datentransfer in Drittländer außerhalb der EU. Der Prozess ist somit DSGVO-konform.

Zusammenfassend begrüßt Agendia in dieser Stellungnahme die Position von KBV, DKG und PatV im Beschlussentwurf und unterstützt eine Inklusion der vorgeschlagenen Technologien in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung Anlage I, Nummer 30.

Des Weiteren möchte Agendia darauf verweisen, dass es sehr zu begrüßen ist, dass beide Beschlussentwürfe den Fortbestand von Regelungen in der ASV und in Verträgen nach §140a SGB 5 unterstützen 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, fortbestehen lassen und die Regelungen der MVV-RL Nummer 30 § 3 Abs. 3 weiterhin die rechtlichen Voraussetzungen eines zulässigen Einsatzes Biomarker-basierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom im Interesse der Patientinnen ermöglichen.

² Kuijter A, Straver M, den Dekker B, Van Bommel A, Elias SG, Smorenburg CH, Wesseling J, Linn SC, Rutgers EJ, Siesling S, Dalen TV. Impact of 70-gene signature use on adjuvant chemotherapy decisions in patients with estrogen receptor-positive early breast cancer: results of a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology*. 2017 Aug 20;35(24):2814-9.

³ van Steenhoven JE, den Dekker BM, Kuijter A, van Diest PJ, Nieboer P, Zuetenhorst JM, Imholz AL, Siesling S, van Dalen T. Patients' perceptions of 70-gene signature testing: commonly changing the initial inclination to undergo or forego chemotherapy and reducing decisional conflict. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020 May 19.

Darüber hinaus bittet Agendia darum, das Verfahren bis zur Verfügbarkeit der vollständigen Langzeitdaten der MINDACT-Studie auszusetzen, die am 29. Mai 2020 bei dem Kongress der ASCO vorgelegt wurden, und deren Veröffentlichung im Laufe der nächsten Monate erwartet wird. Dies ist besonders relevant für Lymphknoten-positive Patientinnen, die mit der aktuellen Indikation der MVV-RL für Oncotype DX keinen Zugang zum Biomarker-Test haben.

Im Anhang finden Sie:

- Eine Erklärung zum Datenschutz bzgl. der Datenverarbeitung in während der MammaPrint Labor-Analyse
- Langzeit Daten des ASCO 2020 Kongresses (Details dazu entnehmen Sie bitte der Stellungnahme)
- Eine Erklärung von Dr. Goulioti (CEO BIG; Breast International Group) und Dr. Piccart (PI MINDACT)
- Eine Erklärung von Dr. Untch und Dr. Schmidt (Deutsche praktizierende Ärzte, die Erfahrung mit Genexpressionsprofilen haben)

Sollten Sie weitere Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.
Hochachtungsvoll,



Caroline van der Meijden, PhD
Director Reimbursement EU
Tel: +31 6 4265 1986 | caroline.vandermeijden@agendia.com

Agendia NV, Radarweg 60, 1043 NT, Amsterdam, The Netherlands
agendia.com | [LinkedIn](#) | [Twitter](#) | [Facebook](#)

Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

Agendia	
24.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Überlegungen	<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> <ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Eine weitere Studie bietet neue Daten zur Konkordanz der Tests MammaPrint und Oncotype DX (Ibraheem et al., 2020). <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 hierzu eingehalten werden. Durch eine Anlage zu dieser Stellungnahme erläutert Agendia die Datenverarbeitung im MammaPrint-Verfahren und legt transparent die DSGVO Konformität dar.</p>
1. Resultate der MINDACT-Studie aus dem Jahr 2020 zu Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben und fernrezidivfreiem Überleben nach 8 Jahren, sowie zu	<p>Im Folgenden stellt Agendia neue Resultate der MINDACT-Studie (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> <ol style="list-style-type: none"> 1. Langzeitdaten mit einer Nachbeobachtungszeit von im Median 8,7 Jahren. <p>Auf dem Kongress der ASCO im Jahr 2020 wurden Langzeitdaten der MINDACT-Studie (Median 8,7 Jahre) vorgestellt, die die Daten aus dem</p>

Agendia

24.07.2020

Nebenwirkungen der Chemotherapie.

5-Jahres-Follow-up unterstützen. Die Langzeitdaten unterstützen den Befund der 5-Jahresdaten, in denen sich 46% der klinischen Hochrisikopatientinnen als genomisch "risikoarm" erwiesen und sicher auf eine Chemotherapie verzichten konnten.

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%-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%).

2. 5-Jahresdaten von 90% der Patientinnen

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 (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%).

3. Nebenwirkungen der Chemotherapie in der Studienpopulation der MINDACT-Studie

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.

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 (Delaloge 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 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.

Tabelle Delaloge et al., 2020

TABLE 3. Adverse Events in Control and DC Arms (safety population, per patient, worse Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 grade, on treatment)

Adverse Event	Control Arm (n = 635)		DC Arm (n = 628)	
	Grade 1-2	Grade ≥ 3	Grade 1-2	Grade ≥ 3
Nausea	438.0 (69.0)	18.0 (2.8)	268.0 (42.7)	18.0 (2.8)
Vomiting	188.0 (29.6)	13.0 (2.0)	88.0 (14.0)	13.0 (2.0)
Fatigue	438.0 (69.0)	35.0 (5.5)	423.0 (67.4)	35.0 (5.5)
Neuropathy	88.0 (13.9)	4.0 (0.6)	252.0 (40.2)	4.0 (0.6)
Hand/foot syndrome	50.0 (7.9)	6.0 (0.9)	308.0 (49.0)	6.0 (0.9)
Neutropenia	74.0 (11.7)*	249.0 (39.2)	24.0 (3.8)*	188.0 (30.0)
Leukopenia	119.0 (18.7)*	139.0 (21.9)	87.0 (13.9)*	99.0 (15.8)
Thrombocytopenia	5.0 (0.8)*	4.0 (0.6)	2.0 (0.3)*	4.0 (0.6)
Anemia	90.0 (14.2)*	1.0 (0.2)	32.0 (5.1)*	1.0 (0.2)
Diarrhea	140.0 (22.0)	7.0 (1.1)	248.0 (39.5)	3.0 (0.5)
Constipation	180.0 (28.3)	5.0 (0.8)	146.0 (23.2)	5.0 (0.8)
Febrile neutropenia	0.0 (0.0)	65.0 (10.3)	0.0 (0.0)	41.0 (6.5)
Infection	127.0 (20.0)	39.0 (6.1)	122.0 (19.4)	39.0 (6.1)
Alopecia	390.0 (61.4)	0.0 (0.0)	354.0 (56.4)	0.0 (0.0)
Mucositis/stomatitis	291.0 (45.8)	12.0 (1.9)	300.0 (47.8)	12.0 (1.9)
Cough	62.0 (9.8)	0.0 (0.0)	39.0 (6.2)	0.0 (0.0)
Nail toxicity	66.0 (10.4)	2.0 (0.3)	238.0 (37.9)	6.0 (1.0)
Headache	101.0 (15.9)	1.0 (0.2)	44.0 (7.0)	1.0 (0.2)
Dry eye	107.0 (16.9)	1.0 (0.2)	148.0 (23.5)	1.0 (0.2)
Dry mouth	46.0 (7.2)	1.0 (0.2)	23.0 (3.7)	1.0 (0.2)
Dysgeusia	95.0 (15.0)	0.0 (0.0)	179.0 (28.5)	0.0 (0.0)
SGPT increased	219.0 (34.5)	4.0 (0.6)	240.0 (38.2)	4.0 (0.6)
SGOT increased	164.0 (25.8)	1.0 (0.2)	201.0 (32.0)	1.0 (0.2)
Drug-related edema	34.0 (5.3)	2.0 (0.3)	112.0 (17.8)	2.0 (0.3)
Cardiac toxicity				
Ischemia/infarction	1.0 (0.2)	1.0 (0.2)	3.0 (0.5)	1.0 (0.2)
Hypertension	11.0 (1.7)	1.0 (0.2)	16.0 (2.5)	1.0 (0.2)
Hypotension	19.0 (3.0)	1.0 (0.2)	19.0 (3.0)	1.0 (0.2)
Left ventricular systolic dysfunction	1.0 (0.2)	0.0 (0.0)	1.0 (0.2)	0.0 (0.0)
Other	41.0 (6.4)	1.0 (0.2)	24.0 (3.9)	1.0 (0.2)
Toxic death		2.0 (0.3)		2.0 (0.3)

NOTE. Data are given as No. (%) unless otherwise noted.
Abbreviation: DC, docetaxel-capecitabine.
*Grade 2 only.

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.

4. Die Studien-Population der MINDACT-Studie im Unterschied zu der der TAILORx-Studie

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 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.

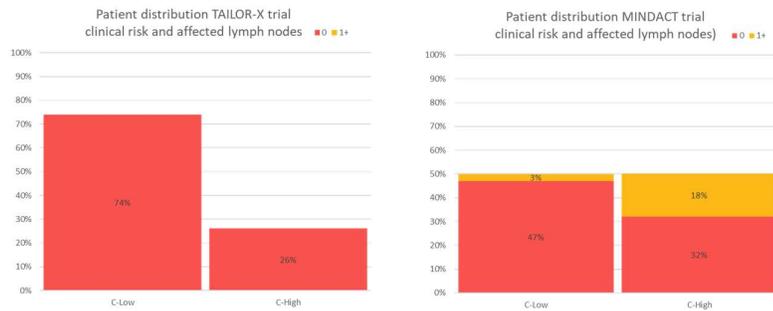
Im Gegensatz dazu wurde die Deeskalation der adjuvanten Chemotherapie in der MINDACT-Studie nur in den 50% der Patientinnen untersucht, die ein hohes klinisches Risiko aufwiesen. Die anderen 50% der Patientinnen hatten ein niedriges klinisches Risiko und in nur 9% dieser Gruppe, die mit hohem genetischem Risiko eingestuft war, wurde eine Deeskalation der adjuvanten Chemotherapie untersucht.

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.

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.

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 Resultate auch relevant für Patientinnen mit Beteiligung von Lymphknoten.

Abbildung 1: Vergleich Patientinnenpopulation MINDACT vs Tailor-X



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.

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).

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.

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 bezüglich klinischem Risiko, Lymphknotenbeteiligung und Tumorgröße unterschiedlichen Studienpopula-tionen 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

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.

2. Resultate zur Konkordanz von MammaPrint

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).

Agendia

24.07.2020

und Oncotype DX aus dem Jahr 2020

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.

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.

Das Propensity Score Matching erfolgte auf Basis von Alter, Ethnizität, Jahr der Diagnose, Charlson Komorbiditäts-Index, Anzahl positiver Lymphknoten, Tumorgröße, Tumorart in der Histologie, Grad, Progesteronrezeptor-Status, Befall von Lymphgefäßen, medianem Einkommen und Zensus-Region.

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 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 ≤ 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.

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.

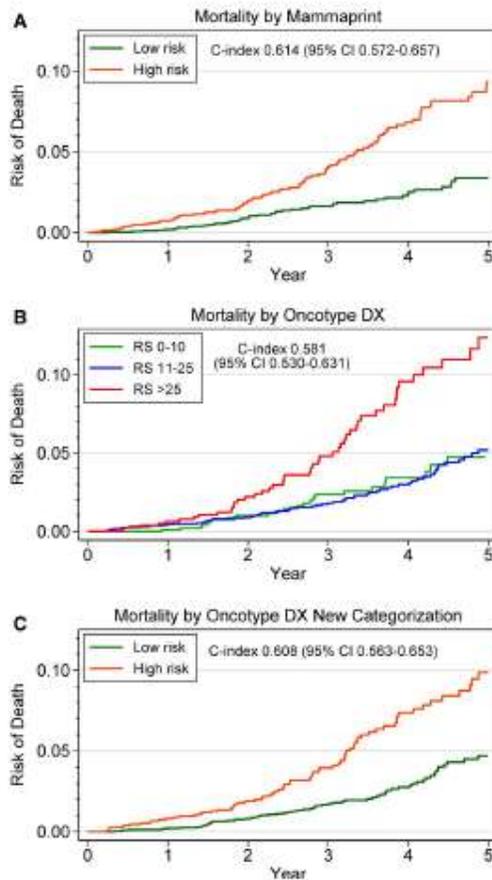


FIGURE 2. Kaplan-Meier curves shown by MammaPrint and Oncotype DX testing results in matched samples. A new Oncotype DX category indicated low risk if there was a recurrence score (RS) <26 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was <11 and the patient had lymph node-positive disease and high risk if the RS was >25 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was >10 and the patient had lymph node-positive disease.

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 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.

Agendia

24.07.2020

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.

TABLE 2. Prognostic Value of MammaPrint and Oncotype DX In Matched Samples

Multigene Test	No. of Patients	No. of Deaths	5-Year Risk (95% CI)	HR (95% CI)	C-index (95% CI)
MammaPrint					
Low risk	2908	52	3.4% (2.4%-4.7%)	1.00 (referent)	0.614 (0.572-0.656)
High risk	2134	101	9.3% (7.4%-11.7%)	2.64 (1.89-3.69)	
Oncotype DX					
Low risk (RS 0-10)	1140	27	4.7% (3.0%-7.4%)	1.00 (referent)	0.581 (0.530-0.632)
Intermediate risk (RS 11-25)	3068	74	5.2% (3.9%-6.8%)	0.98 (0.69-1.52)	
High risk (RS >25)	834	52	12.4% (9.1%-16.8%)	2.45 (1.54-3.91)	
Oncotype DX plus lymph node status ^a					
Low risk	3509	76	4.7% (3.6%-6.2%)	1.00 (referent)	0.608 (0.563-0.653)
High risk	1539	77	9.9% (7.6%-12.7%)	2.19 (1.59-3.00)	

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio; RS, recurrence score.

^aAdjusted for age, race, Charlson Comorbidity Index, lymph node status, tumor size, progesterone receptor status, tumor grade, and lymph node status.
^bNew Oncotype DX category indicated low risk if there was an RS <26 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was >10 and the patient had lymph node-positive disease and high risk if the RS was >25 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was >10 and the patient had lymph node-positive disease.

3.
In 2.1 „Hintergrund“ wird ausgeführt:
“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.“

Wir würden gern den folgenden Satz hinzufügen:
“Im Mai 2020 wurden neue Daten der prospektiven randomisierten kontrollierten MINDACT-Studie beim ASCO Kongress vorgestellt, die in den kommenden

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.

Agendia	
24.07.2020	
<i>Monaten publiziert werden. Diese Daten belegen ein vergleichbares Evidenzniveau zu Oncotype DX für MammaPrint.“</i>	
<p>4. In 2.2 Ergebnisse aus randomisierten Studien wird ausgeführt:</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>Wir möchten an dieser Stelle betonen, dass Langzeitdaten der MINDACT Studie vorliegen.</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>5. Es gibt relevante Daten zu MammaPrint aus einer prognostischen Studie, die im Beschlussentwurf keine Erwähnung finden.</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 (Drukker et al., 2013).</p> <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</p>

Agendia	
24.07.2020	
	Daten belegen somit, dass MammaPrint diese Patientinnen identifizieren kann.
6. Eine neue Konkordanz-Studie zeigt, dass die Bestimmung des Risikos mit MammaPrint geringfügig besser als mit Oncotype DX ist.	<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>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>
7. Klinische Prognostik erlaubt nicht immer eine klare Aussage. Daher können biomarkerbasierte Tests einen Unterschied machen. 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, Tumorgröße, Alter, Menopausalstatus) keine klare Empfehlung ermöglichen1.“	<p>Die klinische Beurteilung betrifft außerhalb des Tumors liegende Charakteristika, wie die Tumorgröße 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 nach St. Gallen Niedrigrisiko-Patientin eine Hochrisiko-Gensignatur. Der Vergleich der MammaPrint-Resultate mit der Risikoklassifizierung nach Adjuvant!Online zeigte Abweichungen bei 57 von 140 (41%) der Patientinnen. 45 Patientinnen (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 Adjuvant!Online (n=45) hatten mit MammaPrint einer schlechteren Prognose (Gevensleben et al., 2010).</p>

Agendia	
24.07.2020	
	<p>Die 70 Gen-Signatur von MammaPrint wurde retrospektiv als prognostisches 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 Nebenwirkungen erspart werden können (Gevensleben et al., 2010).</p> <p>Darüber hinaus stellten Kunz und Kollegen in einer anderen Publikation bereits im Jahr 2011 fest, dass die Genexpressionsanalyse im Vergleich zu konventionellen klinisch-pathologischen Kriterien präzisere Informationen über das Risiko eines Rezidivs liefert und daher zusätzliche Informationen für den zukünftigen klinischen Alltag bietet (Kunz, 2011).</p>
<p>8. Es wird ausgeführt „Für Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung, die nicht Gegenstand der geltenden Spezifizierung sind, gilt, dass hier (erkrankungsbedingt) in der Regel noch von erheblich höheren Rezidivrisiken ausgegangen werden muss, sodass die Erkenntnislage hier umso weniger ausreicht und Ergebnisse kontrollierter Studien erforderlich sind.“</p> <p>Wir möchten an dieser Stelle darauf hinweisen, dass es weitere Daten zum Einsatz von MammaPrint bei Patientinnen mit Lymphknotenbefall aus der MINDACT Studie gibt.</p>	<p>Wie im 4. Abschnitt von 1. erläutert, umfasste die Population der MINDACT-Studie eine große Anzahl an Patientinnen mit Lymphknotenbeteiligung. 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 Lymphknotenbeteiligung 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>9. Auf Seite 8/9 des Beschlussentwurfs wird angeführt: „Grundsätzlich kann bei diagnostischen Verfahren in Erwägung</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>

Agendia	
24.07.2020	
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.“	
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.“	<p>Die Schlussfolgerung 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 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>
11. in „2.4. Schlussfolgerungen wird ausgeführt: „Der ggf. vorliegenden Notwendigkeit der	<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</p>

Agendia	
24.07.2020	
<p>Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ist ebenfalls durch dessen grundsätzliche Verfügbarkeit im Rahmen der bereits beschlossenen Spezifikation Rechnung getragen“ [...] Eine Aussetzung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO ist nicht erforderlich, da die Methode gemäß der aktuellen Spezifikation bereits zur Verfügung steht.“</p>	<p>Test hält aber weder eine CE Zertifizierung gemäß der IVD 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 Labortest, 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 (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 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>
<p>12. Darüber hinaus wird in 2.4 Schlussfolgerungen ausgeführt:</p> <p>[...] Der ggf. vorliegenden Notwendigkeit der Anwendung eines biomarkerbasierten Tests ist ebenfalls durch dessen grundsätzliche Verfügbarkeit im Rahmen der bereits beschlossenen Spezifikation Rechnung getragen.</p>	<p>Auch wenn Agendia dieser Schlussfolgerung, wie vorangegangen im Einzelnen begründet, nicht zustimmen kann, wird begrüßt, dass der Beschlusssentwurf 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>

Agendia

24.07.2020

13.
„2.4 Schlussfolgerungen
[...] Eine Aussetzung
gemäß 2. Kap. § 14
Abs. 1 VerfO ist nicht
erforderlich, da die
Methode gemäß der
aktuellen Spezifikation
bereits zur Verfügung
steht.“

Vgl. Begründung zur Verfügbarkeit im deutschen Gesundheitssystem unter 11.
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.
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.

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

Agendia	
24.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Allgemeine Überlegungen</p>	<p>Wir begrüßen, dass der Wert biomarkerbasierter 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>
<p>14. Auf Seite 3 wird 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.“</p> <p>Vorgeschlagener Zusatz: Zusätzlich wurde die Studie Ibraheem et al., 2020 berücksichtigt, die die Konkordanz von MammaPrint und Oncotype DX analysiert.</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, 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 DX 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 ≤ 25 nicht von einer Chemotherapie profitieren (Sparano et al., 2018).</p>

Die Autoren verglichen schließlich 5042 Patientinnen, die Oncotype DX erhalten hatten, mit 5042 Patientinnen, die MammaPrint erhalten hatten.

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.

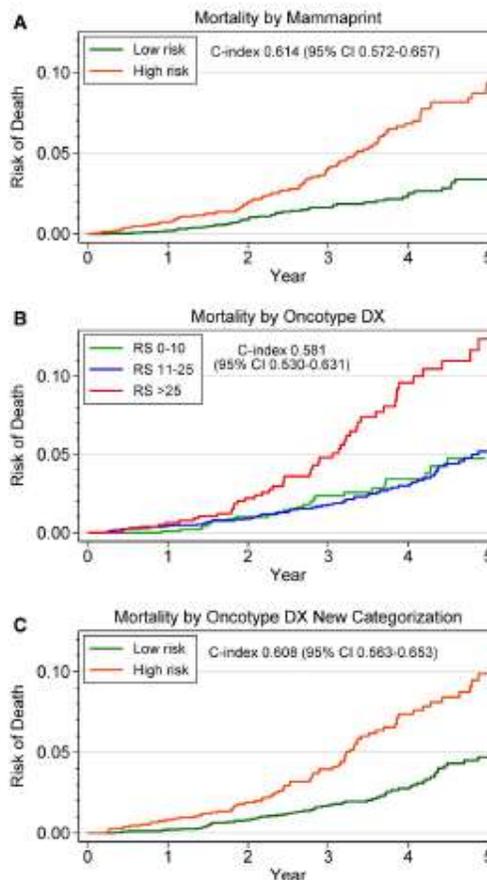


FIGURE 2. Kaplan-Meier curves shown by MammaPrint and Oncotype DX testing results in matched samples. A new Oncotype DX category indicated low risk if there was a recurrence score (RS) <26 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was <11 and the patient had lymph node-positive disease and high risk if the RS was >25 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was >10 and the patient had lymph node-positive disease.

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,

24.07.2020

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 Kostenerstattung im Vordergrund stehen sollte.

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.

TABLE 2. Prognostic Value of MammaPrint and Oncotype DX in Matched Samples

Multigene Test	No. of Patients	No. of Deaths	5-Year Risk (95% CI)	HR (95% CI)	C-index (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) ^a
MammaPrint						
Low risk	2908	52	3.4% (2.4%-4.7%)	1.00 (referent)	0.614 (0.572-0.657)	1.00 (referent)
High risk	2134	101	9.9% (7.4%-11.7%)	2.64 (1.89-3.69)		2.25 (1.58-3.25)
Oncotype DX						
Low risk (RS 0-10)	1140	27	4.7% (3.0%-7.4%)	1.00 (referent)	0.581 (0.530-0.631)	1.00 (referent)
Intermediate risk (RS 11-25)	3068	74	5.2% (3.9%-6.8%)	0.98 (0.63-1.52)		1.04 (0.66-1.62)
High risk (RS >25)	834	52	12.4% (9.1%-16.8%)	2.45 (1.54-3.91)		1.81 (1.05-3.09)
Oncotype DX plus lymph node status ^b						
Low risk	3503	76	4.7% (3.6%-6.2%)	1.00 (referent)	0.608 (0.563-0.653)	1.00 (referent)
High risk	1539	77	9.9% (7.6%-12.7%)	2.19 (1.59-3.00)		1.63 (1.07-2.48)

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio; RS, recurrence score.

^aAdjusted for age, race, Charlson Comorbidity Index, lymph node status, tumor size, progesterone receptor status, tumor grade, and lymphovascular invasion.

^bNew Oncotype DX category indicated low risk if there was an RS <26 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was <11 and the patient had lymph node-positive disease and high risk if the RS was >25 and the patient had lymph node-negative disease or the RS was >10 and the patient had lymph node-positive disease.

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:
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 geschlossen werden, dass sowohl Oncotype DX als auch

Zur Begründung dieses Vorschlags verweisen wir auf die Ausführungen zu der Studie Ibraheem et al., 2020 unter Punkt 14.

Agendia	
24.07.2020	
MammaPrint-Tests valide Patientinnen identifizieren können, welche zur Niedrigrisikogruppe gehören und somit auf eine adjuvante Chemotherapie verzichten können (Ibraheem et al., 2020).	
<p>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 anderen biomarkerbasierten Tests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen.</p> <p>Vorgeschlagener Zusatz: MammaPrint zeigt ausreichende Konkordanz.</p>	Zur Begründung dieses Vorschlags verweisen wir auf die Ausführungen zu der Studie Ibraheem et al., 2020 unter Punkt 14.
<p>17. Seite 10: „Eine Ergänzung der anerkannten Indikation erfolgt nicht. Zu Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten</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 Lymphknotenbeteiligung. 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. Diese Patientinnen sollten nicht einer

Agendia	
24.07.2020	
<p>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.“</p> <p>Seite 11: „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.“</p> <p>Vorgeschlagener Zusatz: Aufgrund der dargelegten ergänzenden Datenlage wird das Verfahren für die Patientinnen mit Lymphknotenbefall (bis zu 3 Lymphknoten) und</p>	<p>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 fernrezidivfreies 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>

Agendia	
24.07.2020	
unklarer Entscheidungsfindung hinsichtlich adjuvanter Chemotherapie weiterhin ausgesetzt, bis in naher Zukunft die neuen Daten vollumfänglich zur Verfügung stehen.	
<p>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 % (MammaPrint).“</p> <p>Vorgeschlagener Zusatz: 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).</p>	Zur Begründung dieses Vorschlags verweisen wir auf die Ausführungen zu der Studie Ibraheem et al., 2020 unter Punkt 14.

References:

Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717-729.

Cardoso, F., van't Veer, L., Poncet, C., Lopes Cardoso, J., Delaloge, S., Pierga, J.Y., Vuylsteke, P., Brain, E., Viale, G., Kuemmel, S. and Rubio, I.T., 2020. MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **ASCO 2020 presentation**

Delaloge S, Piccart M, Rutgers E, Litière S, van't Veer LJ, van den Berkmortel F, Brain E, Dudek-Peric A, Gil-Gil M, Gomez P, Hilbers FS. Standard Anthracycline Based Versus Docetaxel-Capecitabine in Early High Clinical and/or Genomic Risk Breast Cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 10;38(11):1186-97.

Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer*. 2017;75:284-298. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.017

Gevensleben H, Göhring UJ, Büttner R, Heukamp LC, Kunz G, Dimpfl T, Jackisch C, Ortmann O, Albert US, Bender R, De Snoo F. Comparison of MammaPrint and TargetPrint results with clinical parameters in German patients with early stage breast cancer. *International journal of molecular medicine*. 2010 Dec 1;26(6):837-43.

Ibraheem A, Olopade OI, Huo D. Propensity score analysis of the prognostic value of genomic assays for breast cancer in diverse populations using the National Cancer Data Base *Cancer* 2020 Jun 10;

Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint™) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011 Mar 1;283(3):597-602.

van Steenhoven JE, den Dekker BM, Kuijter A, van Diest PJ, Nieboer P, Zuetenhorst JM, Imholz AL, Siesling S, van Dalen T. Patients' perceptions of 70-gene signature testing: commonly changing the initial inclination to undergo or forego chemotherapy and reducing decisional conflict. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020 May 19.

Vlieg SB, Retel V, Drukker C, Rutgers E, van Tinteren H, Van de Vijver MJ, Bueno-De-Mesquita JM, Wesseling J, van Harten W, Linn SC. 157PD 10 years follow up of the RASTER study; implementing a genomic signature in daily practice. *Annals of oncology*. 2017 Sep 1;28(suppl_5).

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

Agendia	
24.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Agendia stimmt den vorgeschlagenen Änderungen zum Patientinnenmerkblatt zu und hat keine Ergänzungen.	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Agendia		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil

Irvine, 23st July 2020

Subject: statement on data hosting of NGS hosting

Agendia hereby states that the data hosting of the Agendia Data Analysis Pipeline Tool (“ADAPT”), Next Generation Sequencing (“NGS”), software takes place within the European Economic Area (“EEA”). The data of Agendia is hosted in a data center located in the Netherlands.

Due to the recent decision of the Court of Justice of the European Union, in which the EU-US Privacy Shield was declared invalid, we believe it is important to state upfront that our NGS data is stored within the EEA. Agendia processes its patients’ data following EU standards and in line with the requirements of the General Data Protection Regulation (“GDPR”). No personal data - including sensitive personal data - are transferred to the United States.

Within the framework of the GDPR, Agendia qualifies as a sub-processor. When designing our data storage framework, Agendia did not want to include or save personal data of individual European patients. Agendia only saves the FASTQ files and generated reports that substantiate and indicate the binary risk stratification resulting from the NGS analyses. All personal data sent to Agendia is either anonymized or pseudonymized.



Marc Straley

CEO



Kurt Becker

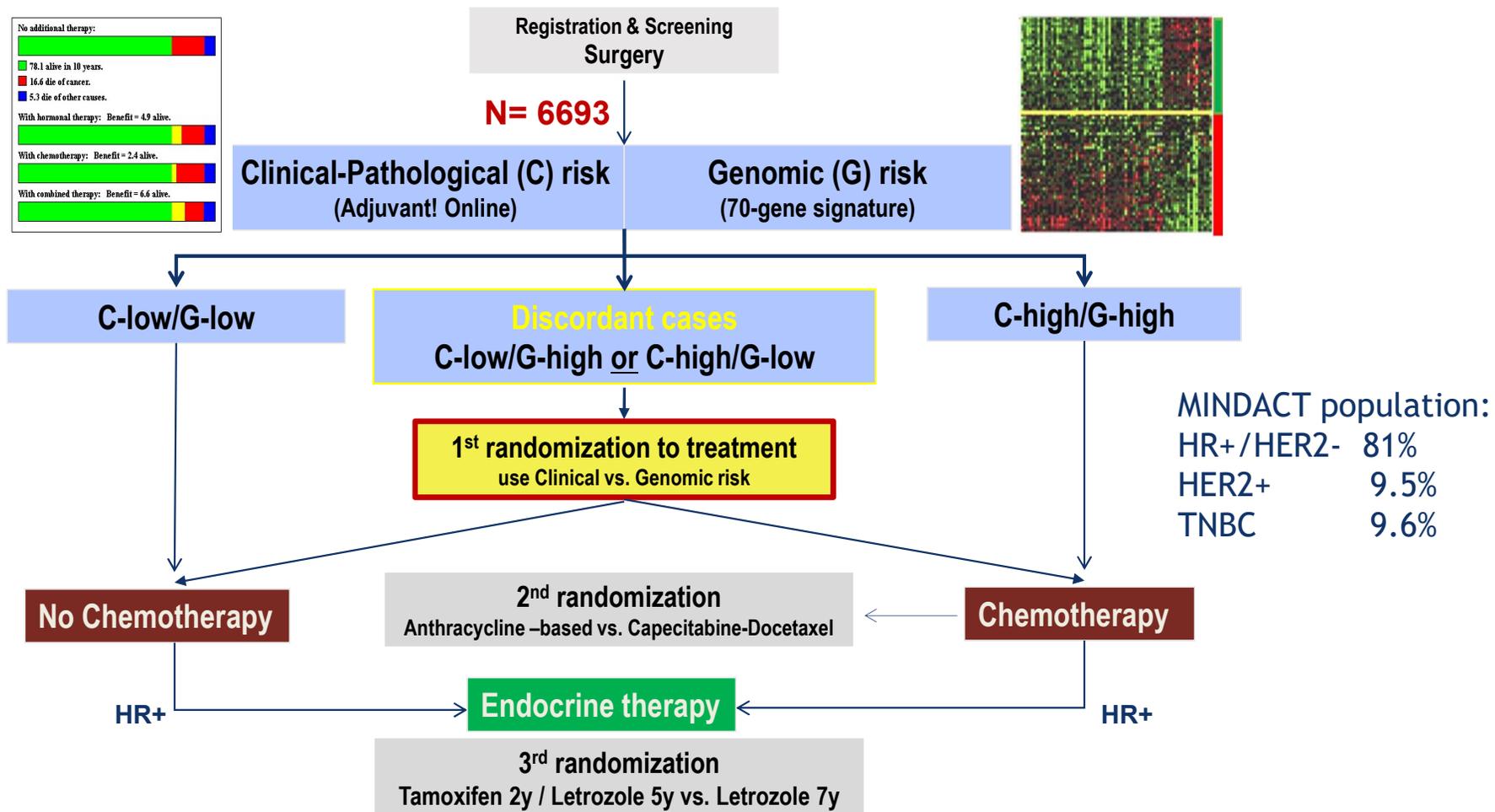
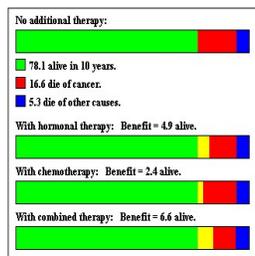
COO

MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients

EORTC-10041 / BIG3-04 (EudraCT Number2005-002625-31)

F. Cardoso, L. van 't Veer, C. Poncet, J. Lopes Cardozo, S. Delaloge, J. Pierga, P. Vuylsteke, E. Brain, G. Viale, S. Kümmel, I. Rubio, G. Zoppoli, A. Thompson, E. Matos, K. Zaman, F. Hilbers, A. Dudek-Perić, B. Meulemans, M. Piccart-Gebhart, E. Rutgers, on behalf of all MINDACT investigators

MINDACT TRIAL DESIGN



MINDACT is a DE-ESCALATION STUDY

- **Primary endpoint**

Distant metastasis free survival (DMFS) at 5 years for C-High / G-Low without chemotherapy

- **Primary statistical test**

Null hypothesis: 5-year DMFS rate C-High / G-Low no CT in Primary Test population = 92%

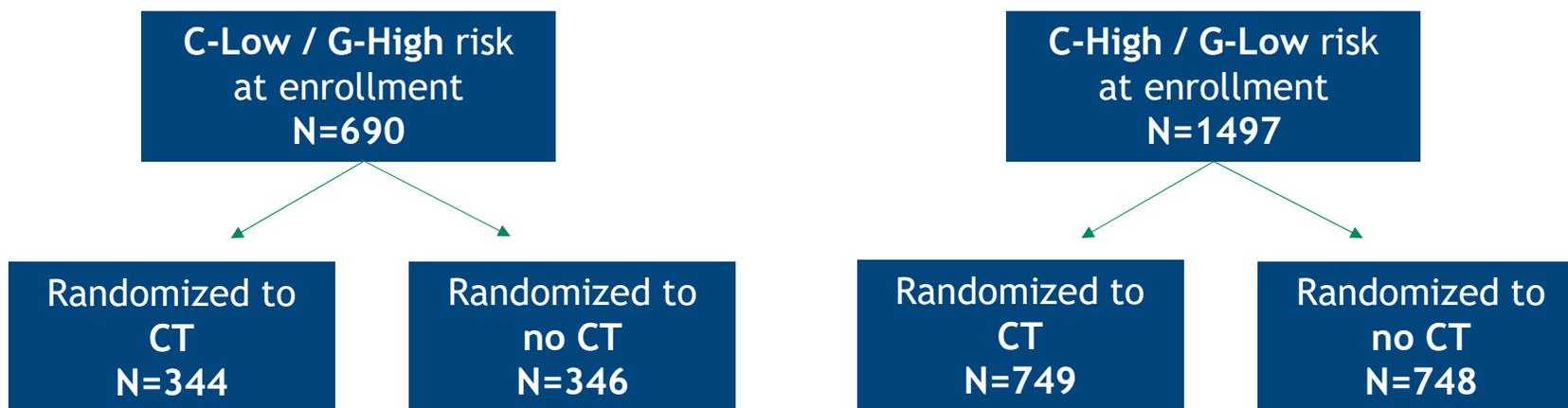
Power: 80% when true 5-year DMFS rate = 95%

Primary test 5-year DMFS rate significant if 2-sided 95% Confidence Interval exceeds 92%

F. Cardoso, NEJM 2016

SECONDARY ENDPOINT

- **Efficacy:** CT vs no CT population of discordant risk groups
 - In ITT population
 - In PP population



Trial not powered for the comparisons of yes or no chemotherapy

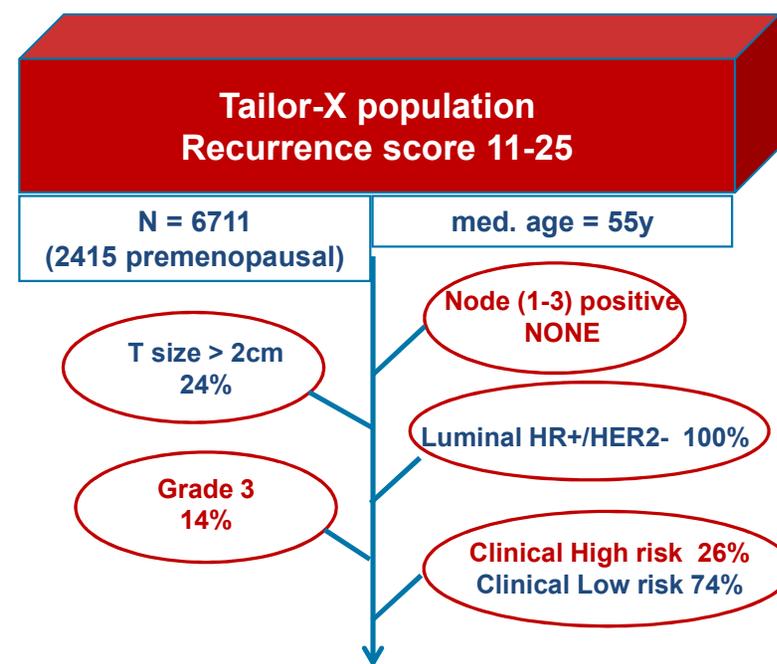
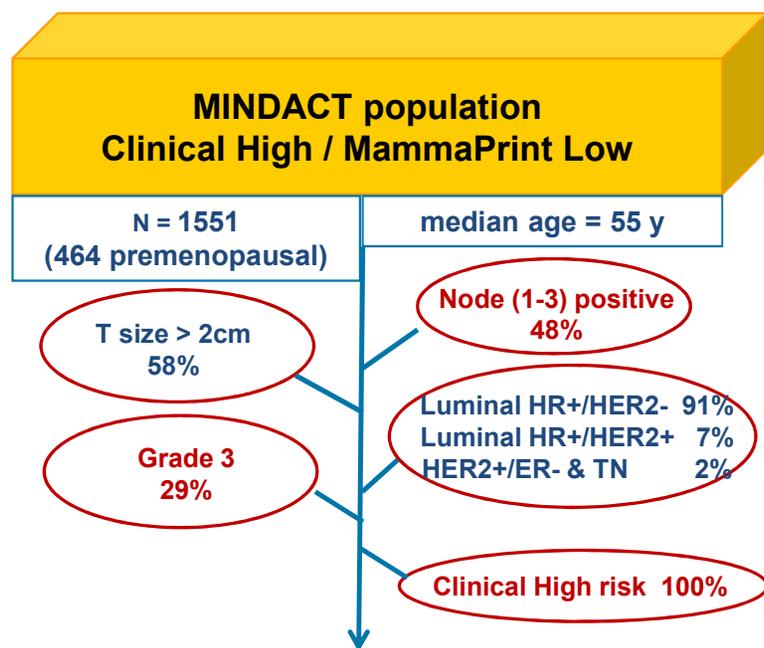
F. Cardoso, NEJM 2016

How high was CLINICAL HIGH risk population in MINDACT?

How MINDACT and TAILOR-X populations compare (for CT vs no CT question)

F. Cardoso, NEJM 2016

J. Sparano, NEJM 2018



In HR+/HER2 neg c-High/g-Low patients: 49% Node (1-3) positive and 27% grade 3

MINDACT successfully met its primary endpoint SUMMARY OF CONCLUSIONS OF PRIMARY ANALYSIS (5y median FU)

- Primary endpoint was met in 2016 with 5y median FU:
In **C-High/G-Low** patients with **no CT**: DMFS rate: **94.7%** (95% CI: **92.5-96.2**)
- Among clinical high-risk patients, **reduction of the use of CT in 46% patients**
- Secondary endpoint (under-powered): in **C-High/G-Low** patients, absolute difference of **1.5%** in 5-year DMFS for CT versus no CT
- **Compliance** rates with assigned/randomized treatment was **high** (80 to 99%)
- The use of MammaPrint has been endorsed by many guidelines (e.g. ASCO, ESMO)

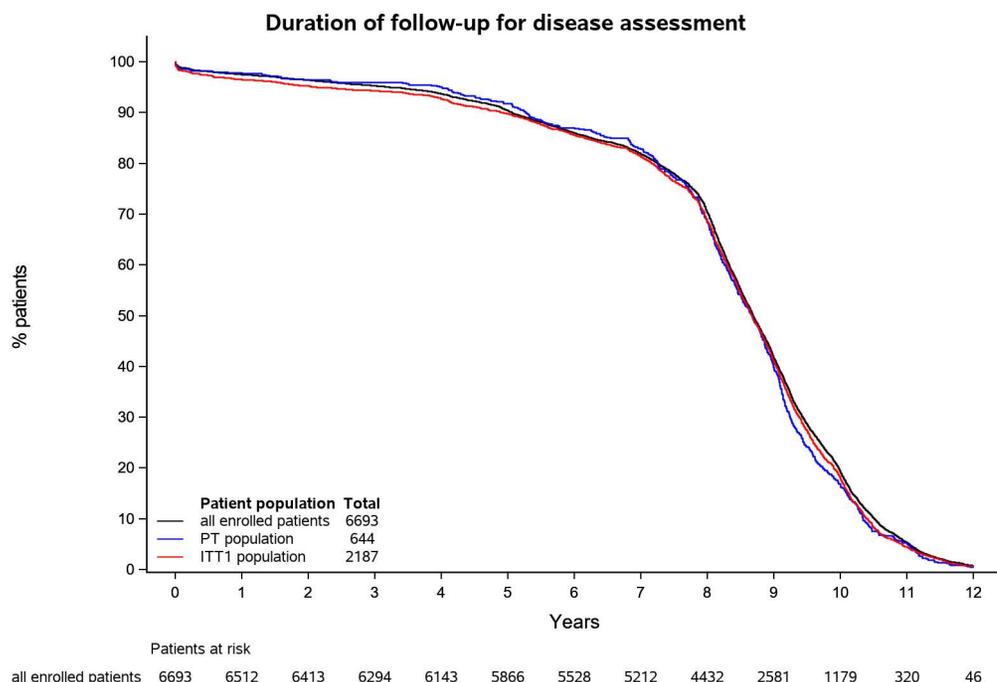
F. Cardoso, NEJM 2016

UPDATED ANALYSIS AT 8.7 YEARS MEDIAN FOLLOW-UP

RESULTS

MINDACT CURRENT MEDIAN FOLLOW-UP

>90% patients followed-up for at least 5 years, median 8.7 years



6693 patients
enrolled 2007-2011,
112 Institutions, 9 European countries

Clinical data cut off: 26 February 2020
Database lock: 26 February 2020

Patient population	Total	Median (years) (95% CI) ^{KM}	Follow-up Estimates (95% CI) ^{KM}
all enrolled patients	6693	8.7 (8.6-8.7)	5 years: 90.4 (89.7-91.1%) 8 years: 70.4 (69.2-71.5%) 9 years: 41.6 (40.3-42.8%) 10 years: 19.3 (18.3-20.3%)
^{KM} Kaplan-Meier method			

Median years FU: 8.7 (8.6-8.7)

AP: all enrolled patients (n=6693)
PT: primary test population (n=644)
ITT1: Intention To Treat population (n=2187)

Events across the entire MINDACT population Median follow-up = 8.7 years

T
Y
P
E

O
F

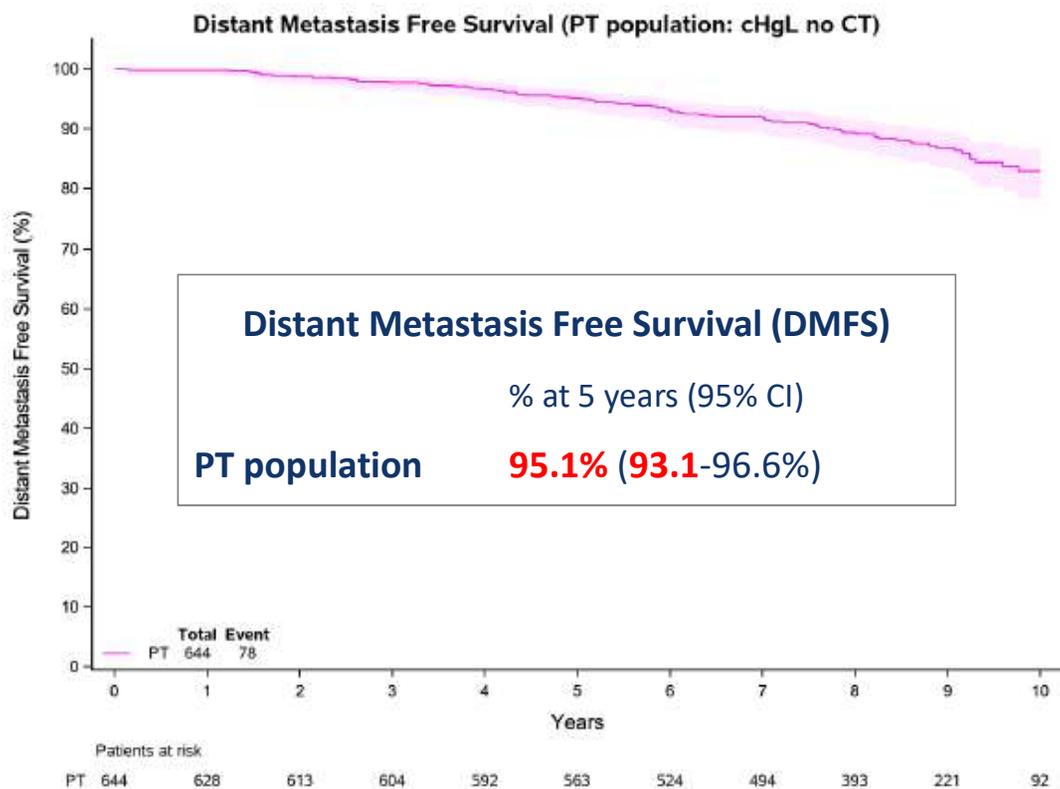
E
V
E
N
T
S

DMFS	DMFI	DFS	OS
<ul style="list-style-type: none"> Distant relapses Deaths (all causes) 	<ul style="list-style-type: none"> Distant relapses Deaths <ul style="list-style-type: none"> due to BC unknown cause 	<ul style="list-style-type: none"> Distant relapses Locoregional relapse Contralateral BC Secondary cancers Deaths (all causes) 	<ul style="list-style-type: none"> Deaths (all causes)
N = 650	N = 501	N = 1166	N = 458
<ul style="list-style-type: none"> Distant Relapses: 68.8% Deaths: 31.2% 	<ul style="list-style-type: none"> Distant Relapses: 89.2% Deaths: 10.8% 	<ul style="list-style-type: none"> Distant Relapses: 33.5% Locoregional: 15.5% Second primary: 44.4% Deaths: 6.5% 	

Outcome results per corrected risks

Randomization outcome : per intent-to-treat or per protocol

Update of PRIMARY ENDPOINT with more mature data at 5 years (>90% of pts with at least 5 years FU)



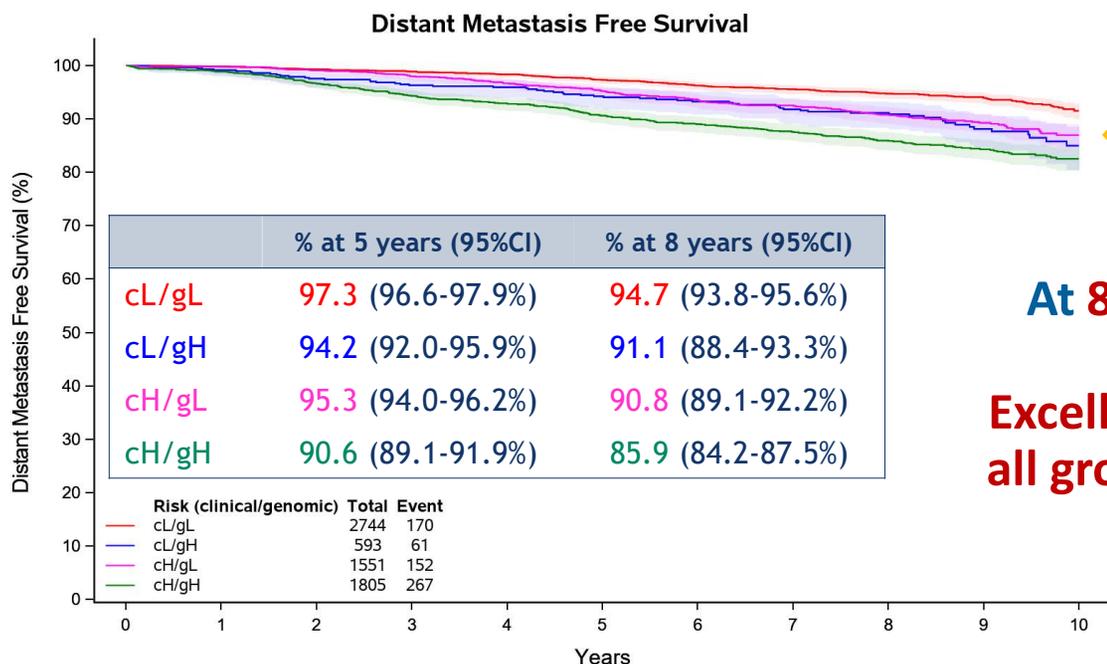
Clin-high/Genomic-Low no chemotherapy

Null Hypothesis 5-year DMFS: set at 92%

Lower bound of 95%CI exceeds 92%!

***Confirmation of primary results
Supported by sensitivity analyses***

MINDACT proves the clinical utility of MammaPrint



Discordant risk groups

At 8.7y median FU, DMFS in 4 risk groups

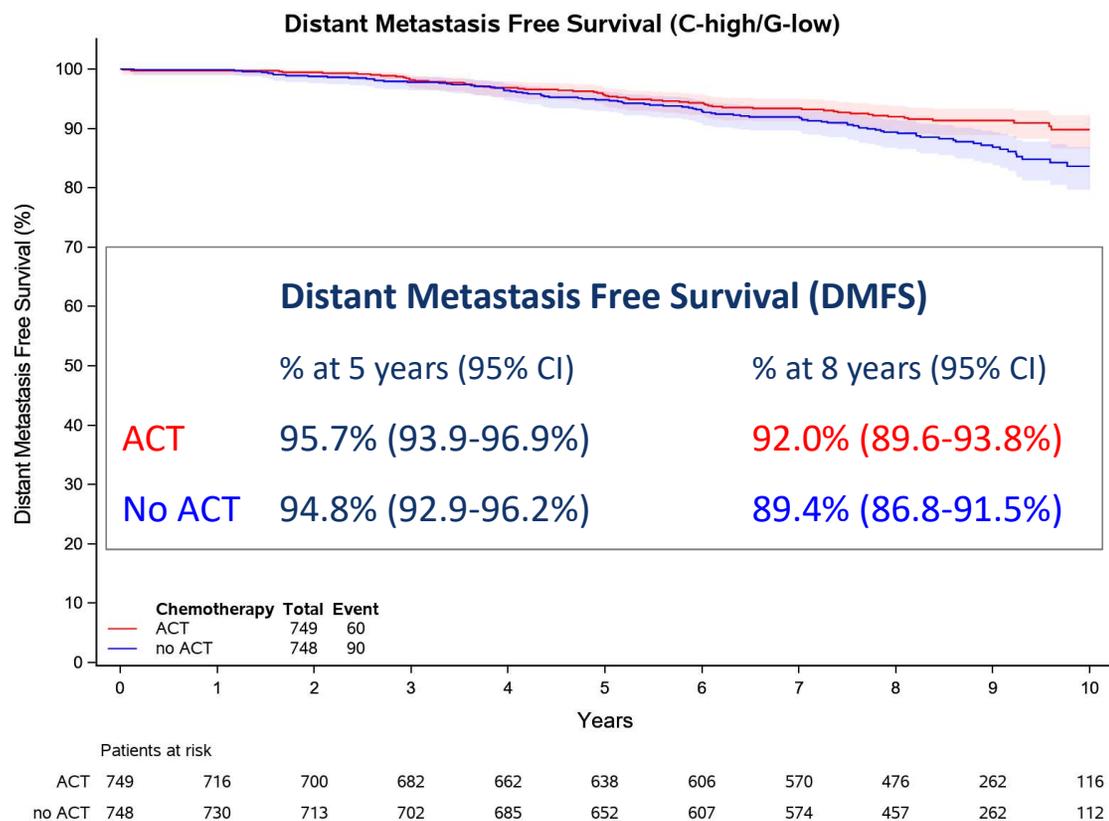
Excellent prognosis and low rate of events in all groups except Clinical High/Genomic High

Type of first event (n = 650)

- distant recurrences: 68.8%
- death of any cause: 31.2%

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Patients at risk											
cL/gL	2744	2679	2636	2595	2537	2411	2244	2104	1817	1112	546
cL/gH	593	567	553	539	524	493	462	427	359	204	89
cH/gL	1551	1498	1464	1435	1398	1337	1252	1179	972	550	227
cH/gH	1805	1752	1698	1638	1587	1501	1432	1361	1148	628	268

SECONDARY ENDPOINT DMFS C-High/G-Low risk (ITT population) CT vs no CT



Absolute difference in DMFS between CT and no CT groups:

- at 5 years: **0.9 ± 1.1** % points
- at 8 years: **2.6 ± 1.6** % points

Type of first event (n = 150)

- distant recurrences: 74.7%
- death of any cause: 25.3%

SECONDARY ENDPOINT C-High/G-Low risk (ITT population) CT vs no CT ITT analysis

Results for LN0 and LN1-3+ are similar

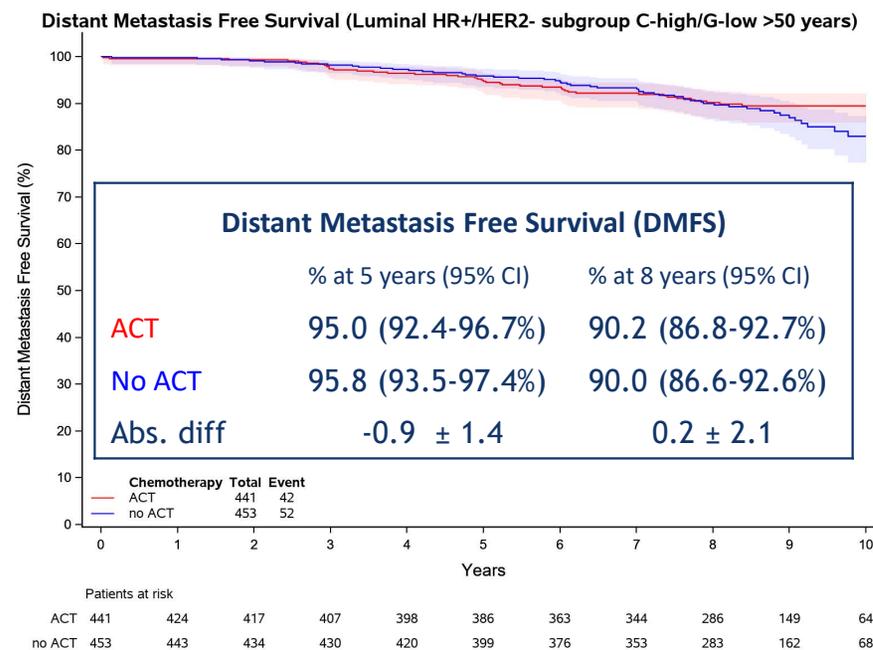
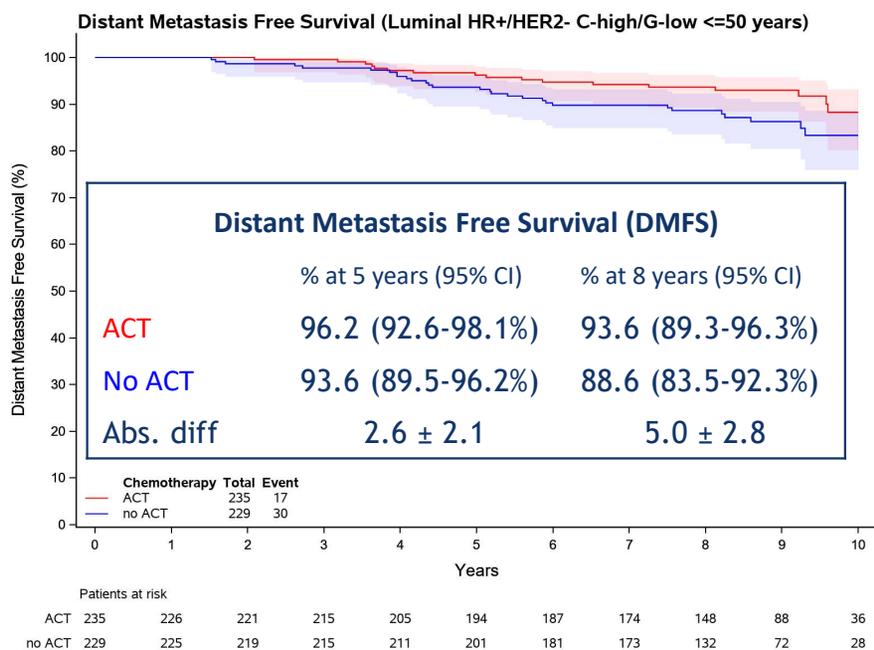
C-High / G-Low CT vs no CT ITT population							
Endpoint	Treatment	Patients	Observed events	% at 5 years (95%CI)	Absolute difference (±SE) at 5 years (percentage points)	% at 8 years (95%CI)	Absolute difference (±SE) at 8 years (percentage points)
DMFS	CT	749	60	95.7 (93.9-96.9%)	0.9 ± 1.1	92.0 (89.6-93.8%)	2.6 ± 1.6
	No CT	748	90	94.8 (92.9-96.2%)		89.4 (86.8-91.5%)	
DMFI	CT	749	50	96.4 (94.7-97.5%)	0.7 ± 1.0	93.1 (90.9-94.8%)	2.4 ± 1.5
	No CT	748	75	95.7 (93.9-96.9%)		90.7 (88.2-92.7%)	
DFS	CT	749	110	93.1 (90.9-94.7%)	2.9 ± 1.5	86.4 (83.5-88.8%)	3.5 ± 2.0
	No CT	748	138	90.2 (87.8-92.2%)		82.9 (79.8-85.6%)	
OS	CT	749	37	98.4 (97.2-99.1%)	1.1 ± 0.8	95.7 (93.9-97.0%)	1.4 ± 1.2
	No CT	748	53	97.3 (95.8-98.3%)		94.3 (92.2-95.8%)	

Effect of chemotherapy by age in HR+/HER2- subgroup cH/gL group

DMFS in C-High / G-Low risk patients with luminal cancers (HR+/HER2-) stratified by age ITT population

Age ≤50 years

Age >50 years



5% difference

NO difference

DMFS in C-High / G-Low risk patients with luminal cancers (**HR+/HER2-**) stratified by **age** ITT population

- 96% patients received adjuvant endocrine therapy
- In the group of **younger** ≤ 50 y.o patients who did not receive chemotherapy:
 - **Most frequent treatment is tamoxifen 5yr alone (55%); 16% received OFS** (vs 26% in chemotherapy group); **CT vs no CT delta 5.0% (SE+/-2.8)**

Note: In TAILORX for premenopausal clinical high-risk patients RS11-25 a similar effect of CT vs no CT was seen: 8.7% (SE+/- 6.2%)

It is possible that this age-dependent effect is due to chemotherapy-induced ovarian function suppression

Although cautious interpretation is needed, analyses suggests that in women younger than 50, in the cH/gL group, tamoxifen alone is not be the optimal treatment.

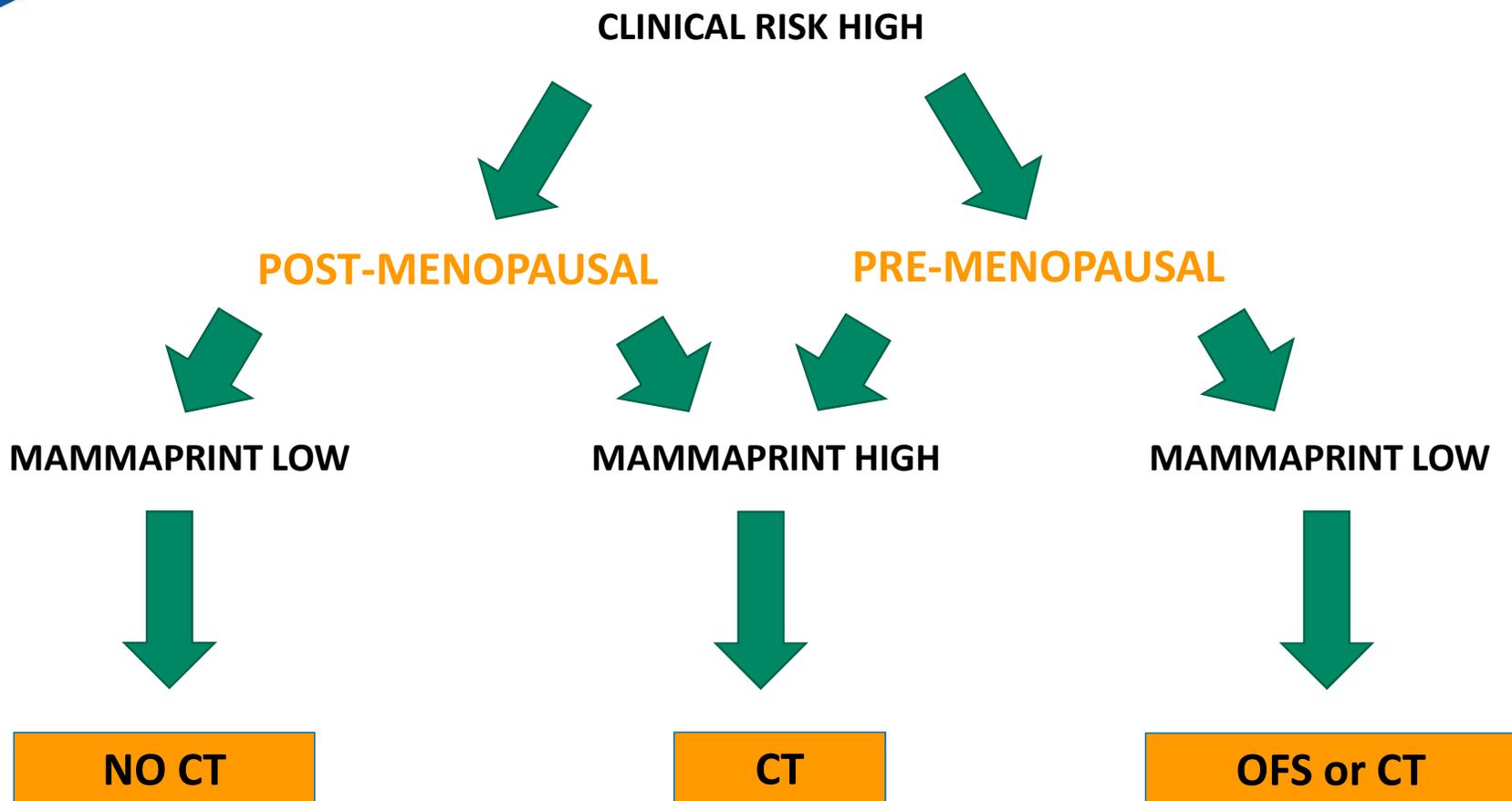
*Additional argument: this is a **late effect** (starts after 4 years), and CT benefit is seen in the 1st 5 yrs, according to the EBCCTG overview*

F. Cardoso, oral presentation SABCS 2019, EBCCTG Lancet 2005

CONCLUSIONS - 1

- **At 8.7 years medium FU, the primary endpoint continues to be met in CT untreated C-High/G-Low risk women, confirming MINDACT as a positive de-escalation study**
- **At 8.7 years, the estimated DMFS gain for CT administration in C-High/G-Low is 2.6% and must be balanced with CT harmful side effects**
- **Omitting CT in C-High/G-Low postmenopausal women continues to be safe (DMFS gain 0.2% ± 2.3%), and a fully preserved performance of MammaPrint to forego adjuvant CT is demonstrated.**
- **In premenopausal women the difference seen might be clinically relevant (DMFS gain 5% ± 2.8%); importantly, this effect may possibly be related to chemotherapy-induced ovarian function suppression.**
- Overall in the **C-Low/G-High** risk patients, there is no advantage of guiding treatment based on the genomic risk
- Results remain valid for both **LN-negative** and **LN(1-3)positive** patients

Proposal for clinical implementation of MINDACT results



ACKNOWLEDGMENTS

ALL THE MINDACT PATIENTS

Other MINDACT PIs: Martine Piccart and Emiel Rutgers

MINDACT Statistician: Coralie Poncet

MINDACT's leading scientist: Laura van 't Veer

MINDACT leading Pathologist: Giuseppe Viale

TRANSBIG Partners

All National Teams and Participating Cooperative Groups

EORTC HQ staff

BIG HG staff

MINDACT Fellows

All Investigators and Research teams

MINDACT Steering and Executive Committee members

EUROPA Donna

Country	Enrolled pts
Netherlands (NKI)	2092
France (UCBG)	2065
Germany (WSG)	835
Belgium (EORTC)	828
Spain (SOLTI)	546
Italy (GOIRC)	199
UK (NCRI-BCG)	66
Slovenia (IOL)	37
Switzerland (EORTC)	25
Total	6693

PRESENTED AT:

2020 ASCO
ANNUAL MEETING

#ASCO20

Slides are the property of the author,
permission required for reuse.

PRESENTED BY:



ACKNOWLEDGMENTS-FUNDING

Research Grants

European Commission Framework Program VI (FP6-LSHC-CT-2004-503426)

Novartis	F. Hoffmann-La Roche
Sanofi-Aventis	Eli Lilly
Veridex LLC	Agendia
the Breast Cancer Research Foundation	EBCC-Breast Cancer Working Group – asbl
Susan G. Komen for the Cure	Jacqueline Seroussi Memorial Foundation
Fondation Contre le Cancer / Stichting tegen Kanker (Belgian Cancer Society)	Cancer Research UK
KWF Kankerbestrijding (Dutch Cancer Society)	Association Le cancer du sein, parlons-en!
Deutsche Krebshilfe (German Cancer Aid)	Grant Simpson Trust
Prix Mois du Cancer du Sein	the (U.S.) National Cancer Institute
NIF Trust	EORTC Charitable Trust
Brussels Breast Cancer Walk-Run & American Women's Club of Brussels	

Dear G-BA committee,

Please allow me to address a few words to you in urging G-BA to also consider inclusion of MammaPrint testing as part of standard of care in Germany.

I am the CEO of the Breast International Group. As the organizing body of the MINDACT Trial, the Breast International Group would like to point out some of the most important results of the MINDACT trial to demonstrate why inclusion of the MammaPrint 70-gene signature would be both judicious from a clinical perspective and in the best interests of patients and the healthcare professionals in Germany. Below, I've set out four main arguments highlighting how MammaPrint fulfils the criteria for national reimbursement.

MINDACT addresses a clinically relevant population: clinically high-risk patients

The MINDACT study, an international, prospective randomized trial assessed the clinical utility of the 70-gene signature in addition to the standard clinical-pathological criteria in selecting early breast cancer patients for adjuvant chemotherapy. MINDACT aimed to answer the question: can genomic profiling of breast cancers with high-risk clinical and pathological features identify women who can safely avoid adjuvant chemotherapy? This question is especially important in clinically high risk patients as in clinically low risk patients it is already standard practice to not expose all low risk patients to chemotherapy. The MINDACT trial met its primary and secondary objectives with the 2016 data cut-off, clearly establishing level 1A evidence for the clinical utility of the MammaPrint 70-gene signature. MammaPrint remains the only breast cancer recurrence assay to achieve this highest level of evidence in clinically high-risk patients, whereas TAILORx provided confirmation that clinically low-risk patients do indeed not require chemotherapy. MINDACT identified that out of the large cohort of clinically high risk women, 46% had genomic low risk tumors and would derive no clinically significant benefit from chemotherapy (Cardoso et al., 2016 NEJM). The MINDACT data supports that use of MammaPrint could change clinical practice by substantially de-escalating the use of adjuvant chemotherapy and sparing many patients an aggressive treatment they will most likely not benefit from. Hence, most data is available for the population for whom the question to de-escalate is the most relevant, the clinical high risk patients.

MINDACT supports the use of gene expression tests for lymph node positive patients

No patients with positive lymph nodes were included in the TAILORx study. Therefore, neither a benefit nor a recommendation for the use of the test in this subgroup of the target population can be derived from the IQWiG evaluation. MINDACT provides level 1A evidence for lymph node positive (LN+) patients with up to 3 positive nodes (48% of clinical high-risk patients were LN+). The S3 guidelines also recognize the potential benefit of MammaPrint in LN+ patients with ER / PR-positive HER2-negative breast cancer (1 to 3 affected lymph nodes) and high clinical risk (MINDACT categorization) (evidence quality rated: high). International and German guidelines recognize that gene expression tests provide additional value when used in combination with clinical-pathological factors.

ASCO 2020 presentation of MINDACT demonstrates safety

At ASCO 2020, the long-term follow-up data (median 8.7 years) of the MINDACT trial were presented. With the five-year data having follow-up for more than 90% of the patients, noninferiority was unequivocally established. Even without exposure to chemotherapy, the 5-year overall survival rate for clinically high risk, genetically low risk patients was 97.3%. The 5-year Distant Metastasis Free Survival

(DMFS) without chemotherapy was 94,8%. The absolute difference in DMFS for patients with or without chemotherapy treatment was reduced from 1.5% in 2016 to 0.9% in 2020. This long term follow-up and a higher maturity of the 5-year data confirms the safety and validity of the MammaPrint test for clinical practice.

Up to 10 year follow-up data of MINDACT in manuscript

I would like to inform the G-BA of the results of the 2020 interim analysis of MINDACT, this analyses meets the stated criterium of 10 year follow-up. We are expecting the peer-reviewed publication shortly, which will confirm the safety and clinical utility of the MammaPrint for early breast cancer patients in Germany.

In light of the above arguments I would urge that sufficient evidence exists with level 1A evidence, for MammaPrint, in addition to Oncotype Dx and therefore it should be reimbursed in the interests of patients and physicians in Germany. Reimbursement of the MammaPrint test leads to thousands of patients potentially being spared unnecessary chemotherapy, subsequently preventing associated side effects for the patients, their families and added costs to the healthcare system.

I therefore strongly support a consultation with all stakeholders on the issues highlighted above and hope that you will seriously consider the data from MINDACT in the assessment for reimbursement of MammaPrint.

Yours sincerely,

Theodora Goulioti, MD

Chief Executive Officer

Breast International Group (BIG)-aisbl

Blvd de Waterloo 76
1000 Brussels, Belgium
VAT BE 0468 176 240
Mobile: +32 476 777 995
Tel 1: +32 2 486 16 00
Tel 2: +32 2 486 16 01

Email: theodora.goulioti@bigagainstbc.org

Cc: donna.adesiqbin@bigagainstbc.org

<http://www.bigagainstbreastcancer.org>

[Legal disclaimer](#)





INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Service de Médecine & Laboratoire d'Investigation Clinique & d'Oncologie Expérimentale :

Pr Martine J. PICCART, Directeur Scientifique
Institut Jules Bordet
Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

Tél. : +32 (0)2 541 32 06 / +32 (0)2 541 31 11

Fax : +32 (0)2 541 33 39

E-mail : martine.piccart@bordet.be

Brussels, July 24th, 2020

Dear G-BA committee,

Please allow me to address a few words to you in urging G-BA to also consider inclusion of MammaPrint® testing as part of standard of care in Germany.

I am and have been a practicing medical oncologist for over 30 years. In addition, I am the co-founder and immediate past-chair of the Breast International Group (BIG), past-president of the European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC), past-president of the European Society for Medical Oncology and I served on the AACR and ASCO Boards.

As one of the co-principal investigators of MINDACT, I would like to point out some of the most important results of the MINDACT trial to demonstrate why inclusion of the MammaPrint® 70-gene signature would be both judicious from a clinical perspective and in the best interests of patients and the healthcare professionals in Germany. Below, I've set out four main arguments highlighting how MammaPrint® fulfils the criteria for national reimbursement.

MINDACT addresses a clinically relevant population: clinically high-risk patients

The MINDACT study, an international, prospective randomized trial assessed the clinical utility of the 70-gene signature in addition to the standard clinical-pathological criteria in selecting early breast cancer patients for adjuvant chemotherapy. MINDACT aimed to answer the question: can genomic profiling of breast cancers with high-risk clinical and pathological features identify women who can safely avoid adjuvant chemotherapy? This question is especially important in clinically high risk patients as in clinically low risk patients it is already standard practice to not expose all low risk patients to chemotherapy. The MINDACT trial met its primary objective with the 2016 data cut-off, clearly establishing level 1A evidence for the clinical utility of the MammaPrint® 70-gene signature. MammaPrint® remains the only breast cancer recurrence assay to achieve this highest level of evidence in clinically high-risk patients, whereas TAILORx provided confirmation that clinically low-risk patients do indeed not require chemotherapy. MINDACT identified that out of the large cohort of clinically high risk women, 46% had genomic low risk tumors and would derive no clinically significant benefit from chemotherapy (Cardoso et al., 2016 NEJM). The MINDACT data supports that use of MammaPrint® could change clinical practice by substantially de-escalating the use of adjuvant chemotherapy and sparing many patients an aggressive treatment they will most likely not benefit from.



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Service de Médecine & Laboratoire d'Investigation Clinique & d'Oncologie Expérimentale :

Pr Martine J. PICCART, Directeur Scientifique
Institut Jules Bordet
Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

Tél. : +32 (0)2 541 32 06 / +32 (0)2 541 31 11

Fax : +32 (0)2 541 33 39

E-mail : martine.piccart@bordet.be

Because hormone receptor positive tumors – which represent the bulk of gene expression signature testing – continue to relapse beyond 5 years, some health authorities have expressed concerns with the 2016 Mindact publication and reserved their decision for when longer term follow-up results would become available which is now the case (see below).

MINDACT supports the use of gene expression tests for patients with up to 3 positive nodes

No patients with positive lymph nodes were included in the TAILORx study. Therefore, neither a benefit nor a recommendation for the use of the test in this subgroup of the target population can be derived from the IQWiG evaluation. MINDACT provides level 1A evidence for lymph node positive (LN+) patients with up to 3 positive nodes (48% of clinical high-risk patients were LN+). The S3 guidelines also recognize the potential benefit of MammaPrint® in LN+ patients with ER / PR-positive HER2-negative breast cancer (1 to 3 affected lymph nodes) and high clinical risk (MINDACT categorization) (evidence quality rated: high). International and German guidelines recognize that gene expression tests provide additional value when used in combination with clinical-pathological factors.

MINDACT longer term results presented at ASCO 2020 demonstrate the robust prognostic performance of MammaPrint® in women older than 50 years

At a median follow-up of 8.7 years, the updated Distant Metastasis Free Survival (DMFS) rate for Clinical High/Genomic Low (C-High/G-Low) patients not receiving chemotherapy is 95.1% (95% CI:93,1-96,6) above the predefined non-inferiority boundary of 92%.

The 8-year outcome of C-High/G-Low patients now shows a 2.6% (SE ± 1,6) difference for chemotherapy versus no chemotherapy (HR 0.66; 95% CI 0.48-0.92) without differences in overall survival (95.7% vs 94.3%). The same comparisons confined to hormone receptor +/HER2- disease (91% of the MINDACT patients) generate different gain estimates from chemotherapy administration for DMFS according to age: 5% (SE ± 2,8%) in women ≤ 50 years versus 0.2% (SE ± 2,3%) in women > 50 years.

In conclusion, the clinical utility of a low risk 70 gene signature for foregoing adjuvant chemotherapy in the presence of a high clinical risk (and up to 3 positive nodes) remains proven in women > 50 years. In younger women a clinically relevant benefit of about 5% - probably due to chemotherapy-induced ovarian function suppression – should be part of informed shared decision-making.

Up to 10 year follow-up data of MINDACT in manuscript

I would like to inform the G-BA of the results of the 2020 interim analysis of MINDACT, this analysis meets the stated criterium of 10 year follow-up. We are expecting the peer-reviewed publication shortly, which will confirm the safety and clinical utility of the MammaPrint® test for early breast cancer patients in Germany, particularly those older than 50 years.



INSTITUT
JULES BORDET
INSTITUUT

Service de Médecine & Laboratoire d'Investigation Clinique &
d'Oncologie Expérimentale :

Pr Martine J. PICCART, Directeur Scientifique
Institut Jules Bordet
Centre des Tumeurs de l'Université Libre de Bruxelles

Tél. : +32 (0)2 541 32 06 / +32 (0)2 541 31 11

Fax : +32 (0)2 541 33 39

E-mail : martine.piccart@bordet.be

In light of the above arguments I would urge that sufficient evidence exists with level 1A evidence, for MammaPrint®, in addition to Oncotype Dx and therefore it should be reimbursed in the interests of patients and physicians in Germany. Reimbursement of the MammaPrint® test leads to thousands of patients potentially being spared unnecessary chemotherapy, subsequently preventing associated side effects for the patients, their families and added costs to the healthcare system.

I therefore strongly support a consultation with all stakeholders on the issues highlighted above and hope that you will seriously consider the data from MINDACT in the assessment for reimbursement of MammaPrint®.

Yours sincerely,

Martine J. Piccart, MD, PhD
Professor of Oncology, Université Libre de Bruxelles
Scientific Director, Institut Jules Bordet
Bruxelles, Belgium

Betreff: Stellungnahme zum Beschlussentwurf über Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

ergänzend zur Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie AGO e.V. im Namen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGGG e.V. möchten wir folgende Stellungnahme zum Thema Biomarker-basierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom vor der abschließenden Entscheidung des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgeben. Diese Stellungnahme ergänzt die Stellungnahme vom 14. Februar 2019 im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin und ist auf aktuelle Daten aus prospektiv randomisierten Studien gestützt.

Die medikamentöse Tumorthherapie ergänzt die primäre Operation und die lokoregionale Bestrahlung bei Mammakarzinompatientinnen mit einem sogenannten frühen Brustkrebs. Dies ist aus vielen evidenzbasierten Studien bekannt und wesentlicher Inhalt auch aller internationaler Leitlinien inklusive der deutschen Leitlinie. Gerade bei Patientinnen mit nicht befallenen Lymphknoten oder mit einer geringen Anzahl von befallenen Lymphknoten (1-3) und einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-neu negativen Mammakarzinom ist die Basis der medikamentösen Tumorthherapie die sogenannte endokrine Therapie, entweder mit Tamoxifen oder einem sogenannten Aromatasehemmer oder der Abfolge dieser beiden Medikamente, in der Prämenopause eventuell ergänzt durch sogenannte Gonadotropin releasing hormone analoge. Die Verabreichung einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie richtet sich nach dem Risikoprofil des Tumors (Tumorgröße, Grading, befallene Lymphknoten). Auch diese klinischen Risikofaktoren sind etabliert und von allen internationalen Leitlinienempfehlungen wissenschaftlich abgesichert. Zusätzlich zu den klinischen und histopathologischen Risikokriterien haben sich die Biomarker-basierten Multigentests international etabliert, um zum einen die Langzeitprognose der Patientinnen und zum anderen auch die Notwendigkeit einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie besser abzuschätzen.

Warum ist für unsere Patientinnen, die wir in den deutschen Brustzentren behandeln, eine genaue Prognoseabschätzung wichtig?

Zum einen ist dies eine für die Patientin ganz wesentliche Information, die sie mit einfließen lässt in ihre eigenen Lebensplanungs- und Therapieentscheidungen. Zum anderen ist es bekannt, dass bei niedrigem Risiko der Nutzen einer Chemotherapie gering ist und dieser Nutzen nur dann gegeben ist, wenn das Langzeitrisiko für Metastasen erhöht ist.

Der G-BA hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Bewertung von Biomarker-basierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei primärem Mammakarzinom als Aktualisierung zum Auftrag D14-01 beauftragt. Basierend auf den Rapid Report D19-01 hatte der G-BA die Aufnahme der Methode der Biomarker-basierten Tests in die vertragsärztliche Versorgung beschlossen. Der Beschluss wurde eingeschränkt für Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal negativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Tests. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA-MB) des G-BA hat zu den Biomarker-basierten Tests und weiteren Anwendungsgebieten beraten und hat seine diesbezüglichen Beratungen weitgehend abgeschlossen, allerdings mit diskordanten Positionen.

In diesem Zusammenhang möchten wir zunächst betonen, dass die aktuelle interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Mammakarzinom klinisch validierte Multigen-tests bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-neu negativen, nodal negativen invasiven Mammakarzinom empfiehlt, wenn die klinisch pathologischen Parameter inkl. Ki-67 aus dem Primärtumor keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie ergeben.

Alle bisher durchgeführten und publizierten Studien zeigen, dass die Tests: OncotypeDX, Endopredict, MammaPrint und Prosigna validiert sind und deswegen in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen werden sollten. Sowohl aus der Sicht der Leitlinienkommission, in der wir seit über 15 Jahren tätig sind wie auch aus unserer persönlichen Erfahrung und wissenschaftlichen Sicht kann mit den verfügbaren Tests OncotypeDX, Endopredict, MammaPrint und Prosigna eine sehr genaue Prognose berechnet werden bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-neu negativen Mammakarzinom die nach der Operation und Strahlentherapie mit einer endokrinen Therapie behandelt werden. Diese genaue Prognosevoraussage erlaubt es, eine bessere Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie durch die einzelne Patientin zu machen.

Nachfolgend möchten wir die aktuell vorgestellten Daten der MINDACT-Studie zusammenfassen und eine klinische Wertung abgeben.

Die MINDACT-Studie ist eine der weltweit größten Studien zur Testung eines 70 Gen-basierten Tests für die Entscheidung adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit einem frühen Mammakarzinom (MINDACT : Longterm Results of the Large Prospective testing the 70 genes signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients, Cardoso et al., ASCO 2020). Insgesamt wurden 6693 Patientinnen in die Studie aufgenommen, davon hatten 2745 ein klinisches und genomisches low risk Profil, 1806 Patientinnen ein klinisches und genomisches high-risk Profil sowie 592 ein klinisches low risk und genomisches high risk Profil und 1550 Patientinnen ein klinisches high risk und genomisches low risk Profil. Die letztere Gruppe ist die primäre Testgruppe, um die es ging und zu der sich auch das IQWiG in der zurückliegenden Stellungnahme ausführlich geäußert hatte. Die Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen (zwischen klinischem und genomischen Risikoprofil) wurden randomisiert in Chemotherapie vs. keine Chemotherapie. Das Ziel war zu beweisen, dass man insbesondere Patientinnen mit einem klinischen hohen Risiko, die

ansonsten eine adjuvante Chemotherapie routinemäßig bekommen, durch einen genomischen Assay, der als Niedrigrisiko eingestuft wird, diese Chemotherapie ersparen kann. Von den 1551 Patientinnen hatten 58% einen Tumor von über 2 cm, 29% ein Grading 3, 48% 1-3 befallene Lymphknoten. Die nun vorgestellten Daten wurden nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 8,7 Jahren erhoben:

Insgesamt haben 1166 Patientinnen entweder Rezidive oder Metastasen entwickelt.

- In der Gesamtstudie hatten 650 Patientinnen entweder Metastasen entwickelt oder sind in diesem Zeitraum an der Krankheit verstorben. Die ersten Studienergebnisse wurden nun durch die Langzeitergebnisse bestätigt. Bei klinisch hohem Risiko und genomisch niedrigem Risiko war das metastasenfreie 5-Jahres-Überleben über 95% bei Patientinnen, die keine Chemotherapie bekommen haben. Die genaue Aufschlüsselung der Gruppen lautet wie folgt: - Bei Patientinnen mit klinischem und genomischen Niedrigrisiko war das Gesamt-metastasenfreie Überleben nach 8 Jahren 94,7%,
- bei Patientinnen mit klinischem und genomischem Hochrisiko war das 8 Jahres-metastasenfreie Überleben hingegen nur 85,9%.
- In den diskordanten Gruppen: klinisches Niedrigrisiko und genomisches Hochrisiko war das 8-Jahres-metastasenfreie Überleben 91,1%, bei klinischem Hochrisiko und genomischem Niedrigrisiko war das 8-Jahres-metastasenfreie Überleben 90,8%. Hier wird deutlich, dass in der Kombination zwischen klinischem Risiko und genomischen Risiko eine exzellente Abschätzung der Langzeitprognose möglich ist.

Der zweite Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben in der Gruppe der Patientinnen mit klinischem Hochrisiko und genomischem Niedrigrisiko, die ansonsten im klinischen Alltag eine adjuvante Chemotherapie bekommen hätten. Hier lag das metastasenfreie Überleben in der Gruppe der Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie nach 8 Jahren bei 89,4% und im Arm mit einer adjuvanten Chemotherapie bei 92,0%. Der absolute Unterschied durch die Chemotherapie nach 8 Jahren beträgt 2,6%.

Explorative Analyse:

Effekt der Chemotherapie nach Altersgruppe bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-neu negativen Mammakarzinom in der Subgruppe klinisch Hochrisiko und genomisch Niedrigrisiko: Bei Patientinnen im Alter von über 50 Jahren (dies war die größere Gruppe mit insgesamt 894 Patientinnen) war der absolute Unterschied nach 8 Jahren für metastasenfreies Überleben mit adjuvanter Chemotherapie 90,2% und ohne adjuvante Chemotherapie 90,0% mit einem absoluten Unterschied von 0,2%. In der Patientinnengruppe unter 50 Jahren (in dieser Gruppe waren insgesamt 464 Patientinnen) war das metastasenfreie Überleben nach 8 Jahren im Arm mit einer adjuvanten Chemotherapie 93,6% und im Arm ohne adjuvante Chemotherapie 88,6% mit einem absoluten Unterschied von 5%.

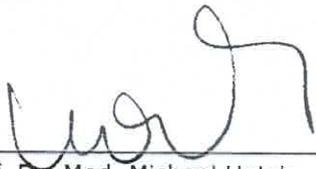
Im Übrigen sind diese Ergebnisse fast deckungsgleich mit der letztjährigen Publikation der TailorX-Studie im New England Journal of Medicine. In den gleichen Risikokategoriegruppen (klinisch hohes Risiko, genomisches Niedrigisiko) war der absolute Unterschied in der Postmenopause mit oder ohne adjuvante Chemotherapie gering und in der Prämenopause war der absolute Unterschied Chemotherapie vs. keine Chemotherapie 6% (Sparano et al. NEJM 2019).

In der Zusammenfassung der MINDACT-Studie nach diesem langen Nachsorgeintervall bestätigt sich nochmals die Rolle der Multigenassays nicht nur in der Prognoseabschätzung, sondern auch in der Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit einem frühen Hormonrezeptor-positiven, HER2-neu negativen Mammakarzinom. Der absolute Unterschied von 2,6% in der Gesamtgruppe der klinisch Hochrisiko-, genomisch Niedrigisiko-Patientinnen durch eine adjuvante Chemotherapie sollte sorgfältig mit den akuten Nebenwirkungen, aber auch mit den Langzeitnebenwirkungen einer adjuvanten Chemotherapie mit der Patientin besprochen und abgewogen werden.

Zum Abschluss möchten wir noch zu der vom IQWiG kritisch angemerkten Beobachtung Stellung nehmen der geringen Übereinstimmung der Zuordnung von Patientinnen durch OncotypeDX und anderen Biomarker-Tests und die damit einhergehenden unterschiedlich großen Anteile von Patientinnen, die je nach Test der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden könnten. Die unterschiedlichen Tests haben eine unterschiedliche Anzahl von Genen, die sie in ihrem Multigenalgorithmus evaluieren und werten. Diese Biomarkertests wurden aus Tumoren von unterschiedlichen Patientenkollektiven entwickelt. Wir sind nicht der Meinung so wie das IQWiG, dass es einen Referenztest gibt, an dem die anderen validierten Tests gemessen werden sollten. Sowohl aus unserer persönlichen klinischen Erfahrung wie auch aus der gesamten verfügbaren evidenzbasierten Literatur gibt es für alle zugelassenen Tests belastbare Daten. Das IQWiG könnte eventuell die Wertung der cut-offs der verschiedenen Multigen-Assays nicht genügend gewürdigt haben. In der Tat gibt es für die verschiedenen Tests sehr unterschiedliche cut-offs für die Klassifizierung in Niedrigisiko, intermediäres Risiko und Hochrisiko. Die wissenschaftlichen Daten sprechen alle dafür, dass dies ein Kontinuum ist, so wie es auch für die ursprünglich in Deutschland validierten Biomarkertests uPA und Pai1 der Fall war (wir erinnern hier an die sehr intensive Diskussion über die cut-off von uPA bei 3 und von Pai1 von 14). Eben dies ist auch der Grund, warum die S3-Leitlinie nicht irgendeinen einzelnen Test bevorzugt oder alleinig empfiehlt, sondern alle zugelassenen Tests als gleichwertig ansieht. Gerade die jetzt hochaktuellen Daten aus der MINDACT-Studie zeigen uns, dass dieser Test, aber auch alle anderen genannten Tests in den Händen der deutschen Brustzentren gut validiert wurden und mit den Patientinnen im gemeinsamen Gespräch zur Therapieentscheidung genutzt werden können.

Wir sehen keine große Gefahr eines sogenannten „Multigen-Tourismus“, es liegt in unseren Händen, der behandelnden Ärzten in den Brustzentren, dies tunlichst zu vermeiden. Für wissenschaftliche Zwecke kann es immer mal wieder wichtig sein, Multigenassays miteinander zu vergleichen, für den klinischen Alltag sollte man sich für eines der Testsysteme entscheiden. Dies entspricht auch der persönlichen Erfahrung mit Multigen-Assays seit über 15 Jahren und über 30-jährigen Erfahrung mit Biomarker-basierten Therapieentscheidungen bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom.

Mit freundlichen Grüßen,



Univ.-Prof. Dr. Med. Michael Untch
Chefarzt Helios Hospital Berlin-Buch



Univ.-Prof. Dr. Med. Marcus Schmidt
Leiter Abteilung für Molekulare Onkologie, Universitätsmedizin Mainz



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 24.07.2020

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Dr. Annette Reuter
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der
Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Biomarkerbasierte
Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
beim primären Mammakarzinom**

Ihr Schreiben vom 26.06.2020

Sehr geehrte Frau Dr. Reuter,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in o. g. Angelegenheit.

Für Ihren Hinweis auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3

Anlage



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V

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

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

Berlin, 24.07.2020

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 26.06.2020 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zum Beschlussentwurf über eine Änderung oder Nichtänderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung aufgefordert. Die geplante Änderung bzw. Nichtänderung (es liegen dissente Beschlussentwürfe vor) betreffen die Aufnahme weiterer biomarkerbasierter Testverfahren zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Am 20. Juni 2019 hat der G-BA beschlossen, den 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® in die vertragsärztliche Versorgung zu übernehmen. Gleichzeitig hat der G-BA beschlossen, die Beratungen zur Aufnahme weiterer biomarkerbasierter Tests und weiterer Anwendungsgebiete fortzusetzen.

Es liegen nunmehr verschiedene Beschlussentwürfe hierzu vor. Ein gemeinsamer Beschlussentwurf von KBV, DKG und Patientenvertretung sieht die Ergänzung der Vorgehensweise Oncotype DX Breast Recurrence Score® um die Vorgehensweisen EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® vor. Der Beschlussentwurf des GKV-SV sieht keine Erweiterung des bisher beschlossenen Testverfahrens vor.

Die Bundesärztekammer nimmt zu den Beschlussentwürfen wie folgt Stellung:

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.

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 rasche Einbeziehung aktueller Studienergebnisse und die daraus abgeleitete zeitnahe Erstellung der Beschlussentwürfe durch den G-BA hatte die Bundesärztekammer daher begrüßt.

Gleichzeitig hatte die Bundesärztekammer zu bedenken gegeben, dass der G-BA per Richtlinie einzelnen Medizinprodukten möglichst keine Marktvorteile 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.

Vor diesem Hintergrund unterstützt die Bundesärztekammer den gemeinsamen Beschlussentwurf von KBV, DKG und Patientenvertretung, wonach die Vorgehensweise Oncotype DX Breast Recurrence Score® um die Vorgehensweisen EndoPredict®, MammaPrint® und Prosigna® ergänzt wird.

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.

Zum Vorschlag der Patientenvertretung zur Änderung einzelner Textpassagen im Patientinnenmerkblatt:

Die Bundesärztekammer unterstützt die vorgeschlagenen Änderungen einzelner Textpassagen im Patientinnenmerkblatt, die auf eine bessere Verständlichkeit für die Patientinnen abzielen und dazu u. a. Fachbegriffe noch näher erläutern.

Der neue Abschnitt „*Was kann ich von einer Chemotherapie erwarten?*“ 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 „*Was bedeutet ‚Rückfallrisiko‘ in konkreten Zahlen?*“.

Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	
16.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<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</p>	

16.07.2020

Tumortherapie profitieren (Peto et al. 2012) . Eine Chemotherapie kann über die akuten Toxizitäten hinaus auch eine nicht unbeträchtliche Rate an unerwünschten Nebenwirkungen haben, die potentiell langfristig lebensqualitätseinschränkend oder sogar lebensbedrohlich sind (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). Aus diesem Grund ist es entscheidend, dass Multigentests beim Mammakarzinom nach klaren und stringenten Kriterien der Evidenz beurteilt werden (Simon et al. 2009).

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

16.07.2020

beim primären Mammakarzinom als Aktualisierung zum Auftrag D14-01 beauftragt. Basierend auf dem Rapid Report D19-1 hatte der G- 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®.

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.

- **Variante 1**

Entscheidend für die Beurteilung eines Biomarkers in diesem Kontext ist, dass die Prognose der Patientinnen mit einem frühen HR-positiven, HER2-negativen

16.07.2020

Der GKV-SV befürwortet eine Nicht-Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):

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.

Dier Beschlussentwurf des GKV-SV bezieht sich Rapid Report D19-1 des IQWiG mit folgendem Fazit:

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 Genexpressionssignaturen. Das IQWiG spricht allerdings kritisch an, dass die Anzahl der Patientinnen in den jeweiligen Niedrigrisikogruppen je nach Studie und Biomarker schwankt. Weiterhin wird die Konkordanz zwischen Oncotype DX und den übrigen untersuchten kritisch beleuchtet.

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.

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).

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 Mammakarzinom die konventionellen

16.07.2020

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.

Prognoseparameter einschließlich Ki67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben:

Hier ist wesentlich, dass in zahlreichen Analysen klar gezeigt werden konnte, dass durch Multigentests 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 *in praxi* 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).

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

16.07.2020

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 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

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)

16.07.2020

Entscheidungsfindung herangezogen
werden soll:

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	
16.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>- Variante 2</p> <p><i>Die KBV, DKG und die PatV wiederum legen einen modifizierten Beschlussentwurf 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.</i></p> <p>Dieser Beschlussentwurf 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><i>In der Schlussfolgerung der Tragenden Gründen für den Beschlussentwurf 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® und Prosigna® zusätzlich zur bereits anerkannten Vorgehensweise</i></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;</p>

16.07.2020

Oncotype DX® in die vertragsärztliche Versorgung ergänzt.

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.

Krop et al. 2017; Leitlinienprogramm Onkologie 2018)

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie [AGO] e.V.)	
16.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die Position der Patientenvertretung wird von uns nachdrücklich unterstützt.	Die Umformulierung und Ergänzung des Patientenmerkblatts führt zu einer besseren Verständlichkeit für betroffene Frauen.

Literatur

- Almstedt K, Mendoza S, Otto M, Battista MJ, Steetskamp J, Heimes AS, Krajnak S, Poplawski A, Gerhold-Ay A, Hasenburg A, Denkert C, Schmidt M (2020) EndoPredict® in early hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 182:137–146. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05688-1>
- Andre F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, Hammond ME, Kuderer NM, Liu MC, van Poznak C, Wolff AC, Stearns V (2019) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 37:1956–1964. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00945>
- BMG (2020) Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung und im Krankenhaus (Methodenbewertungsverfahrensverordnung – MBVerfV): MBVerfV
- Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, Colleoni M, Denkert C, Piccart-Gebhart M, Regan M, Senn H-J, Winer EP, Thurlimann B (2019) Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 30:1541–1557. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235>
- Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M (2016) Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 108. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw149>
- Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga J-Y, Brain E, Causeret S, Delorenzi M, Glas AM, Goulinopoulos V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven, Jacobus M, Vuylsteke P, Bernardis R, Tryfonidis K, Rutgers E, Piccart M (2016) 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 375:717–729. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>
- Ditsch N, Untch M, Thill M, Müller V, Janni W, Albert U-S, Bauerfeind I, Blohmer J, Budach W, Dall P, Diel I, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Hanf V, Harbeck N, Huober J, Jackisch C, Kolberg-Liedtke C, Kreipe H-H, Krug D, Kühn T, Kümmel S, Loibl S, Lüftner D, Lux MP, Maass N, Möbus V, Müller-Schimpfle M, Mundhenke C, Nitz U, Rhiem K, Rody A, Schmidt M, Schneeweiss A, Schütz F, Sinn H-P, Solbach C, Solomayer E-F, Stickeler E, Thomssen C, Wenz F, Witzel I, Wöckel A (2019) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 14:224–245. <https://doi.org/10.1159/000501000>
- Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R, Dietze O, Luisser I, Klug E, Sedivy R, Bachner M, Mayr D, Schmidt M, Gehrman MC, Petry C, Weber KE, Kronenwett R, Brase JC, Gnant M (2013) EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical

- guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 24:640–647. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds334>
- Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevelde P, Freibauer C, Muller V, Janicke F, Schmidt M, Kolbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrman M, Gnant M (2011) A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 17:6012–6020. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0926>
- Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Storhoff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25:339–345. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt494>
- Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, Hammond EH, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Bast RC, Hayes DF (2016) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 34:1134–1150. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.2289>
- Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, Hammond ME, Kuderer NM, Liu MC, Mennel RG, van Poznak C, Wolff AC, Stearns V (2017) Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 35:2838–2847. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.0472>
- Lænkholm A-V, Jensen M-B, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, Ferree S, Schaper C, Nielsen TO, Haffner T, Kibøl T, Møller Talman M-L, Bak Jylling AM, Tabor TP, Ejlersen B (2018) PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 36:735–740. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6586>
- Leitlinienprogramm Onkologie L (ed) (2018) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.1, September 2018, 4. Auflage, revidierte Ausgabe. Zuckschwerdt, Germering
- Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
- Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, Ferree S, Sgroi D, Schnabel C, Baehner FL, Mallon E, Dowsett M (2018) Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 4:545–553. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5524>
- Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 101:1446–1452. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp335>
- Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Perez EA, Olson JA, JR, Zujewski J, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin P, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Atkins JN, Berenberg JL, Sledge GW (2015) Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 373:2005–2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>
- Sparano JA, Gray RJ, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE, JR, Dees EC, Goetz MP, Olson JA, JR, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW, JR (2018) Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
- Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Della Makower F, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer, Charles E, Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson, John A, Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge,

George W, Jr (2019) Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 380:2395–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904819>

Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC (2015) Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast* 24 Suppl 2:53. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.035>

Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A, Lindman H, Olofsson H, Sjöblom T, Wärnberg F, Ryden L, Loman N, Malmberg M, Borg Å, Staaf J (2019) Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 9:12184. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48570-x>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

24. Juli 2020

Stellungnahme zu

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

Beschlussentwurf des G-BA

vom 26. Juni 2020

1. Zusammenfassung
2. Hintergrund
3. Aktueller Stand
4. Referenzen

1. Zusammenfassung

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.

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.

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.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

2. Hintergrund

Adjuvante systemische Therapie senkt das Rezidivrisiko und die krebspezifische Mortalität bei Patientinnen mit frühem 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.

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.

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].

Erstattungsfähigkeit - Stand der Diskussion

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.

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].

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.

Aktueller Stand

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

- MINDACT
- TAILORx

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.

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].

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].

5. Literatur

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379:432-444, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
2. Gasparri ML, Gentilini OD, Lüftner D et al.: Changes in breast cancer management during the Corona Virus Disease 19 pandemic: an international survey of the European Breast Cancer Research Association of Surgical Trialists (EUBREAST). *The Breast* May 29, 2020. DOI: [10.1016/j.breast.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.05.006)
3. IQWiG: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentöse-verfahren/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fur-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaren-mamma-karzinom.6097.html>
4. Sparano J, Gray RJ, Makower DF et al.: Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 379:111-121, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710)
5. DGHO: Prädiktive Biomarker für die adjuvante Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, nodal negativen Mammakarzinom. Juni 2018. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gba/mammakarzinom/mammakarzinom-praediktive-biomarker-20180618.pdf>
6. Cardoso F, van't Veer L, Poncet C et al.: MINDACT: Long-term results of the large prospective trial testing the 70-gene signature MammaPrint as guidance for adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. ASCO Meeting Library, Abstract 506. <https://meetinglibrary.asco.org/record/184901/abstract>
7. DGHO: Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: zielgerichtet – qualitätsgesichert – integriert. Positionspapier vom 16. Januar 2019. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Annalen Bleckmann (Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ), Netzwerkpartner Münster, Medizinische Klinik A, Universitätsklinikum Münster), Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Hans Tesch (Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) und Dr. Anja Welt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

**Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.**



**BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e. V.**

- in Übereinstimmung mit -

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Deutsche Gesellschaft für Senologie

Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. geben wir hiermit zu der **Position des GKV-SV** zum „**Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Nichtänderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**“ nachfolgende Stellungnahme ab.

Die Autorin der Stellungnahme ist: Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau (DGP, BDP und DGS)

23.07.2020

**Stellungnahme /
Änderungsvorschlag**

Begründung

Position GKV-SV
Beschlussentwurf
„**Variante I:** [...]“

I. Die Nummer 30 der Anlage I wird nicht geändert.“

Der vorliegende Beschlussentwurf ist unserer Einschätzung nach nicht beschlussfähig.

Vorzustellen ist, dass der von der GKV-SV vorgelegte Beschlussentwurf gemäß der „Verordnung über die Verfahrensgrundsätze der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen 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.

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.

Gemäß § 7 (2) kann der G-BA nur Folgendes beschließen:

- die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen,
- 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,

	<ul style="list-style-type: none"> • die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist. <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>
<p>Position GKV-SV Tragende Gründe S. 9: 2.4 Schlussfolgerungen</p> <p>„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.“</p> <p>Wir widersprechen diesen Schlussfolgerungen und dem daraus abgeleiteten Beschlussentwurf aus wissenschaftlicher Sicht.</p>	<p>Wir begrüßen die kritische und umfangreiche Auseinandersetzung mit der Literatur und den Ergebnissen der verschiedenen IQWiG-Berichte¹⁻³. 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"> 1. In dem zuletzt publizierten IQWiG-Bericht (D19-01) wurde der vergleichbare prognostische Wert von EndoPredict, MammaPrint, Prosigna und Oncotype DX festgestellt.¹ 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 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. 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.^{4,5} In der Literatur wird üblicherweise für die Niedrigrisikogruppe ein 10-Jahresrisiko für ein Fernrezidiv unter 10% gefordert.^{6,7} Dies wurde von allen analysierten Tests erfüllt. 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.⁸⁻¹² 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>Zusammenfassend sind aus unserer Sicht die Voraussetzungen erfüllt, entsprechend der S3-Leitlinie¹³, einen methodisch standardisierten und klinisch validierten</p>

	<p>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 Beschlussentwurf 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><i>Im Einzelnen ist folgendes anzumerken:</i></p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA</p> <p>Seite 6, Absatz 2: „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>Wir widersprechen dieser Aussage und schlagen vor, die Passage zu streichen.</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> <ol style="list-style-type: none"> 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.^{7,13-16} 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 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 > 50 Jahre und hohem klinischen Risiko, die nur eine endokrine Therapie erhielten, Fernmetastasen.⁴ Letztlich würden nur solche Tests eine positive Nutzaussage erhalten, die ähnlich hohe Fehlklassifikationen vornehmen. Die Genehmigung und damit letztlich auch die Entwicklung von besseren Tests mit geringerer Fehlerquote würden hierdurch verhindert. 2. Unabhängig von diesen grundsätzlichen Bedenken ist festzuhalten, dass aus der Zusammenfassung des Rapid Reports selber hervorgeht, dass die Konkordanzanalysen unbrauchbar sind.¹ 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

	<p>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>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA 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 TailorX-Studie gewonnenen Erkenntnisse war diese Problematik auch im Rahmen der Beratung zu der nach der aktuell geltenden Beschlusslage zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Spezifikation¹ 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>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.</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"> • TransATAC¹¹ • ABCSG-6&8⁸⁻¹⁰ <p>Die Ergebnissicherheit dieser Studien wird vom IQWiG allerdings nur als gering bis mäßig eingeordnet.¹ Zusätzlich wurde der prognostische Wert von Multigentests aber auch in zwei aktuellen großen populationsbasierten Studien mit hoher Ergebnissicherheit laut IQWiG gezeigt.^{12,17}</p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA Seite 7, Absatz 2:</p> <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</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</p>

<p>G-BA folgt hier 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. Dabei ist auch von Bedeutung, dass – wie oben dargestellt – eine Grenzziehung jedenfalls erforderlich ist und keine überzeugenden anderen Darstellungen hierzu vorliegen.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Einschätzung. Sie sollte überarbeitet/gestrichen werden.</p>	<p>Metastasierungsrisiko bzw. niedriger Gesamtmortalität zu identifizieren, bei denen auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum hier erneut die strittige Forderung in der ursprünglichen Nutzenbewertung des IQWiG (D14-01)³, 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.⁵ In der Literatur wird üblicherweise für die Niedrigrisikogruppe ein 10-Jahresrisiko für ein Fernrezidiv unter 10% gefordert.^{6,7} Diese allgemein akzeptierte Forderung¹³ wurde von allen analysierten Tests erfüllt.</p>
<p>Tragende Gründe: 2.3 Bewertung durch den G-BA Seite 8, Absatz 3:</p> <p>„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 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</p>	<p>Hier werden verschiedene Aspekte gemischt, die getrennt betrachtet werden müssen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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. 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 Tumorbiologie 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).⁴ Entscheidend ist, dass die vergleichbare prognostische Aussagekraft für die Gesamtheit der Patientinnen dennoch gegeben ist. 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

<p>vorhergesagt werden, so könnten die Ergebnisse verschiedener Tests nicht wesentlich unterschiedlich ausfallen, da sie die tatsächlichen Risiken wesentlich abbildeten.“</p> <p>Wir widersprechen dieser Bewertung. Sie sollte überarbeitet/gestrichen werden.</p>	<p>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.¹⁸ Die Performance des Prognosetools konnte außerdem durch die Hinzunahme eines weiteren Parameters (Ki67) verbessert werden.¹⁹ 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.^{4,5} Dem trägt das überarbeitete Patientinnenmerkblatt entsprechend dem aktuellen Beschlussentwurf Rechnung, indem 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.¹³</p>
<p>Tragende Gründe: 2.4 Schlussfolgerungen 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>Wir widersprechen dieser Schlussfolgerung und schlagen eine Änderung bzw. Streichung vor.</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>

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE e.V.
Seit 1897 - dem Leben verpflichtet



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

-in Übereinstimmung mit-
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Deutsche Gesellschaft für Senologie

Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. geben wir hiermit zu der **Position von KBV/DKG/PatV** zu dem „**Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**“ nachfolgende Stellungnahme ab.

Die Autorin der Stellungnahme ist: Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau (BDP, DGP und DGS)

23.7.2020

**Stellungnahme /
Änderungsvorschlag**

Begründung

Position von KBV/DKG/PatV

Beschlussentwurf [...]

„I. Die Anlage I wird in der Nummer 30 („Biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“) wie folgt geändert:
1. In § 2 („Spezifizierung der Methode und anerkannter Indikationen“) wird Absatz 1 wie folgt geändert:

- a) In Satz 1 werden nach dem Wort „Score®“ folgende Wörter eingefügt „, EndoPredict®, MammaPrint® oder Prosigna®.“.
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 „, EndoPredict®: niedrig / hoch: ≥ 5 ; MammaPrint®: niedrig: > 0 , hoch: < 0 ; Prosigna®: niedrig / mittel / hoch: ≥ 41 , > 60 .“

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.

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.

Zusammenfassend wird in den Tragende Gründen festgestellt:

„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®.“

Damit steht dieser Beschlussentwurf im Einklang mit internationalen, evidenzbasierten Leitlinien und Empfehlungen, insbesondere auch der S3-Leitlinie.^{7,13-15,20,21}

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.

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 - dem Leben verpflichtet



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

-in Übereinstimmung mit-
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Im Namen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V., dem Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. geben wir hiermit zu der **Position der Patientenvertretung** zu dem „**Patientinnenmerkblatt - Biomarkerbasierte Tests beim frühen Brustkrebs**“ nachfolgende Stellungnahme ab.

Die Autorin der Stellungnahme ist: Frau Prof. Dr. med. Annette Lebeau (BDP, DGP und DGS)

23.07.2020

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir unterstützen nachdrücklich die Position der Patientenvertretung und befürworten die Überarbeitung des Patientinnenmerkblatts entsprechend dem vorgelegten Entwurf.</p>	<p>Die Überarbeitung und Ergänzung des Patientinnenmerkblatts hat den Informationsgehalt und die Verständlichkeit verbessert.</p>

Literatur:

1. [D19-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01 - Rapid Report. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020. (Accessed 17.07.2020, 2020, at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d19-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mammakarzinom-wissensstand.12356.html>.)
2. [D18-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2018. (Accessed 17.07.2020, 2020, at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d18-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mammakarzinom-addendum-zum-auftrag-d14-01.9570.html>.)
3. [D14-01] Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Abschlussbericht. Version 1.0. D14-01. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2016. (Accessed 17.07.2020, 2020, at <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/d-projekte/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fuer-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primären-mamma-karzinom.6097.html>.)
4. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:2395-405.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21.
6. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:66.
7. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-50.
8. Filipits M, Dubsy P, Rudas M, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER(+), HER2(-) Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res* 2019;25:3865-72.
9. Gnant M, Sestak I, Filipits M, et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015;26:1685-91.
10. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-20.
11. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:545-53.
12. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-40.
13. S3-Leitlinie "Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms". AWMF online 2020. (Accessed 20.05.2020, at <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>.)
14. Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2838-47.
15. Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2019;37:1956-64.
16. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. DG34. National Institute for Health and Care excellence (NICE), 2018. (Accessed 18.08.2020, 2020, at <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>.)

17. Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C, et al. Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 2019;9:12184.
18. Candido dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Research* 2017;19:58.
19. Wishart GC, Rakha E, Green A, et al. Inclusion of KI67 significantly improves performance of the PREDICT prognostication and prediction model for early breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:908.
20. Ditsch N, Untch M, Thill M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel)* 2019;14:224-45.
21. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol* 2019;30:1541-57.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

**Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. und
Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.**

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 - dem Leben verpflichtet



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

- und -

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V.:



Deutsche Gesellschaft für Senologie

Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil. <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Pathologie/ Bundesverband Deutscher Pathologen • Deutsche Gesellschaft für Senologie
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

EbM-Netzwerk	
14.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Eigenes Verständnis des Beschlussentwurfs	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.
Zustimmung zum Beschlussentwurf des GKV-SV	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.

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

EbM-Netzwerk	
14.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Eigenes Verständnis des Beschlussentwurfs	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.
Ablehnung des Beschlussentwurfs von KBV/DKG/PatV	Für die neuen Testverfahren liegen keine Langzeit-Ergebnisse aus RCTs vor. 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

EbM-Netzwerk	
14.07.2020	
	<p>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>

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

EbM-Netzwerk	
14.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Nutzertestung und Abgleich mit IQWiG-Entscheidungshilfe	<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 (https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsinformation/p17-03-entscheidungshilfe-zu-biomarker-tests-bei-brustkrebs-addendum-zum-auftrag-d14-01.7880.html). Auch wäre für ein neues Merkblatt eine Nutzertestung sinnvoll.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Wir nehmen nicht teil

Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Zusammenfassende Bewertung

Exact Sciences Deutschland GmbH

21.7.2020

Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie auf Basis eines biomarkerbasierten Tests kann grundsätzlich nur dann verantwortungsvoll gefällt werden, wenn hierzu belastbare Evidenz zu dem erwartbaren Nutzen bzw. Schaden der Chemotherapie anhand patientenrelevanter Endpunkte vorliegt.

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 [1].

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.

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.

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 methodischen 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.

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.

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].

Studien, die diesen Vergleich vornehmen, hat das IQWiG als sog. Prognosestudien bewertet. Hierbei handelt es sich um Studien niedrigerer Evidenzstufen.

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.

Vor diesem Hintergrund hat das IQWiG einen Grenzwert für das rezidivfreie Überleben ermittelt, ab dem die Forderung nach einer kontrollierten Studie nicht angemessen scheint.

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 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.

Keine dieser Studien erfüllt den vom IQWiG ermittelten Grenzwert, so dass grundsätzlich keine dieser Studien für die Nutzenbewertung anderer Verfahren herangezogen werden kann.

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“.

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.

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

Exact Sciences Deutschland GmbH	
21.7.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>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.</p> <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</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</p>

21.7.2020

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung weder erforderlich noch geboten ist.

interessierenden Fragestellung zu suchen. Entsprechend lautete auch der ursprüngliche Auftrag des G-BA für das IQWiG.

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 auch über das Rückfallrisiko bei Brustkrebs im Frühstadium auf dem erforderlichen Evidenzniveau validiert ist.

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.

- Konkordanzstudien, die untersuchen, inwieweit die Risikoklassifizierungen anderer Biomarkertests mit der des Oncotype DX® Tests übereinstimmen.
- Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien) mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren

RCT

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.

Konkordanzstudien

Ebenfalls Einvernehmen besteht in beiden Beschlussentwürfen darüber, dass vorhandene Konkordanzstudien keinen Nutzentransfer erlauben, sondern vielmehr bedeutsame Unterschiede und mangelnde Vergleichbarkeit nahelegen.

So zeigten die vom IQWiG identifizierten Studien lediglich Übereinstimmungen zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint) bei der Zuordnung der getesteten Patientinnen [4].

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].

Prognosestudien

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

21.7.2020

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.

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.

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.

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.

Allein vor diesem Hintergrund hat das IQWiG einen Grenzwert in Höhe von 5 % für das rezidivfreie Überleben hergeleitet. 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.

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 [5,6].

Fazit

Zutreffend und gut begründet stellt der Beschlussentwurf des GKV-SV fest, dass

1. keine neuen Erkenntnisse aus RCTs vorliegen,
2. die bewerteten Konkordanzstudien erhebliche Unterschiede zwischen den Tests nahelegen bzw. methodisch für die Bewertung ungeeignet sind und
3. die Prognosestudien weder die Fragestellung des Verfahrens beantworten noch den Anforderungen des IQWiG entsprechen.

Vor diesem Hintergrund ist es folgerichtig, dass eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung weder erforderlich noch geboten ist.

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

Exact Sciences Deutschland GmbH	
21.7.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<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 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>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 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</p>

Exact Sciences Deutschland GmbH

21.7.2020

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.

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.

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.

Die Umsetzung des Beschlussentwurfs von KBV/DKG/PatV würde das Risiko falscher oder widersprüchlicher Therapieempfehlungen erhöhen, da 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. Die Verwendung unterschiedlicher Tests mit widersprüchlichen resultierenden Therapieempfehlungen ist gegenüber der im Nutzen belegten Vorgehensweise ist nicht verantwortbar.

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.

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.

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.

21.7.2020

Diesem Risiko steht auch anderweitig kein Mehrwert gegenüber, da mit dem nutzenbelegten Verfahren die Versorgung betroffener Patientinnen sichergestellt ist.

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, (%) ^a
			niedrig, mittel, n (Konkordanz [%]) ^a	hoch, n (Konkordanz [%])		
Varga 2013	34	niedrig, n	11 (44,0)	0	11 ^a	20 (58,8)
		hoch, n	14	9 (100 ^a)	23 ^a	
		total, n Oncotype DX	25	9 ^a	34	
Vallon-Christersson 2019 ^c ; LN+	888	niedrig, n	110 (22,6)	11	121	500 (56,3)
		hoch, n	377	390 (97,3)	767	
		total, n Oncotype DX	487	401	888	
Vallon-Christersson 2019 ^c ; LN-	1583	niedrig, n	254 (27,1)	34	288	866 (54,7)
		hoch, n	683	612 (94,7)	1295	
		total, n Oncotype DX	937	646	1583	

a: eigene Berechnung

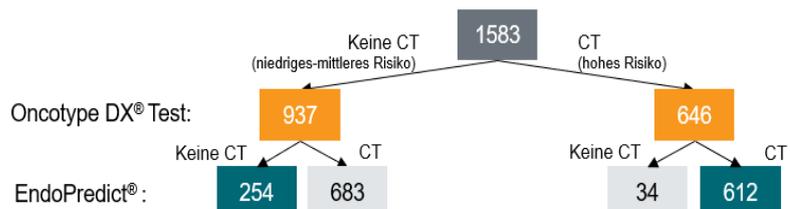
b: Werte selbst berechnet aus patientinnenindividuellen Daten

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:



21.7.2020

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
- 612 (94,7 %) als hohes Risiko klassifiziert und erhalten in Übereinstimmung mit dem evidenzbasierten Standard eine Chemotherapie

Insgesamt hätten 43 % der Gesamtgruppe (1.583) eine Chemotherapie erhalten, von der Ihnen anhand des evidenzbasierten Standards abgeraten würde.

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.

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.

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

Exact Sciences Deutschland GmbH	
21.7.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<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> <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>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>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Exact Sciences Germany GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

4. Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. Rapid Report D19-01, Version 1.1, Stand 26.02.2020.
- [2] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. Rapid Report D19-01. Version 1.1. Stand 26.02.2020, S. 85.
- [3] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. Rapid Report D19-01, Version 1.1, Stand 26.02.2020, S. 57.
- [4] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. Rapid Report D19-01, Version 1.1, Stand 26.02.2020, S. 81.
- [5] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Abschlussbericht D14-01, Version 1.0, Stand: 27.10.2016, S. 100-102.
- [6] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01. D18-01, Version 1.1, Stand: 05.09.2018, S. 27-29.
- [7] Vallon-Christersson, J., Häkkinen, J., Hegardt, C., Saal, L. H., Larsson, C., Ehinger, A., ... & Ryden, L. (2019). Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Scientific reports*, 9(1), 1-16.
- [8] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. Rapid Report D19-01, Version 1.1, Stand 26.02.2020, S. 58, Tabelle 27.
- [9] G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Position KBV/DKG/PatV, Stand: 25.06.2020.
- [10] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2020). Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Aktualisierung zum Auftrag D14-01. Rapid Report D19-01, Version 1.1, Stand 26.02.2020, S. 76.
- [11] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2019). gesundheitsinformation.de -verstehen; abwägen; entscheiden. Thema Brustkrebs, Stand: 6. November 2019.



Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)	
23.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<i>Executive Summary</i>	<p><i>Wir haben begründete Zweifel an der Beschlussfähigkeit des Nichtänderungsbeschlusses. Darüber hinaus können wir aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen den Beschlussentwurf des GKV-SV nicht nachvollziehen.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Unsere Kritikpunkte betreffen die Bewertung der Ergebnissicherheit prognostischer Studien, die Frage des Niedrig-Risikogrenzwertes für ein Rezidiv sowie die Frage der Konkordanzstudien.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Als Hersteller von EndoPredict® werden wir nachfolgend ausschließlich zu unserem Produkt Stellung nehmen.</i></p>
Grundsätzliche Zweifel an der Beschlussfähigkeit des Nichtänderungsbeschlusses	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-

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)

23.07.2020

materiellen Beschluss fassen. Die MBVerfV nennt abschließend die drei möglichen Formen des Beschlusses (verkürzt):

1. Anerkennung der Methode
2. Feststellung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsmethode
3. Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsmethode bietet

Anderslautende Beschlüsse, insbesondere Beschlüsse ohne inhaltliche Aussage über die bewerteten Methoden sind nicht 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 Stellungsverfahren sein kann.

Myriad nimmt trotz der dargelegten begründeten Zweifel die Gelegenheit zur Stellungnahme zu dem in Rede stehenden Beschlussentwurf wahr und möchte das Stellungsverfahren weiterhin konstruktiv unterstützen – siehe die nachfolgenden inhaltlichen Bewertungen bzw. Änderungsvorschläge.

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.

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.

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)

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).

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

23.07.2020

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).

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.

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.

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 beim Referenzbiomarker (EP: 7,1% [95% KI: 3,0-11,1]; Oncotype DX: 10,3% [6,8-13,6]).

In der **TransATAC-Studie** sind ebenfalls beide Tests in der Lage, eine Niedrigrisikogruppe mit einem Fernmetastaserisiko von <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).

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.

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.

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).

23.07.2020

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.

Ergänzender Hinweis zur Bewertung von einem Teil der EndoPredict® Prognosestudien als „Studien geringer Ergebnissicherheit“.

Wir möchten nochmals auf die aus unserer Sicht zu kritisierende Bewertung der Ergebnissicherheit prognostischer Studien durch das IQWiG - basierend auf willkürlich festgelegten Grenzwerten hinweisen.

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.

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 <70%, 70-90% und >90% rein willkürlich und ohne Angabe einer Begründung oder Referenz gewählt sind.

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).

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:

(1) Alle drei Prognosestudien von EndoPredict®, ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC, verwenden Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.

(2) Die in die Biomarker-Analysen eingeschlossenen Patientinnen haben vergleichbare klinische Charakteristika, wie die Patientinnen der Gesamtstudien.

(3) Alle Studien haben eine ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können.

23.07.2020

Alle drei Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse und sind aus den geschilderten Gründen keinesfalls als "Studien geringer Ergebnissicherheit" zu qualifizieren.

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.

In den EndoPredict®-Studien (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) wurden diese alternativen Ansätze verwendet, um einen Selektions-Bias zu vermeiden:

- (1) Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.
- (2) Patientinnen mit vergleichbaren klinischen Charakteristika, wie in den Gesamtstudien
- (3) Ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können

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.

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**.

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.

Myriad weist ausdrücklich darauf hin, dass der Zusatznutzen von EndoPredict® gegenüber routinemäßig erhobenen prognostischen Merkmalen (z.B. Differenzierungsgrad

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.

Daher wurden bei den Prognosestudien von EndoPredict®

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)

23.07.2020

und Ki67-Wert) durch die existierenden Studien bestätigt wird.

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&4]; Buus et al., 2016 [Tabelle 1]; Sestak et al., 2018 [eFigure 2]).

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 <10% zu identifizieren (Dubsky et al., 2013; Abb. 2&5).

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 prognostische Leistungsfähigkeit in den Studien ganz oder teilweise bereits durch klinische Faktoren erklärt ist, sodass dadurch der Nutzen einer Testdurchführung in Frage gestellt sein kann.

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.

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).

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.

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

23.07.2020

(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% Niedrigrisiko-Grenzwert der erwartete Benefit für die Patientin mit den möglichen schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen die Waage.

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.

Somit würde ein Teil der Patientinnen durch die Chemotherapie einem lebensbedrohlichen Risiko ausgesetzt werden, das den erwarteten Benefit durch die Chemotherapie erheblich überschreiten würde.

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:**

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 <10% nach 10 Jahren haben, ebenfalls nicht zu erwarten. Dies haben wir in einer kürzlich publizierten Studie experimentell gezeigt (Sestak et al., 2019). In dieser Studie hatten Patientinnen mit einem Fernrezidiv-Risiko <10% keinen signifikanten Benefit von einer adjuvanten Chemotherapie.

23.07.2020

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.

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.

Im Übrigen möchten wir auf Langzeitdaten der im Rapid Report gelisteten ABCSG-6&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.

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.

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) und wie viele Patientinnen in unterschiedliche Risikogruppen (diskordante Klassifikation) klassifiziert werden.

Konkordanzstudien erlauben keinen Rückschluss darauf, welcher Biomarker bei einer diskordanten Klassifikation das „richtige“ Ergebnis bezüglich der Prognose der Patientin liefert.

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).

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

23.07.2020

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).

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.

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.

Das Konzept von analytischen Konkordanzstudien beim Vergleich mit dem Referenzbiomarker ist hier aus verschiedenen Gründen kritisch zu sehen:

- 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.
- 2) Der Referenzbiomarker verwendet unterschiedliche Schwellenwerte für die Niedrigrisikoklassifikation in nodal positiven und nodal negativen Patientinnen sowie in jüngeren (<50 Jahre) und älteren Patientinnen (>50 Jahre). Von daher kann die Konkordanz nur in klar definierten Subgruppen von Patientinnen und nicht in einer Mischpopulation untersucht werden.
- 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

23.07.2020

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.

- 4) Das Testergebnis prognostischer Tests bezieht sich nicht auf das Vorhandensein eines augenblicklichen Gesundheitszustands, 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.

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 Vallon-Christerssen), mehr Sinn als eine reine *analytische Konkordanzstudie*.

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)	
23.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<i>Executive Summary</i>	<p><i>Myriad unterstützt den Beschlussentwurf von KBV, DKG und PatV.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Myriad ist überzeugt, auch den Kritikpunkt der Prognosestudien als „Studien geringer Ergebnissicherheit“ im Rahmen der Stellungnahme entkräften zu können.</i></p> <p><i>Myriad bittet um Klarstellung in Bezug auf den Gegenstand des Beschlussentwurfes: EndoPredict® oder EndoPredict®/EPclin (zur Differenzierung siehe unten).</i></p> <p><i>Myriad unterstützt den vorliegenden Beschlussentwurf, neben dem Referenzbiomarker, EndoPredict® in die Anlage I Nummer 30 (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) aufzunehmen.</i></p> <p><i>Als Hersteller von EndoPredict® werden wir nachfolgend ausschließlich zu unserem Produkt Stellung nehmen.</i></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>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 Tumorgröße und Nodalstatus (Filipits et al., 2011).</p> <p>Myriad begrüßt, dass durch die Berücksichtigung der Prognosestudien im Rapid Report die <u>prognostische Aussagekraft</u> von EndoPredict® als positiv belegt und als vergleichbar mit derjenigen des Referenzbiomarkers bei nodal negativen Patientinnen bewertet wird. Alle EndoPredict®-Studien zeigen <u>konsistent</u>, dass die prognostische Aussagekraft von EndoPredict® in nodal-</p>

23.07.2020

negativen Patientinnen vergleichbar mit derjenigen des Referenzbiomarkers ist.

Die Vergleichbarkeit der prognostischen Aussagekraft von EndoPredict® mit dem Referenzbiomarker gilt sowohl für den rein molekularen EP Score als auch für den EPclin Score.

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.

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).

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).

In der **TransATAC-Studie** waren EndoPredict® und der Referenzbiomarker in der Lage, bei nodal negativen Patientinnen eine Niedrigrisikogruppe mit einem Fernmetastaserisiko von <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.

In den **ABCSG6&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.

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).

Damit wurden durch TransATAC und ABCSG6&8 das Ergebnis der Studie von Vallon-Christerssen auch für den Endpunkt Fernrezidiv und für den EPclin Score bestätigt.

Myriad stimmt der Bewertung des vorliegenden Beschlussentwurfes zu, dass die genannten prognostischen

23.07.2020

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.

Beide EndoPredict®-Scores (molekularer EP Score, EPclin) zeigen den Nutzen von EndoPredict®.

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 die positiven Empfehlungen von EndoPredict® in allen relevanten klinischen Leitlinien bestätigt wird.

Bitte um Klarstellung

Myriad hält eine Aufnahme von **EndoPredict®: niedrig/hoch: ≥ 5** 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.

Bei EndoPredict® handelt es sich um ein mehrstufiges Verfahren zur Untersuchung des Rezidivrisikos für Patientinnen mit Brustkrebs.

Das Testergebnis ermöglicht eine Risikoeinschätzung, die als Grundlage für die ärztliche Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie dient.

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.

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)*.

Neben diesem Molekularen 12-Gen-Score werden zwei patientenindividuelle klinische Faktoren zur Laborauswertung herangezogen: dieses sind die TumorgroÙe und die Anzahl der befallenen Lymphknoten (Nodalstatus).

Aus diesen drei Faktoren – dem *molekularen 12-Gen-Score (molekularer EP Score)* sowie den patientenindividuellen Faktoren *TumorgroÙe* und *Nodalstatus* – wird mit der EndoPredict® Software der EPclin Score (**EndoPredict®/EPclin**) als Testergebnis mit patientenindividuellen Faktoren berechnet.

23.07.2020

	<p>Aus den genannten Gründen schlagen wir vor, dieses im Rahmen des weiteren Verfahrens zu berücksichtigen und den Beschlussentwurf um die vollständige Bezeichnung der Vorgehensweise EndoPredict® inklusive patientenindividueller Faktoren zu ergänzen (EndoPredict®/EPclin®: niedrig/hoch \geq 3.3).</p>
<p>Ergänzender Hinweis zum Umstand fehlender Konkordanzstudien zum Referenzbiomarker</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><u>Konkordanzstudien</u> 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 <u>erlauben aber keinen Rückschluss darauf, welcher Biomarker bei einer diskordanten Klassifikation das „richtige“ Ergebnis bezüglich der Prognose der Patientin liefert.</u></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 (<50 Jahre) und älteren Patientinnen (>50 Jahre) verwendet. Von daher kann die <u>Konkordanz nur in klar definierten Subgruppen von Patientinnen und nicht in einer Mischpopulation untersucht werden.</u></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 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</p>

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)

23.07.2020

	<p>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>
<p>Ergänzender Hinweis zum vom IQWiG geforderten Niedrigrisikowert von 5%</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 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>
<p>Ergänzender Hinweis zur Bewertung von einem Teil der EndoPredict®</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</p>

23.07.2020

Prognosestudien als Studien geringer Ergebnissicherheit.

Wir möchten nochmals auf die aus unserer Sicht zu kritisierende Bewertung der Ergebnissicherheit prognostischer Studien durch das IQWiG - basierend auf willkürlich festgelegten Grenzwerten hinweisen.

Tatsache eines Anteils von weniger als 70% in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen die Aussagequalität von Prognosestudien in Frage stellen bzw. verringern sollen.

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 <70%, 70-90% und >90% rein willkürlich und ohne Angabe einer Begründung oder Referenz gewählt sind.

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).

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:

(1) Alle drei Prognosestudien von EndoPredict®, ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC verwenden Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.

(2) Die in die Biomarker-Analysen eingeschlossenen Patientinnen haben vergleichbare klinische Charakteristika, wie die Patientinnen der Gesamtstudien.

(3) Alle Studien haben eine ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können.

Alle drei Studien zeigen vergleichbare Ergebnisse und sind aus den geschilderten Gründen keinesfalls als "Studien geringer Ergebnissicherheit" zu qualifizieren.

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.

In den EndoPredict®-Studien (ABCSG-6, ABCSG-8 und TransATAC) wurden diese alternativen Ansätze verwendet, um einen Selektions-Bias zu vermeiden:

(1) Proben aus prospektiven gut charakterisierten Phase III-Studien.

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)

23.07.2020

- (2) Patientinnen mit vergleichbaren klinischen Charakteristika, wie in den Gesamtstudien
- (3) Ausreichende statistische Power, um Unterschiede im Überleben nachweisen zu können

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.

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**.

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.

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

Myriad International GmbH (bis Februar 2018 Sividon Diagnostics GmbH)	
23.07.2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Myriad begrüßt die Aushändigung eines Merkblatts an die betroffenen Patientinnen und die in der revidierten Fassung vorgenommenen Ergänzungen.	Myriad begrüßt die vorgenommenen Änderungen des Patientinnenmerkblatts. Insbesondere der Hinweis, dass sich mit Biomarker-Tests nur Wahrscheinlichkeiten ermitteln lassen, halten wir für sehr hilfreich. 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“).

Referenzen:

Andre F, Ismaila N, Henry NL, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update-Integration of Results From TAILORx. J Clin Oncol. 2019;37(22):1956-1964.

Buus R, Sestak I, Kronenwett R, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. J Natl Cancer Inst. 2016;108(11):djw149.

Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol. 2013;24(3):640-647.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-444.

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(18):6012-6020.

Filipits M, Dubsky P, Rudas M, et al. Prediction of Distant Recurrence Using EndoPredict Among Women with ER+, HER2- Node-Positive and Node-Negative Breast Cancer Treated with Endocrine Therapy Only. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3865-3872.

Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66.

Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1134-1150

Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 4.3, Februar 2020.

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf

Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):545-553.

Sestak I, Martín M, Dubsky P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(2):377-386.

Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(21):1446-1452.

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-121.

Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(25):2395-2405.

Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, 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.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Myriad International GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Stellungnahme zu Biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

1. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position GKV-SV

Veracyte Inc.	
24. July 2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ergebnisse aus Konkordanzstudien (mind 1 Test vs Oncotype DX (ODX))</p> <p><u>Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz:</u> Die Konkordanz war bei allen Studien mangelhaft!</p>	<p>Wir teilen diese Einschätzung aus folgenden Gründen nicht:</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"> - Bei Betrachtung nur der nodal negativen Patientinnengruppen 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. ¹Vallon-Christersson et al. und ²Alvarado 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. - In dieser Tabelle fehlt die Vergleichsstudie von ³Sestak 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.

Veracyte Inc.	
24. July 2020	
	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Schließlich fehlt noch die letzte von ⁴Sestak et al. vorgestellte vergleichende Untersuchung (SABCS Dec. 2019, Poster P5-06-05) unter Berücksichtigung beider 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.
Einordnung von Patientinnen in die Niedrigrisikogruppe schwankt stark (19-86%)	<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 ⁵Vortrags 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 wissenschaftlicher Vergleich, selbst zwischen den Vergleichsstudien, fragwürdig.</p>
Mangelnde Übereinstimmung der Test gemäß der Grundanforderungen	<ul style="list-style-type: none"> - Gleichwohl besteht eine durchaus respektable Übereinstimmung zwischen den in Studien mit hoher Datensicherheit dargestellten Tests, 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

Veracyte Inc.	
24. July 2020	
	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Grundanforderungen, 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 ⁶Laenkholm 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 5-10 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.
Relevante Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> - Die aussagekräftigsten relevante Endpunkt 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.
RCT's	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.

Veracyte Inc.	
24. July 2020	
	<p>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 (siehe auch MindAct und TailoRx primäres Studienziel) gescheitert sind.</p>
Anforderungen gelten nicht für ODX	<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 (⁷Dowsett 2013 und ⁸Gnant 2013) bestanden - eine große prospektiv randomisierte Studie wäre für NO-Patientinnen mit Prosigna nicht zu rechtfertigen. Die Begründung, weshalb nur RCTs für die Beurteilung des Nutzens zur Geltung kommen können, wird damit ausgehebelt.</p>
Datensicherheit	<p>In der Tabelle auf Seite 4 des Postionspapiers ist die Datensicherheit sehr niedrig für ODX als Referenztest und kann daher auch nicht von allen anderen Tests erwartet werden.</p> <p>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>
TAILORx – Annahmen und Chemotherapie-Wirkungen	<ul style="list-style-type: none"> - 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 ⁹Dowsett 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 Tumorgöße 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.

Veracyte Inc.	
24. July 2020	
	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
Mehrwert und Sichere Zuordnung zur Niedrigsirikogruppe kann mit den bisherigen Standardmethoden erfolgen	<ul style="list-style-type: none"> - 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 Subtypen von Tumorgewebe und ist in der Risikoabschätzung von nodal positiven Patientinnen überlegen. Die derzeit rekrutierende RCT „OPTIMA“ wird dies weiter untermauern. Folgende Studien zeigen den Mehrwert von Prosigna: Der Mehrwert wurde in der Vergleichsstudie von Prosigna mit ODX und IHC über CTS hinaus berichtet (⁷Dowsett 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. Ein Mehrwert wurde auch von ¹⁰Sestak 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.

Veracyte Inc.

24. July 2020

	<p>Erneut über einen Mehrwert hatten ³Sestak 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>5%-Schwelle für Rezidivrisiko in der Niedrigrisikogruppe</p>	<p>Schließlich haben die Daten der einzelnen Tests längst die bestehende Evidenz jeweils für sich bewiesen und gemessen an den Schwellenwerten für das Fernrezidivrisiko 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>Sichere Zuordnung aller Tests zu gleichen Teilen (15%) in die Niedrigrisikogruppe</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 (⁹Dowsett et al. 2019 JCO Comments and controversies).</p>
<p>Entscheidung für nur ein Test</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>Außerdem basiert diese Entscheidung gemäß der vorgelegten Betrachtungen nicht auf wissenschaftlich korrekter Beurteilung aller vorliegenden Daten.</p>

Veracyte Inc.	
24. July 2020	
	<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>
Prosigna	<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>
Leitlinien über die Grenzen	<p>Heute bietet die Unterscheidung von Brustkrebs-Subtypen auf der Grundlage molekularer Merkmale prognostische und prädiktive 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 PREDICT-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>

Veracyte Inc.

24. July 2020

In den ASCO-Leitlinien werden das Evidenzniveau und damit die Empfehlungsstärke für Prosigna und ODX auf gleichem Niveau bewertet. *Siehe Tabelle unten.*

	ASCO	ESMO	St. Gallen	EGTM	NICE <small>(only if intermediate risk by clinical factors)</small>
Oncotype Dx	LN- <small>(using TAILORx cut-offs)</small>	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-
Prosigna	LN-	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-
EndoPredict	LN-	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-
Mammaprint	LN- /LN+ <small>(if high clinical risk)</small>	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	-

Literatur

Literatur

1. „Cross comparison und prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series“ Vallon-christersson, J. et al. Nature Scientific Reports (2019) 9:12184
2. „A Prospective Comparison of the 21-Gene Recurrence Score und the PAM50-Based Prosigna in Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer“ Alvarado, M. et al. Adv Ther (2015) 32:1237–1247

Veracyte Inc.

24. July 2020

3. „Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures für Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial“. Sestak, I. et al. JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):545-553.
4. „Discordant classification und outcomes between Prosigna und Oncotype Dx Recurrence Score für ER-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer“ Sestak, I. et al. SABCS 2019. Poster P5-06-05.
5. „Primary und adjuvant systemic therapy of early breast cancer. Selecting patients für extended adjuvant endocrine therapy“ Dowsett, M. St. Gallen 2017. <https://vimeo.com/208956539>.
6. „PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Jahre of Endocrine Therapy für Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer“ Lænkholm AV et al. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):735-740.
7. „Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX und IHC4 für predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy“ Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2783-90.
8. „Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone“. Gnant M, et al. Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):339-45.
9. „Estimating Risk of Recurrence für Early Breast Cancer (eBC): Integrating Clinical und Genomic Risk.“ Dowsett et al. 2019 JCO Comments und controversies.
10. „Factors predicting late recurrence für estrogen receptor-positive breast cancer“ Sestak, I. et al. J Natl Cancer Inst. 2013 Oct 2;105(19):1504-11.

2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Position KBV, DKG, PatV

<p>Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein. Veracyte Inc.</p>	
<p>Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein 24. July 2020</p>	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><i>“Konkordanzstudien sind nicht geeignet, um die Nutzaussage zu übertragen, da fehlender Index-Biomarker, an verschiedenen Populationen und mit divergierenden Cut-offs von ODX durchgeführt“:</i></p>	<p>1. <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. ²Dowset 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>Gesamtkonkordanz, Tabelle 41</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>

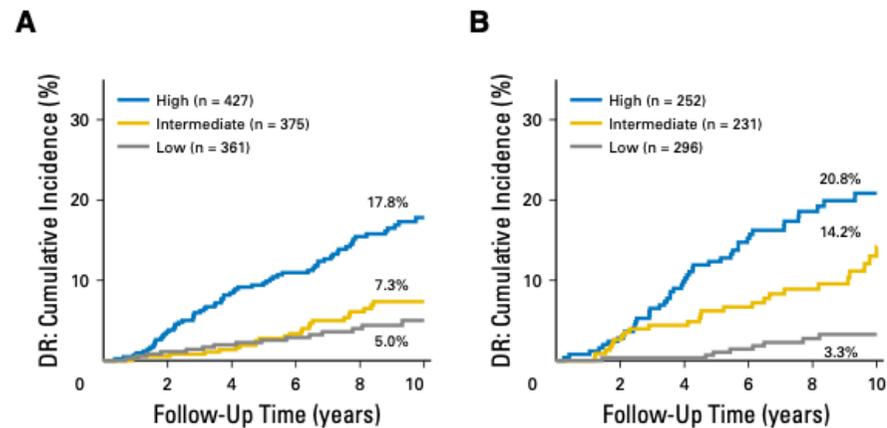
<p>Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein. Veracyte Inc.</p>	
<p>Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein 24. July 2020</p>	
<p>Vergleich ODX-Prosigna</p>	<p>⁹Costa et al, JCO 2018 äußerten sich zum Vergleich von Tests: Tumore, die nach dem PAM50-basierten ROR-Score als im Niedrigrisiko eingestuft 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.</p>
<p>Ergebniszuverlässigkeit/-sicherheit (90%-70% der Patientinnen in der Auswertung mit mäßiger Sicherheit, weniger als 70% der Patientinnen in der Auswertung mit niedriger Datensicherheit).</p>	<p>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>
<p>Prognosestudien: <u>a. mit hoher Ergebnissicherheit für den patientenrelevanten Endpunkt OS:</u> <u>„Daten aus ³Laenholm et al JCO 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da eine Auswertung der nodal negativen</u></p>	<p><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</p>

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.
[Veracyte Inc.](#)

Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein [24. July 2020](#)

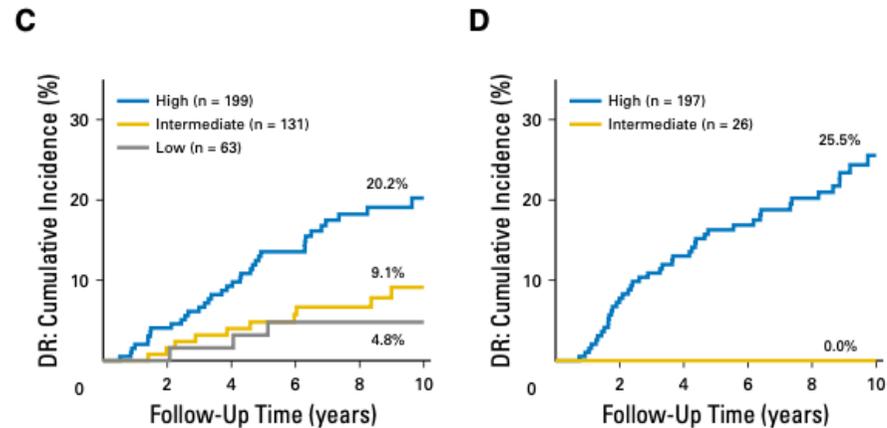
Patientengruppe
fehlte.“

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 Jahren 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.*



Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.
[Veracyte Inc.](#)

Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein [24. July 2020](#)



Neue Daten – fehlend im Rapid Report, da nach Sept. 2019 publiziert

Neben der berücksichtigten Vergleichsstudie ⁴Vallon-Christersson 2019 wollen wir Daten hinzufügen, die von beim letzten SABCS vorgestellt wurden und deshalb nicht im Rapid Report enthalten sind (⁵Sestak 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 Risikozuordnung 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

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.
[Veracyte Inc.](#)

Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein [24. July 2020](#)

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.

unterstützende, nicht berücksichtigte Daten

Daten aus der prospektiven, randomisierten OPTIMA Prelim-Studie, bei der ⁶Bartlett et al JNCI JNatl 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.

Prognosestudien

b. mit mäßiger

Ergebnissicherheit für den Endpunkt DRFS:

die zitierte Studie von Sestak et al 2018 enthält entgegen der Ausführungen wichtige zu berücksichtigende Daten

Wir möchten darauf hinweisen, dass die erwähnte Studie von ¹Sestak et al JAMA Oncol 2018 (**Evidenzlevel 1b**) **auch über Prosigna im Vergleich zu ODX berichtet - nicht nur Endopredict!** 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>Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein. Veracyte Inc.</p>	
<p>Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein 24. July 2020</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>PROSIGNA: 1,4% NIEDRIG; 10,0% MITTEL; 23,2% HOCH</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><i>Einbeziehung der klinisch-pathologischen Parameter in den Algorithmus des Testergebnisses</i></p>	<p>Außer ODX beziehen alle anderen Tests die klinisch-pathologischen Parameter in das Ergebnis mit ein. ⁷Dowsett 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>Literaturverzeichnis</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial“. Sestak, I. et al. JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):545-553. 2. „Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score with Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy“ Dowsett, M. et al. J Clin Oncol. 2013;31(22):2783-2790. 3. „PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

[Veracyte Inc.](#)

Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein [24. July 2020](#)

Positive Early Breast Cancer“ Lænkholm AV et al. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):735-740.

4. „Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series“ Vallon-christersson, J. et al. Nature Scientific Reports (2019) 9:12184
5. „Discordant classification and outcomes between Prosigna and Oncotype Dx Recurrence Score for ER-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer“ Sestak, I. et al. SABCS 2019. Poster P5-06-05.
6. „Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others“ Barlett et al. JNCI J Natl Cancer Inst (2016).
7. „Estimating Risk of Recurrence for Early Breast Cancer (eBC): Integrating Clinical and Genomic Risk.“ Dowsett et al. 2019 JCO Comments and controversies.
8. „Do Genomic Assays Provide the Necessary Confidence to De-escalate Adjuvant Therapy?“ Costa, R. et al. JCO 2018.

3. Stellungnahmen zum Patientinnenmerkblatt Position PatV

<p>Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein. Veracyte Inc.</p>	
<p>Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein 24. July 2020</p>	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank. Welche Zusatzinformation liefert der Biomarker-Test?</p>	<p>Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein. 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>
<p>Weglassen: im Erbgut</p>	<p>Dies können z.B. bestimmte Veränderungen in der Tumorzelle sein.</p>
<p>Weglassen: Viele</p>	<p>Biomarker-Tests sind sogenannte Genexpressionstests.</p>
<p>Sorgt der Biomarker-Test für eine klare Empfehlung?</p>	<p>Die Ergebnisse des Tests liefern ergänzende Informationen, die zu einer fundierten Empfehlung führen können. 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. Ob und wann eventuell doch ein Tumor wiederkehrt, lässt sich damit nicht 100%ig vorhersagen.</p>

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am 27.08.2020 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme von Veracyte zu Anlage 3 G-BA – Contra:

Anforderungen, Fakten und Ergebnisse des G-BA:

Ziele:

- RCT's oder Prognosestudien: zur Identifikation der Niedrigrisikogruppe für denselben Anteil an Patientinnen, denen die CT erspart werden soll
- Studien, die Therapieempfehlungen für dieselbe Patientin durch verschiedene Tests (Konkordanz) versus OncotypeDX (ODX) als Referenzstandard vergleichen.
- Nachbeobachtungszeitraum: 5 Jahre
- Lymphknotenstatus: NO
- Endpunkte: DRFS (meiste Studien), OS, DFS, BSSS
- Datensicherheit: hoch, mäßig, niedrig (interessanterweise in der Tabelle für ODX von TailorX, keine Datensicherheit berichtet!)

Gefundene Endpunkt-Ergebnisse aus Prognosestudien:

- **DR für NO in Niedrigrisikogruppe:**
- ODX: 5-10%
- BCI: 7%
- EndoPredict: 6 und 7% ; EpiClin 6 und 10%
- IHC4: 9%
- Prosigna: 6,8,41%
- **DR für N+(1-3):**
- Bei TAILORx nicht für ODX untersucht. All anderen Tests: 6-32%
- **OS für NO Pat.**
- ODX: 7-14%
- Endopredict 11%
- Mammaprint 12%
- Prosigna 13%
- **OS für N+(1-3):**
- Bei TAILORx nicht für ODX untersucht. Alle anderen Tests: 8-15%

Unsere Haltung gegenüber diesm Standpunkt:

- die **Einordnung der Patientinnen in die Niedrigrisikogruppe variiert stark** zwischen 19-86% aufgrund unterschiedlicher Cut-offs und der Heterogenität der Studien (unterschiedliches Studiendesign, wie Krankheitsregister, Kohorten etc., Patientenzahl, Population) erklärt, warum diese Art von Vergleich schwierig ist. Zumindest die Anforderung, 15% der Patientinnen der Niedrigrisikogruppe zuzuordnen, wird erreicht.
- **den Ergebnissen aus Konkordanzstudien (Studien, die mindestens 1 Test vs ODX vergleichen):**
Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz: Die Konkordanz war bei allen Studien mangelhaft! Wir teilen diese Einschätzung aus folgenden Gründen nicht:

Tabelle 41: Bei der Datenabweichung bei DFS von 43-74% zwischen den Tests werden nodal negative und nodal positive Daten gemischt.

- a. Bei Betrachtung nur der nodal negativen Patientinnengruppen 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. ¹Vallon-Christersson et al. und ²Alvarado 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 und Dreifachen.

- b. In dieser Tabelle fehlt die Vergleichsstudie von ³Sestak 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.
- c. 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.
- d. Schließlich fehlt noch die letzte von ⁴Sestak et al. vorgestellte vergleichende Untersuchung (SABCS Dec. 2019, Poster P5-06-05) unter Berücksichtigung beider 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.

Weshalb ist es so schwierig, diese molekularen Tests zu vergleichen? Während des ⁵Vortrags 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.

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 wissenschaftlicher Vergleich, selbst zwischen den Vergleichsstudien, fragwürdig.

- Gleichwohl besteht eine durchaus respektable **Übereinstimmung zwischen den** in Studien mit hoher Datensicherheit dargestellten **Tests**, 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 respektabel. Unter Berücksichtigung der Anforderungen der Datensicherheit, der Abwägung des am besten geeigneten Endpunktes 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:
 - In der Tabelle auf Seite 4 des Positionspapiers ist die **Datensicherheit** 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.

- **Die Grundanforderungen**, 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 ⁶Laenkholm 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 5-10 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.
- Die **aussagekräftigsten relevante Endpunkt** 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.

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 noch besser als ODX sind. Möglicherweise können die Anforderung von RCTs als Begründung für Zusatznutzen in Erstattungsfragen aus diversen Gründen überdacht werden.

Die Argumentation (*Seite 7, letzter Absatz*), 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! Die weitere Argumentation, dass unter bereits dargestellt Erfüllung dieses Grenzwertes für das krankheitsfreie Überleben, die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie ethisch nicht zu rechtfertigen sei würde, gilt demnach auch für andere Tests. Prosigna hat diese Hürde in mindestens zwei hier zu nennenden validen Studien (⁷Dowsett 2013 und ⁸Gnant 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. Des Weiteren sind auch RCTs nicht immun gegen Verzerrungen, weshalb viele Studien mit vielen tausend Patientinnen (siehe auch MindAct und TailorX primäres Studienziel) gescheitert sind.

- Die Schwächen von TAILORx sind hinlänglich bekannt und in extenso diskutiert neben dem Respekt gegenüber dieser Studie und Informationen über die Wirkungen der endokrinen Therapie (ET) und werden von ⁹Dowsett 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 Tumorgröße 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.

- 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.
- 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. Insbesondere Prosigna liefert entsprechend den Anforderungen der St. Gallen Konsensuskonferenz von 2011 und 2017 weitere wichtige Informationen über die einzelnen Subtypen von Tumorgewebe und ist in der Risikoabschätzung von nodal positiven Patientinnen überlegen. Die derzeit rekrutierende RCT „OPTIMA“ wird dies weiter untermauern.

Der Mehrwert wurde in der Vergleichsstudie von Prosigna mit ODX und IHC über CTS hinaus berichtet (⁷Dowsett 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.

Ein Mehrwert wurde auch von ¹⁰Sestak 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.

Erneut über einen Mehrwert hatten ³Sestak 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.

Schließlich haben die Daten der einzelnen Tests längst die bestehende Evidenz jeweils für sich bewiesen und gemessen an den Schwellenwerten für das Fernrezidivrisiko über inzwischen mehr als 10 Jahre. Die Forderung eines Rezidivrisikos von weniger als 5% für die Niedrigrisikogruppe ist für Prosigna wiederholt nachgewiesen worden, nicht aber für ODX!

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!

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 (⁹Dowsett et al. 2019 JCO Comments and controversies).

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 einzusetzen/zu wählen, der für die individuelle Patientin die meiste Information zur Entscheidung für oder gegen eine adj. Chemotherapie erbringt.

Außerdem basiert diese Entscheidung gemäß den hier diskutierten Ausführungen nicht auf wissenschaftlich korrekter Beurteilung aller vorliegenden Daten.

Die Tests werden seit Jahren klinisch nutzbringend angewendet und auch weiterhin eingesetzt. Bei Bestehenbleiben der exklusiven Kostenerstattung für nur einen Test suchen die Krankenkassen auf dem Weg der Selektivverträge nun ein Preisdumping, das für die anderen Hersteller nicht durchzuhalten ist. Während für ODX Regelvorlagen geändert werden, um diesen außereuropäisch und mit einem hohen monetären Kosten durchführen zu können, bestehen offensichtlich für die ausführenden Pathologen erhebliche rechtliche Lücken.

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.

Es ist kaum möglich festzustellen, dass die erhobenen Daten zur Validität dieses innovativen molekulargenetischen Tests in Deutschland nicht anerkannt werden sollen.

Heute bietet die Unterscheidung von Brustkrebs-Subtypen auf der Grundlage molekularer Merkmale prognostische und prädiktive Informationen, die eine genauere Steuerung der Behandlungsempfehlungen ermöglichen.

Die jüngste NICE-Leitlinie zu Tumor-Profilings-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 PREDICT-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.

Nach den DBCG-Daten, die in verschiedenen Studien erhoben wurden, ist Prosigna der einzige Test, der in Dänemark von den Leitlinien empfohlen und erstattet wird.

Auch in den ASCO-Leitlinien werden das Evidenzniveau und die Empfehlungsstärke für Prosigna und ODX auf gleichem Niveau bewertet. Siehe Tabelle unten.

	ASCO	ESMO	St. Gallen	EGTM	NICE <small>(only if intermediate risk by clinical factors)</small>
Oncotype Dx	LN- <small>(using TAILORx cut-offs)</small>	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-
Prosigna	LN-	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-
EndoPredict	LN-	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-
Mammaprint	LN- /LN+ <small>(if high clinical risk)</small>	LN-/LN+	LN-/LN+	LN-/LN+	-

Literatur

1. „Cross comparison und prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series“ Vallon-christersson, J. et al. Nature Scientific Reports (2019) 9:12184
2. „A Prospective Comparison of the 21-Gene Recurrence Score und the PAM50-Based Prosigna in Estrogen Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer“ Alvarado, M. et al. Adv Ther (2015) 32:1237–1247
3. „Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures für Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial“. Sestak, I. et al. JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):545-553.
4. „Discordant classification und outcomes between Prosigna und Oncotype Dx Recurrence Score für ER-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer“ Sestak, I. et al. SABCS 2019. Poster P5-06-05.
5. „Primary und adjuvant systemic therapy of early breast cancer. Selecting patients für extended adjuvant endocrine therapy“ Dowsett, M. St. Gallen 2017. <https://vimeo.com/208956539>.
6. „PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Jahre of Endocrine Therapy für Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer“ Lænkholm AV et al. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):735-740.
7. „Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX und IHC4 für predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy“ Dowsett M, et al. J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2783-90.
8. „Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone“. Gnant M, et al. Ann Oncol. 2014 Feb;25(2):339-45.
9. „Estimating Risk of Recurrence für Early Breast Cancer (eBC): Integrating Clinical und Genomic Risk.“ Dowsett et al. 2019 JCO Comments und controversies.
10. „Factors predicting late recurrence für estrogen receptor-positive breast cancer“ Sestak, I. et al. J Natl Cancer Inst. 2013 Oct 2;105(19):1504-11.

11. Perou, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **406**, 747–752 (2000)

Stellungnahme von Veracyte zu Anlage 4 G-BA - pro

Auf der Grundlage des IQWiG Rapid Reports kommt der G-BA abschließend zu dem Ergebnis, dass Prosigna, Endopredict und Mammaprint im Vergleich zu ODX analoge Ergebnisse liefern und in der Spezifizierung von Nr. 30 in Anhang I der MVV-RL entsprechend ergänzt werden.

Wir begrüßen dieses Ergebnis, das auf folgenden Anforderungen und Überlegungen beruht:

1. **Vergleichbare Daten** aus prognostischen, prospektiv-retrospektiven und Konkordanzstudien werden gegen ODX abgewogen, um die Evidenz für eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei HR+/HER2- Brustkrebs mit **N- und N+ (1-3)** im Vergleich zur bisherigen Standardmethode ohne biomarkerbasierte Tests zu identifizieren. RCT's werden nicht mehr gefordert, aber vergleichbare Ergebnisse zwischen den Tests versus ODX als Standard- oder Referenztest.
2. **Frühere Anforderungen**, wie
 - a. mindestens 15% der Patientinnen sicher der Niedrigrisikogruppe zugeordnet
 - b. das Rezidivrisiko ohne Chemotherapie sollte in der Niedrigrisikogruppe nicht höher sein als 5% in 5-10 Jahrensind nicht mehr gefordert, da ODX als Standard- bzw. Referenztest diese selbst nicht erfüllt.
G-BA-Endpunkt-Ergebnisse für Niedrigrisikogruppe:
OS - N-: alle Tests ähnlich (ODX 7-14%, EP 11%, Mammaprint 12%, Prosigna 13%)
OS - N+(1-3): ODX 15%, EndoPredict 11%, Mammaprint 12%, Prosigna 8%
DR, 8-10J N-: alle Tests im gleichen Bereich: (ODX 6, 7, 9, 10%), (EP 6, 10%), (BCI 7%), (IHC4 9%), (Prosigna 6, 8%, OSLO-1 mit 41%),
wir ergänzen nicht berücksichtigte Ergebnisse: ¹Sestak et al. 2018, Prosigna: 1,4%, EP 4,3%, ODX 4,8%
DR, 8-10J, N+ (1-3): ODX 30%, BCI 25% und 32%, EP 8% und 21%, Prosigna 23% und 6%
DFS: vergleichbare Ergebnisse für andere Tests wurden nicht gefunden (ODX aus TAILORx: 16,7% nur mit ET, 15,7% für ET+CT)
DRFS, 8-10J, N-: aus Prognosestudien mit mäßiger Ergebnissicherheit – alle Test zeigen überwiegend gleiche Ergebnisse: ODX 7-9%, EP 10%, zwei andere Studien zu Prosigna mit 6% und (41% OSLO-1 nicht berücksichtigt) – **insgesamt: alle unter 10%!**
DRFS, 8-10J, N+ (1-3): keine Angaben
3. **Ergebniszuverlässigkeit/-sicherheit:** Prozentualer Anteil der Patientinnen, die ausgewertet und in die Kategorien hohe, mäßige und niedrige Sicherheit eingestuft wurden.
4. **Die zu berücksichtigenden Endpunkte** sind hauptsächlich OS, DFS, RFS über einen Nachbeobachtungszeitraum von mind. 5 Jahren. DRFS, DR sowie BSSD sind max. von zusätzlichem oder sekundärem Interesse.
5. **Prognosestudien sind Maßstab des** Vergleichs mit ODX als Referenztest
6. **Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz (Tabelle 41)**

Wir möchten zu folgenden Punkten Stellung beziehen:

1. **“Konkordanzstudien sind nicht geeignet, um die Nutzensaussage zu übertragen, da fehlender Index-Biomarker, an verschiedenen Populationen und mit divergierenden Cut-offs von ODX durchgeführt“:** Divergierende Cut-offs 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. ²Dowset 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.

2. **Ergebniszuverlässigkeit/-sicherheit** (90%-70% der Patientinnen in der Auswertung mit mäßiger Sicherheit, weniger als 70% der Patientinnen in der Auswertung mit niedriger Datensicherheit). 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.

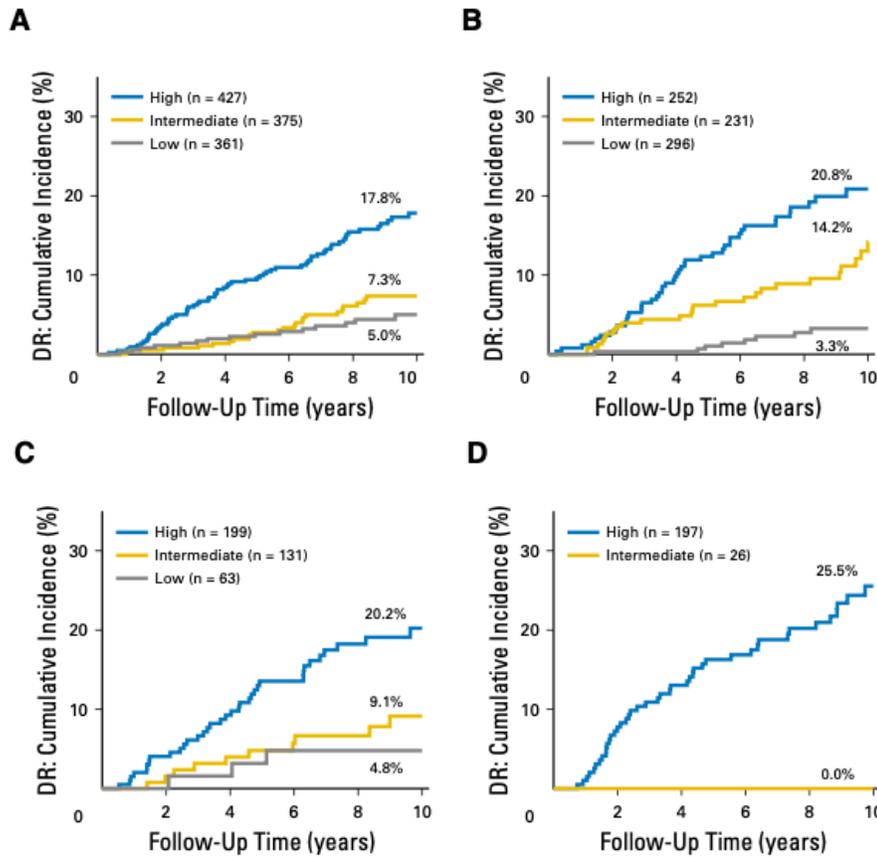
3. **Prognosestudien:**

- a. mit hoher Ergebnissicherheit für den patientenrelevanten Endpunkt OS:

Daten aus ³Laenkholtm et al JCO 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da eine Auswertung der nodal negativen Patientengruppe fehlte. Dies ist nicht richtig!

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 Jahren 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.



- i. Neben der berücksichtigten Vergleichsstudie ⁴Vallon-Christersson 2019 wollen wir Daten hinzufügen, die von beim letzten SABCS vorgestellt wurden und deshalb nicht im Rapid Report enthalten sind (⁵Sestak 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 Risikozuordnung 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.
- ii. Ebenfalls fehlen die Daten aus der prospektiven, randomisierten, kontrollierten OPTIMA Prelim-Studie, bei der ⁶Bartlett et al JNCI J Natl Cancer Inst. 2016 die prognostizierte Risikostratifizierung und Subtyp-Klassifizierung verschiedener Multiparameter-Tests an derselben Population verglichen. 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 RCT „OPTIMA-Studie“ an Patientinnen mit mehr als 3 positiven Lymphknoten und größeren Tumoren als 2 cm.

b. mit mäßiger Ergebnissicherheit für den Endpunkt DRFS:

- i. Wir möchten darauf hinweisen, dass die erwähnte Studie von ¹Sestak et al JAMA Oncol 2018 (Evidenzlevel 1b) auch über Prosigna im Vergleich zu ODX berichtet - nicht nur Endopredict! 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.
Die berichteten Ergebnisse sind: Fernrezidivrisiko in den Jahren 5-10 bei nodal negativen Patientinnen
ODX: 4,8% NIEDRIG; 9,6% MITTEL; 16,1% HOCH
EP: 4,3% NIEDRIG; 14,6% HOCH
PROSIGNA: 1,4% NIEDRIG; 10,0% MITTEL; 23,2% HOCH
Patientinnen mit niedrigem Risiko hatten eine DR-Spätrezidivrate von 1,4% (5-10 Jahre), was im Vergleich zu anderen Tests die niedrigste Rate darstellt.
- ii. Darüber hinaus beziehen außer ODX alle anderen Tests die klinisch-pathologischen Parameter in das Ergebnis mit ein. ⁷Dowsett et al 2019 weisen auf diese wichtige Tatsache hin und wie dies die Risikozuweisung bei ODX beeinflussen würde! Und dies unabhängig von der Ergebnissicherheit durch RCT oder prospektive Studie generierten Daten.
- iii. ⁹Costa et al, JCO 2018 äußerten sich zum Vergleich von Tests: Tumore, die nach dem PAM50-basierten ROR-Score als im Niedrigrisiko eingestuft 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.

4. **Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz** (Tabelle 41):

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.

5. Literatur

1. „Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial“. Sestak, I. et al. JAMA Oncol. 2018 Apr 1;4(4):545-553.
2. „Comparison of PAM50 Risk of Recurrence Score with Oncotype DX and IHC4 for Predicting Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy“ Dowsett, M. et al. J Clin Oncol. 2013;31(22):2783-2790.
3. „PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer“ Lænkholm AV et al. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):735-740.
4. „Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series“ Vallon-christersson, J. et al. Nature Scientific Reports (2019) 9:12184
5. „Discordant classification and outcomes between Prosigna and Oncotype Dx Recurrence Score for ER-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer“ Sestak, I. et al. SABCS 2019. Poster P5-06-05.
6. „Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others“ Barlett et al. JNCI J Natl Cancer Inst (2016).
7. „Estimating Risk of Recurrence for Early Breast Cancer (eBC): Integrating Clinical and Genomic Risk.“ Dowsett et al. 2019 JCO Comments and controversies.
8. „Do Genomic Assays Provide the Necessary Confidence to De-escalate Adjuvant Therapy?“ Costa, R. et al. JCO 2018.

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, 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 erwarten?

Beginn Risikografik

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.

Da eine Chemotherapie durch Nebenwirkungen Leben und 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), Tumorgröße, 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** darüber zu erhalten, **die etwas über das Rückfallrisiko einer Frau aussagen sollen, wie hoch Ihr Rückfallrisiko ist.** Eine zusätzliche Gewebeentnahme ist nicht notwendig; der Biomarker-Test kann aus Gewebe erfolgen, das Ihnen bereits entnommen wurde.

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

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 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.

Wortprotokoll



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

vom 27. August 2020

Beginn: 11:00 Uhr
Ende: 12:00 Uhr
Ort: Geschäftsstelle des G-BA
Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Agendia:

Frau Caroline van der Meijden

Herr Prof. Dr. Michael Untch

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V (DGP) (auch in Vertretung der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.):

Herr Prof. Dr. Karl-Friedrich Bürrig

Frau Prof. Dr. Annette Lebeau

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Hans Tesch

Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann

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

Herr Prof. Marcus Schmidt

Exact Sciences Germany GmbH:

Frau Prof. Ulrike Nitz

Erwin Morawski

Myriad Service GmbH:

Herr Dr. Ralf Kronenwett

Herr Burkhardt Tonagel

Veracyte:

Herr Prof. Dr. Michael Gnant

Frau Dr. Uta Mellert

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Beginn der Videokonferenz)

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Einen schönen guten Morgen! Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer ersten Anhörung am heutigen Tag.

[Technische Vorbemerkungen]

Ansonsten begrüße ich Sie jetzt zu unserer Anhörung über die Beschlussentwürfe „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“, und zwar hier: Einsatz Biomarkerbasierter Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht-metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DXBreast Recurrence Score - und hier der eine Beschluss, dieses nicht zu erweitern -, der zweite Beschlussentwurf, dieses zu erweitern um EndoPredict, MammaPrint oder Prosigna. Das ist der Gegenstand der heutigen Anhörung.

Ich begrüße jetzt unsere Stellungnehmer, und zwar für die Firma Agendia Frau van der Meijden und Herrn Prof. Dr. Untch. - Sind Sie da? - Ja, beide sind zugeschaltet. Herzlichen Dank, wir können Sie gut verstehen.

Für die Deutsche Gesellschaft für Pathologie begrüße ich Herrn Prof. Bürrig und Frau Prof. Lebeau. Herzlich willkommen auch Ihnen.

(Frau Prof. Lebau: Wir vertreten eine gemeinsame Stellungnahme mit der Deutschen Gesellschaft für Senologie.)

- Wunderbar! Vielen Dank für diese Klarstellung.

Des Weiteren begrüße ich für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herrn Prof. Tesch und Herrn Prof. Wörmann. Sind Sie da? - Sie sind anwesend; einen schönen guten Morgen!

Dann für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herrn Prof. Schmidt. - Guten Morgen, wir können auch Sie gut verstehen.

Für Exact Sciences Germany begrüße ich Frau Prof. Nitz und Herrn Morawski. - Sind Sie da? - Herzlich willkommen!

Für die Firma Myriad Service begrüße ich Herrn Dr. Kronenwett und Herrn Tonagel. - Sie sind ebenfalls anwesend. Herzlich willkommen!

Für die Firma Veracyte begrüße ich Herrn Prof. Gnant und Frau Dr. Mellert. - Einen schönen guten Morgen!

Noch einige Vorbemerkungen: Wir zeichnen diese Anhörung auf. Das ist eine Ergänzung zu dem ansonsten von uns erstellten Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Ansonsten noch die Vorbemerkung, dass wir Ihre Stellungnahmen - das kann ich Ihnen versichern - mehrfach gelesen und gewürdigt und wieder gelesen und erneut gewürdigt haben. Von daher bitte ich in unser aller Interesse, dass Sie sich in Ihrer Stellungnahme auf die wesentlichen Punkte konzentrieren. Sollte es völlig überraschend neue Daten geben, ist hier

selbstverständlich auch der Raum, darauf aufmerksam zu machen. Ansonsten bitte ich, sich wirklich auf die wesentlichen Punkte zu konzentrieren.

Wir haben für diese Anhörung eine Stunde vorgesehen. Da wir heute viele Anhörungen haben, ist es auch fast nicht möglich bzw. ist es unmöglich, diese Zeit auszudehnen.

Wir steigen nun sofort ein. Ich würde damit beginnen, dass ich Herrn Prof. Schmidt von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe das Wort gebe. Herr Prof. Schmidt, bitte!

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist ein Verfahren, das ja, wenn ich mich recht entsinne, seit 2013 läuft; es ist also eine Menge Wasser den Rhein hinuntergeflossen. Es ist auch ein wichtiges Verfahren, da es hier um einen ganz zentralen Punkt geht, nämlich um die genauere Einschätzung des Risikos von Patientinnen, wenn es um die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie geht.

Es gibt einige Tests, die gut validiert und methodisch überprüft worden sind, die zur Debatte stehen. Im Prinzip kann ich es relativ kurz machen und mich an die S3-Leitlinie anschließen sowie an andere internationale Empfehlungen, Leitlinien von der ASCO zum Beispiel, sodass wir von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie es tatsächlich nach Abwägung aller Evidenz so sehen, dass es eben nicht nur **ein** Test sein sollte, sondern alle genannten Tests mit einer guten Validierung eingesetzt werden können.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Prof. Schmidt, insbesondere auch für die präzise und kurze Stellungnahme.

Dann würde ich als Nächster - streng dem Alphabet folgend - der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie das Wort geben. Wer von Ihnen möchte sprechen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte beginnen, wenn du einverstanden bist, Hans. - Wir halten dieses heutige Verfahren ebenfalls für sehr wichtig, und wir sehen auch - das ist vielleicht nicht für alle so klar - einen Konnex mit dem nächsten Verfahren, das wir in der nächsten Sitzung diskutieren, wo es um die Positronenemissionstomografie geht.

Die kritische Frage, die Sie, glaube ich, jetzt in diesen Tagen für sich klären müssen, ist: Wie hoch ist die Schwelle der Evidenz, die Sie anlegen müssen, um die Brücke zur Versorgung hinzubekommen? Ich sage das so vorsichtig und zurückhaltend, weil wir auch seitens der Fachgesellschaften ja Ende 2018 sehr intensiv diskutiert haben, wie wir mit den vielen neuen Verfahren umgehen. Damals ging es ausgehend von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vor allem auch darum, wie mit den Daten umgegangen wird.

Das heißt, wir haben hier ein Problem. Wir können nicht immer die hehre, die reine Lehre durchziehen. Wir müssen das, was evidenzbasiert ist, auch in der deutschen Versorgung ansiedeln können.

Damals haben wir in dem Papier, 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.

Das war, wenn ich es richtig nachvollziehe, auch wesentlich die Haltung des G-BAs. Das ist auch die Haltung des IQWiG reports gewesen, und damals wurde TAILORx zugelassen.

Das heißt, unsere erste Ebene heute ist: Wir glauben, dass selbst bei Fortsetzung derselben Argumentationslinie die Mindact-Studie inzwischen dieselbe wissenschaftliche Qualität hat. Die Daten sind im Juni 2020 auf dem ASCO publiziert worden. Der IQWiG report hatte Mindact schon aufgeführt, aber gesagt: Die Nachbeobachtungszeit ist nur einmal publiziert und nicht nachhaltig gewesen. - Das ist inzwischen geändert. Das heißt, wir glauben, auf derselben Ebene wie TAILORx ist Mindact inzwischen mit dem Mammaprint zumindest auf dieser Argumentationsebene gleichzusehen.

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.

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?

Das wäre meine Zusammenfassung. Hans, jetzt musst du vielleicht aus Sicht der Versorgung noch kommentieren, ob das völlig unrealistisch ist.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Bitte, Herr Prof. Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich kann dem nichts hinzufügen. Das war aus Sicht unserer Fachgesellschaft sehr klar dargestellt, und ich möchte bestätigen, was Prof. Wörmann gesagt hat.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank an die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. - Dann würde ich an die Deutsche Gesellschaft für Pathologie weitergeben. Wer von Ihnen möchte beginnen?

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Ich kann das insofern fortführen, als unsere Einschätzung - der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, des Berufsverbandes Deutscher Pathologen und auch der Deutschen Gesellschaft für Senologie - sich auch nach nochmaliger wissenschaftlicher Auseinandersetzung eben nach wie vor, wie Prof. Schmidt es schon erwähnt hat, an der S3-Leitlinie orientiert.

Wir sehen die Voraussetzungen gegeben, dass hier eine Aufnahme der weiteren genannten Tests in die Regelversorgung möglich ist, wie das ja auch schon in der Praxis, in der ASV praktiziert wird und auch in Selektivverträgen, wie Herr Wörmann ausgeführt hat.

Damit möchte ich mich ein bisschen von der Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie absetzen, die sich, wie Herr Wörmann ausgedrückt hat, an der „reinen Lehre“ der evidenzbasierten Medizin orientiert.

Die evidenzbasierte Medizin ist hier heute, denke ich, einen Schritt weiter. Wir gucken uns nicht nur prospektiv randomisierte Studien an, sondern die Studien, die uns jetzt vorliegen, was EndoPredict und PAM50 angeht, sind unserer Einschätzung nach, was die prognostische Wertigkeit angeht, als gleichwertig zu betrachten, wenn auch mit etwas geringerer Evidenzsicherheit. Aber sie haben gezeigt, dass die prognostische Wertigkeit gleichwertig ist. Das wurde auch in dem Rapid Report anerkannt, der hier im Februar publiziert wurde. Von daher sehen wir hier die Voraussetzungen, diese Tests in die Regelversorgung aufzunehmen.

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, sodass wir den zweiten Beschlussentwurf von KBV, DKG und der Patientenvertreter aus wissenschaftlicher Sicht und eben in Anlehnung an die S3-Leitlinie unterstützen.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Frau Prof. Lebeau. - In der Tat: kein Gesetz. Herr Bürrig, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Bürrig: Nein, vielen Dank, Frau Lebeau hat ausgeführt, was der Bundesverband und die Deutsche Gesellschaft für Pathologie gemeinsam vertreten.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank. - Dann würde ich gern der Firma Agendia das Wort geben - Frau van der Meijden und Herrn Prof. Untsch. Wer beginnt?

Frau von der Meijden (Agendia): Wir haben zwei Stellungnahmen. Ich beginne, mir folgt Dr. Untsch.

Vielen Dank, dass Sie Agendia die Möglichkeit geben, Stellung zu nehmen. Vielen Dank, dass Sie Agendia die Möglichkeit gegeben haben, die Widerlegung zu erläutern. Heute möchten wir den Wert dieses Tests für die Patientinnen mit Ihnen besprechen.

MammaPrint ist ein valider Test, mit neuen Langzeit-Follow-up-Daten - bis zu 10 Jahren - zur Bestätigung früherer Befunde. MammaPrint wurde bei Patientinnen untersucht, die in der klinischen Praxis mit der Frage konfrontiert werden, ob eine adjuvante Chemotherapie von Nutzen ist oder nicht.

Wir wissen, dass postmenopausale Frauen mit einem niedrigen genomischen Risikoscore sicher auf eine Chemotherapie verzichten können. Prämenopausale Frauen mit einem hohen klinischen Risiko profitieren von einer Chemotherapie. Dieser Effekt kann möglicherweise auch mit einer medikamentösen Unterdrückung der Eierstockfunktion erreicht werden. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse können Ärzte jetzt die Therapie für ihre Patientinnen optimieren.

Im Juni 2020 veröffentlichte eine unabhängige Forschergruppe neue Daten über den Vergleich zwischen zwei Tests auf der Grundlage von Matching. Sie zeigte, dass die Trennung zwischen den Risikogruppen in Bezug auf das Überleben zwischen zwei Multigen-Tests vergleichbar

war, obwohl der prognostische Wert für MammaPrint etwas höher war. Der MammaPrint-Test weist in Bezug auf das Überleben eine breitere Trennung zwischen den Risikogruppen auf, was darauf hindeuten kann, dass MammaPrint präziser ist als der andere Test. Damit ist MammaPrint mindestens so gut wie andere Tests.

Durch Aufnahme des Tests in das Versicherungspaket haben die Ärzte die Wahl, können also entscheiden, welcher Test für ihre Patientinnen am besten geeignet ist. Alle Tests werden von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen. Darüber hinaus wird unser Test in Leipzig analysiert. Diese lokale Lieferkette sichert die Versicherbarkeit bzw. die Verfügbarkeit des Tests.

Darüber hinaus wird der GDPR-konforme Datenschutz über Server gewährleistet, die in der EU gehostet werden. Dies gewährleistet, dass die privaten Daten der Patientinnen sicher sind und den Datenschutzbestimmungen der EU entsprechen.

Im Englischen bedeutet „to mind“, sich bewusst oder vorsichtig zu sein. Die Mindact-Studie hat gezeigt, wann bei der adjuvanten Chemotherapie - ACT - Vorsicht geboten ist.

MammaPrint ist sicher und verfügt über den Evidenzgrad 1A - randomisierte prospektive Studie, europäische Kohorte. Deshalb sollten Ärzte die Möglichkeit haben, diesen Test einzusetzen, insbesondere unter Berücksichtigung der lokalen Analysen und des EU-Datenschutzes. Deshalb ist es wichtig, dass deutsche Ärzte und Patientinnen Zugang zu MammaPrint erhalten.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. Es war in Teilen leider nicht so ganz gut zu verstehen. - Herr Prof. Untch, bitte. - Hören Sie mich?

Herr Prof. Untch (Agendia): Ja, jetzt. - Wie man sieht, klappt es bei den Live-Konferenzen doch besser als bei den Videokonferenzen.

Ich möchte meine heutige Stellungnahme - herzlichen Dank, dass ich sie hier erneut abgeben kann - nicht nur verstanden wissen als aktuelle Stellungnahme zu den aktualisierten Daten der Mindact-Studie, die meine Vorredner, insbesondere Prof. Wörmann, schon erwähnt haben, sondern auch insbesondere als Leiter eines Berliner Großzentrums, als Sprecher der Arbeitsgemeinschaft der zertifizierten Brustzentren und langjähriges Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, insbesondere zum Thema Mammakarzinom.

Heute sitzen hier unter anderen Frau Prof. Lebeau und Herr Prof. Schmidt, mit denen mich eine langjährige Zusammenarbeit im Rahmen der Evaluation von prognostischen Faktoren und prädiktiven Markern verbindet. Ich erinnere hier nur an die Themen uPA/PAI-1 und jetzt die sehr gute Landschaft und die guten Daten, die wir mit Multigen-Assays bei Brustkrebspatientinnen haben. Insofern bin ich wirklich sehr dankbar, dass wir die Möglichkeiten haben, diese Tests im Sinne unsere Patientinnen anzuwenden, die S3-Leitlinie in die Evidenz - die prognostische Wertigkeit aller Tests wurde bereits erwähnt - und nunmehr auch über das erweiterte oder lange Follow-Up nicht nur aus der Oncotype DX Studie, der TAILORx-Studie, sondern jetzt auch der Mindact-Studie zu haben.

Und ganz wichtig ist: Wir wissen ja, dass vier oder fünf Jahre Follow-Up bei weitem nicht reichen, um die prognostische Wertigkeit vorauszusagen und auch den Nutzen oder den Schaden einer Chemotherapie. Mit den nun vorliegenden Daten können wir den Patientinnen wirklich zuverlässig sagen: Ja, wir können auf die Chemotherapie verzichten in dieser Konstellation! - weil die Patientinnen ein Gesamtüberleben von knapp 10 Jahren haben, das in die 95 Prozent geht, mit einer alleinigen Operation-Strahlen-Therapie und

Antihormontherapie, wo wir auf die Chemotherapie verzichten könnten. Wir wissen genau, mit welchen Faktoren, die wir eben in der Pathologie aus dem Tumor bestimmen können, den Patientinnen eine Chemotherapie ersparen können oder eventuell sogar eine Chemotherapie durchführen müssen. Deren Nutzen ist dann auf eine wirklich valide und evidenzbasierte Basis gestellt.

Insofern kann ich nur unterstreichen, was meine Vorredner gesagt haben: Es wäre echt eine Verarmung der deutschen prognostischen und prädiktiven Landschaft, wenn wir nur auf einem einzigen Test basieren würden. Und ich unterstreiche: Ich hoffe, dass wir am Ende im Sinne unserer Patientinnen zu dem Entschluss kommen, dass wir diese Testsysteme allesamt positiv bewerten und unseren Patientinnen zukommen lassen. Die Brustzentren entscheiden dann selber mit der Patientin, welches Testsystem sie anwenden.

Wie gesagt: Die Mindact-Daten sind jetzt, nach diesem langen Follow-Up absolut zuverlässig, insbesondere was den prognostischen Wert angeht, aber auch die prädiktive Voraussage, welche der Patientinnen eine Chemotherapie benötigt und welche nicht.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Prof. Untch. - Dann würde ich jetzt an die Firma Exact Sciences, Frau Prof. Nitz und Herrn Morawski, weitergeben. Wer möchte beginnen? - Frau Prof. Nitz, möchten Sie anfangen? - Ich höre Sie nicht, sodass ich Herrn Morawski bitten möchte, zu übernehmen. Vielleicht kommt Frau Nitz dann gleich wieder hinzu.

Herr Morawski (Exact Sciences): Es ist eine sehr spannende Diskussion, die wir hier miteinander führen. Wie schon von Prof. Schmidt ausgeführt: Wir sind an dem Thema schon seit geraumer Zeit dran.

Die Evidenz, die dem G-BA immer als Verfahrensgrundsatz zugrunde liegt, ist, glaube ich, auch hier maßgeblich, zumal es ja hier um das hehre Gut der Patientensicherheit geht.

Ich hatte auch Herrn Prof. Untch so verstanden, dass eine lange Nachbeobachtungszeit sehr wichtig ist - so waren auch die vorangegangenen Diskussionen -, um sicherzustellen, dass die Patientinnen, die ja eigentlich eine sehr gute Überlebenschance und eine sehr gute Heilungschance haben, auch tatsächlich mit sicheren Daten therapiert werden. Hier war in dem IQWiG-Verfahren bis jetzt auch immer der 10-Jahres-Wert wichtig, um sicherzustellen, dass mögliche Spätmetastasierungen ausgeschlossen sind. Also die Evidenz-Sicht ist auch aus unserer Sicht hier die vorrangige.

Auf Basis der TAILORx-Studie wurde ja vom G-BA Ende des letzten Jahres ein Nutzen festgestellt. Und ich denke, hier sind zwei Punkte sehr relevant, zum einen eben der rein prognostische, das mögliche Risiko, aber darüber hinaus gerade für die Patientinnen, für die Therapieentscheidung maßgeblich der zusätzliche Wert der Prädiktion, also die Aussage, ob es tatsächlich einen Nutzen einer Chemotherapie gibt oder aber ob ein zusätzliches Dazuschalten einer Chemotherapie zur anti-endokrinen Behandlung nicht nötig wäre, weil kein Zusatznutzen daraus erwächst. Dadurch unterscheiden sich, glaube ich, wenn man das in der Gesamtschau betrachtet, alle prognostischen Studien von der hier vorgelegten Studie, weil diese Studien grundsätzlich ja nur auf dem endokrinen Rahmen beruhen und eine tatsächliche Aussage zum Nutzen oder Nicht-Nutzen einer Chemotherapie auf Basis dieser Studien getroffen werden kann.

Wie wir alle sehen, hat das IQWiG in seinem im Februar publizierten Rapid Report noch einmal die Datenlage untersucht, hat keine weitere RCT gefunden - Prof. Wörmann hat zu Recht angemerkt, dass die mündliche Präsentation der Mindact-Studie auf dem ASCO erfolgte, also

immer noch nicht eingegangen ist. Aber auf der anderen Seite: Es wurden keine anderen RCT gefunden, wohl aber Prognose- und Konkordanz-Studien, und zu beiden hat sich auch das IQWiG geäußert.

Zum einen hat es festgestellt, dass die Konkordanz zwischen den Tests durchaus sehr gering ist, und zwar, wenn man das in der Gesamtschau betrachtet, zwischen 43 und 74 Prozent - also durchaus ein sehr großes Delta zwischen den unterschiedlichen Tests, was bedeutet, dass unterschiedliche Patienten ganz klar in unterschiedliche Risikogruppen einsortiert werden.

Eine der Maßgaben war ja, zu sagen: Wenn eine Vergleichbarkeit vorliegt, sollte man davon ausgehen, dass für dieselbe Patientin mit dem weiteren Test auch ein vergleichbares klares Entscheidungsmuster besteht.

Also hier besteht eine deutliche Diskonkordanz und wird sicherlich auch vom IQWiG klar fokussiert, was eine mögliche Übertherapie für einen Großteil der Frauen bedeutet, aber eventuell auch eine Untertherapie, und ich meine, das ist als sehr relevant zu betrachten.

Dann wird natürlich auch die Prognosestudie bewertet, und auch hier wird gesagt: Okay, es liegt zwar nicht die hohe Evidenz 1A vor, sondern es liegt eine niedrigere Evidenz vor. Auch hier gibt es Folgerungen zu beachten. Das war in einer der Studien besonders fokussiert. Hier sieht man a), dass die 5-Jahres-Daten nur zu 34 Prozent der Patientinnen vorliegen, also tatsächlich nur ein relativ kleiner Teil der Patientinnen die 5-Jahres-Daten abdeckt. Aber auf der anderen Seite sieht man auch hier, dass große Unterschiede in der prozentualen Verteilung vorliegen. Sie reichen von 19 bis 86 Prozent. Also auch hier kann man sagen: Ganz unterschiedliche Patientinnen sind in die Hoch- oder Niedrig-Gruppe eingruppiert.

Was heißt das für die Patientinnen? Das führt zu einer großen Unsicherheit, denn wenn man zwei Tests nebeneinander machen würde, könnte es durchaus sein, dass der eine Test ein Low-Ergebnis bringt, der andere Test aber ein High-Ergebnis. Welches dieser Ergebnisse ist jetzt valide? Da kommen wir wieder zu der Frage der vorliegenden Evidenz zurück. Durch die TAILORx-Studie konnte Evidenz auf hohem Niveau geschaffen werden, und man sieht eine sehr lange Nachverfolgung, sodass die Möglichkeit einer validen Aussage besteht.

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.

Vielen Dank, das war mein Eingangsstatement.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Herr Morawski. - Frau Prof. Nitz, möchten Sie ergänzen? - Können Sie mich verstehen? - Wir können Sie leider nicht verstehen. Sie sind sehr leise. Aber versuchen Sie es einmal.

Frau Prof. Dr. Nitz (Exact Sciences): Ich habe mehrere Punkte. Ich beziehe mich erst einmal auf das Statement der Kollegen bezüglich der S3-Leitlinie, die ja von 2017 stammt. Das heißt, die S3-Leitlinie ignoriert im Moment die Daten aus prospektiv randomisierten Studien von fast 20 000 Patientinnen. Das finde ich problematisch und meine, wir müssen die großen prospektiven Phase-3-Studien tatsächlich in unsere klinische Entscheidung einbeziehen können.

Dann habe ich noch einen Punkt zu den Prognose-Studien. Das Paper vom IQWiG zeigt ja, dass wir tatsächlich etwa 20 bis 89 Prozent Low-Risk-Patientinnen identifizieren. Hier meine ich, durch die Publikation der TAILORx muss man ganz klar sagen, dass wir hier genau wissen, wo die Latte für die Low-Risk-Patientinnen liegt, und auch wissen, wo die Latte für die Patientinnen liegt, die ich chemotherapieren darf. Das sind nämlich die Patientinnen, die in einer Situation, wie sie in der TAILORx vorkam, sind. Maximal 20 Prozent dieser Patientinnen brauchen Chemotherapie.

Das heißt, wenn ich rein die prognostische Aussage aus den Prognosestudien bei unseren Patientinnen benutze, dann habe ich ein deutliches Beispiel an Unter- und Überbehandlungen von Patientinnen.

Ich wage auch einmal als Praktiker einzuwerfen: Was passiert denn, wenn ich einen dieser Tests mache, und ich habe die Patientin in der Hochrisikogruppe eingruppiert - und hier liegen auch die meisten Tests deutlich - prozentual - über dem, was der Oncotype DX als Hochrisiko identifiziert? Was mache ich mit dieser Patientin? Ich kann doch nicht nur sagen: Ich benutze die Niedrigrisikokonstellation - dann mache ich keine, aber bei Hochrisiko mache ich auch keine Chemotherapie. Das wird die Patientin, glaube ich, schwierig sehen.

Zur Konkordanz - Herr Morawski ist schon darauf eingegangen: Es ist nicht nur so, dass wir prozentual unterschiedliche Patientinnen identifizieren. Auch qualitativ identifizieren wir mit diesen Tests unterschiedliche Patientinnen. Das heißt, auch wenn die Prozente der Anteile an Patientinnen, die behandelt werden, übereinstimmen mögen, muss das noch nicht heißen, dass sie richtig behandelt werden.

Und ich glaube, die Information aus den Prognosestudien - das hat die TAILORx-Studie auch gezeigt -: Wir haben in der Publikation von 2019 gesehen, dass, obwohl die Patientin ein hohes klinisches Risiko hat, nicht von der Chemotherapie profitiert in dem mittleren Risikobereich.

Das heißt, wir haben hier doch eine ganz andere, höherwertige Information, und ich meine ganz ehrlich: Wenn es eine höhere Evidenz gibt, würde ich doch empfehlen, sie zu nutzen und nicht zu sagen: Der Alltag gibt es nicht her, weil so viele Anbieter am Markt sind. - Das ist meiner Ansicht nach ein ganz wichtiges Statement, weil wir hier das erste Mal unseren Patientinnen wirklich eine präzise Auskunft geben können, wann Chemo indiziert ist und wann nicht. Das dauert immerhin ein halbes Jahr, hat Morbidität und Mortalität, und ich denke, wir sollten mit dieser Fragestellung sehr, sehr vorsichtig umgehen. Deswegen schließe ich mich weitestgehend der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie an.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Frau Prof. Nitz. - Ich würde jetzt an die Firma Myriad weitergeben - ich mahne, an die Zeit zu denken, wenn noch Zeit für Fragen bleiben soll. Herr Dr. Kronenwett, Herr Tonagel, wer von Ihnen beginnt?

Herr Tonagel (Myriad Service GmbH): Ich beginne kurz und würde dann an Herrn Dr. Kronenwett weitergeben.

Aus den Ausführungen ist auch für mich klar geworden, dass die prognostische Aussagekraft von EndoPredict nur noch als belegt bezeichnet werden kann. Das heißt, die Datenvalidität und die Evidenz sind vorhanden, um zu einer positiven Bewertung zu kommen, analog zu dem, was in dem Beschlussentwurf der KBV bzw. DKG und PatV gesagt wurde. Dem schließen wir uns ausdrücklich an.

Zusätzlich weise ich ausdrücklich darauf hin, dass die Vergleichbarkeit von EndoPredict mit dem sogenannten Referenzbiomarker auch durch den Beschlussentwurf von KBV, DKG und PatV in vollem Umfange dargestellt wurde, sodass wir uns hier diesem Beschlussentwurf in aller Deutlichkeit anschließen.

Im Gegensatz zu dem, was Herr Morawski eben gesagt hat, 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 - durchgeführt. Auch das sollte in diesem Verfahren hier berücksichtigt werden. - Ich würde jetzt an Herrn Dr. Kronenwett weitergeben.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Herr Tonagel, vielen Dank. - Das Wort erhält Herr Dr. Kronenwett.

Herr Dr. Kronenwett (Myriad Service GmbH): Aus meiner Sicht ist dem bisher Gesagten nicht viel hinzuzufügen, insbesondere der Ansicht der Fachgesellschaften basierend auf S3-Leitlinien, aber auch internationalen Leitlinien, dass die prognostische Leistungsfähigkeit für alle Tests gegeben ist, weswegen auch aus meiner Sicht der Beschlussentwurf von KBV, DKG und Patientenvertretung in dieser Form umgesetzt werden sollte.

Zu dem Thema, das eben noch einmal angesprochen wurde, 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. Aber das ist eine Frage für die Anwendung, und von daher möchte ich die Stellungnahme dazu dann lieber von den Kolleginnen und Kollegen, die die Tests in der Versorgung verwenden, weitergeben, da ich denke, dass deren Sicht hier relevanter ist. - Vielen Dank so weit.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Kronenwett. - Dann würde ich weitergeben für die erste Runde, und ich habe hier schon ein paar Fragen, die natürlich nur adressiert werden können, wenn wir uns an die Zeit halten, einmal an Herrn Prof. Gnant oder Frau Dr. Mellert von Veracyte. Wer von Ihnen möchte anfangen?

(Frau Dr. Mellert: Ich lasse Herrn Prof. Gnant den Vortritt. Bitte schön!)

Herr Prof. Dr. Gnant (Veracyte): Danke für die Einladung! Ich bin hier offenbar der einzige internationale Gast und möchte sagen: Ich war sehr beeindruckt, zu sehen, dass Sie Ihre Entscheidungen in dem Ausschuss versuchen so gut als möglich auf Basis von wissenschaftlicher Evidenz zu treffen.

Ich habe die letzten zehn Jahre mit drei der vier in Rede stehenden Tests zum Teil sehr intensiv gearbeitet in unterschiedlichen prospektiven, retrospektiven und anderen Settings bzw. in unabhängigen Daten-Komitees. Aus diesen Grund wurde ich gebeten, durchzusehen, was vom IQWiG erarbeitet wurde, und ich muss sagen:

So gut ich es finde, dass Sie versuchen, die Evidenz als Grundlage der Entscheidung zu haben, so sehr ist es in diesem Fall einfach so, dass das, was da steht, zumindest unvollständig ist und teilweise einfach falsch. Und daran ändert auch nichts, dass die Vertreter jener Firma, die da bisher günstig ausgestiegen sind, sagen, das sei alles so richtig.

Richtig ist, was Frau Prof. Lebeau gesagt hat: dass es bei der Definition von Low Risk - und das ist die einzig klinische Frage; 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. Und das können, wenn Sie die Daten in der Gesamtheit anschauen, die moderneren Tests sogar ein bisschen besser als die alten, und das ist auch nicht verwunderlich, denn da sind ganz andere Gene drinnen, und man hat gelernt, und so wie der Pionier natürlich einen Vorteil hat, als Erster am Markt zu sein, so haben die anderen den Vorteil, dass sie auch aus den Fehlern der ersten Phase lernen können.

International zum Beispiel - zumindest im deutschen Sprachraum, aber auch in vielen anderen Ländern der Welt - werden daher diese vier Tests heute wissenschaftlich als gleichwertig angesehen und dort, wo sie erstattet werden, auch allesamt gleichwertig erstattet.

Es ist daher - im Interesse der Zeit fasse ich mich kurz - zusammenfassend zu sagen: Die Drittgeneration der Tests sind tendenziell in Wahrheit besser als die erste Generation, und aus diesem Grund wäre die Erstattung von nur einem Test unsachlich und sollte daher überdacht werden.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. - Dann gebe ich Frau Dr. Mellert das Wort.

Frau Dr. Mellert (Veracyte): Vielen Dank. - Ich versuche mich auch kurz zu fassen; wir hatten ja auch alles geschrieben. Wir haben noch Daten hinzugefügt, insbesondere auch Vergleichsdaten zwischen Oncotype und Prosigna.

Ich möchte vielleicht zwei Punkte dazu hervorheben, die belegen, wie schwierig ich es finde, die randomisiert kontrollierten Studien in den Vortritt der wissenschaftlichen Validität zu setzen. Ich denke, die Validität kann genauso gut mit retrospektiven/prospektiven Studien dargestellt werden, und das ist auch so passiert und hochrangig publiziert. - Deshalb auch bei uns der Anschluss natürlich an das positive Statement der DKG, KBV und der Patientenvertretung.

Wir möchten auch noch kurz erwähnen, wie schwierig Konkordanzstudien sind, was hier zwischen den Ländern vergleichbar ist, was auch die Prädiktion betrifft. Wir sind hier im Wesentlichen bei der Prognosefrage.

Und was die Versorgung betrifft, wie das auch schon kurz angesprochen wurde: Ich denke, die Patientinnen sind am besten versorgt, wenn die Ärztin oder der Arzt die Freiheit hat, zu entscheiden, in welchem Fall welcher Test der geeignetste ist, um hier die beste Versorgung zu ermöglichen. Und wenn die Versorgung am Ende zwei Tests erstattet, zwei Tests nicht erstattet, halte ich das für bedenklich, weil dann auch nicht mehr alle Firmen gleich präsent sein können, denn unterschiedliche Preise machen ja auch in der Versorgung ihren Unterschied.

Von daher habe ich alles gesagt, was ich noch sagen wollte.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Frau Dr. Mellert. - Ich habe jetzt hier eine Rednerliste, und zwar hat sich Frau Prof. Lebeau gemeldet. Sie würde gern nach der Einführungsrunde kommentieren. Gleiches gilt für Herrn Prof. Untch. Und dann gibt es einen Kommentar zur Anlage 5 von Herrn Wörmann. - Bitte sehr, Frau Lebeau.

Frau Prof. Dr. Lebeau (DGP): Vielen Dank, Frau Lelgemann. Ich habe meinen Wunsch geäußert, bevor Herr Gnant gesprochen hat. Er hat es noch einmal ziemlich auf den Punkt gebracht.

Was ich nicht möchte, ist, dass wir uns jetzt über Details der einzelnen Tests miteinander unterhalten. Ich denke, dass Sie alle diese Details grundsätzlich kennen. Sie haben betont, Frau Lelgemann, dass Sie die Stellungnahmen gelesen haben.

Ich möchte grundsätzlich noch einmal betonen, dass aus heutiger Sicht der evidenzbasierten Medizin eben nicht nur sozusagen die Rangordnung der Studien eine Rolle spielt, sondern die Studien auch sehr genau betrachtet werden und dass sicherlich auch prospektiv randomisierte Studien nicht immer optimal konzipiert sind - so möchte ich das bezeichnen - und andere Faktoren, die eben dann letztendlich auch bei der Entwicklung von Empfehlungen eine Rolle spielen, eben so etwas sind wie Feasibility, Kosten-Nutzen-Analyse usw. Das ist ein sehr komplexer Prozess. Das Schauen nur auf die Frage „prospektiv randomisiert“ oder eben auf eine retrospektiv ausgewählte prospektive Studie allein hilft nicht.

Dazu möchte ich auch noch sagen, dass eben der Test, den wir im Moment in der Regelversorgung haben, auch in den Studien gezeigt hat, dass nicht allen Patientinnen ihre Perspektive sozusagen optimal durch den Test vorhergesagt wird. Es gibt auch Rezidive oder Fernmetastasen in den Gruppen, wo der Test eine gute Prognose oder intermediäre Prognose festgestellt hat.

Und: Wenn wir fordern, dass die anderen Tests sozusagen die gleichen Ergebnisse liefern, dann riskieren wir auch, dass wir keine Verbesserung von Tests bekommen. Wir möchten ja auch noch bessere Tests bekommen; das ist ja das Ziel. Und wenn wir jetzt sozusagen einen Test zum Goldstandard erheben, der nirgendwo sonst auf der Welt Goldstandard ist, dann verhindern wir medizinischen Fortschritt und verhindern auch, dass wir Tests nutzen können, die ihren prognostischen Wert gezeigt haben.

Ich möchte das Konkordanz-Thema nur ganz kurz behandeln, und zwar insofern, als das IQWiG selber gesagt hat, dass diese Konkordanz-Bewertung problematisch ist, weil in keiner dieser Vergleichsstudien die Schwellenwerte für den Oncotype benutzt wurden, die jetzt benutzt werden. Schon deshalb sind diese Konkordanz-Studien problematisch. Hinzu kommt, wie gesagt, dass die Tests unterschiedliche mathematische Modelle, unterschiedliche Gene benutzen und es deshalb nicht zu erwarten ist, dass die in jedem Fall, bei jeder individuellen Patientin zum gleichen Resultat kommen. Das ist aber nicht verwunderlich und sollte uns auch nicht irritieren. Die prognostische Aussage für die Gesamtgruppe stimmt bei den anderen Tests.

Zum Thema Versorgung: Ich glaube, das sollte man nicht unterschätzen, wenn wir hier sozusagen eine Monopolisierung auf Jahre festzimmern würden, die einerseits das Problem aufwirft, dass dieser Test derzeit zumindest in Deutschland nicht durchgeführt werden kann und andererseits der wissenschaftliche Fortschritt verhindert wird und die Ärzte, die die Tests anwenden, auch nicht die Tests verwenden können, mit denen sie gute Erfahrungen haben und die gleichwertig sind.

Damit habe ich die wesentlichen Punkte genannt, die ich anführen wollte. Jedenfalls habe ich damit, glaube ich, das noch einmal kommentiert und auch wesentliche Punkte aus unseren Stellungnahmen hervorgehoben.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. Ich bedanke mich auch noch einmal explizit, Frau Lebeau, dass Sie wirklich auch zur Kenntnis nehmen, dass wir alle diese Unterlagen seit Wochen unter dem Kopfkissen liegen haben - das kann ich Ihnen wirklich versichern - und es auf gar keinen Fall so ist, dass wir uns diese Entscheidung in irgendeiner Form leicht machen. Und dass wir um all die Limitationen wissen, das kann ich Ihnen auch sagen. Ich denke, Herr Wörmann hat das in unserem Sinne vorhin schon ganz gut zusammengefasst. Wir sind im Moment an einigen nicht ganz so einfachen Entscheidungen.

Jetzt hat sich Herr Untch zu Wort gemeldet - spätestens durch das nicht abgeschaltete Mikrofon. Bitte!

Herr Prof. Untch (Agendia): Aus langjähriger Erfahrung in der Zusammenarbeit mit Frau Prof. Lebeau - ehemals in München, das waren etwa 15 Jahre Zusammenarbeit - habe ich gelernt: Wenn sie spricht, muss ich mich stummschalten. Das habe ich heute wieder live erlebt. Vielen Dank.

Zwei Kommentare, zum einen zu dem Kommentar zur Konkordanz, die von Herrn Morawski erwähnt wurde, zum anderen zum Thema der S3-Leitlinien-Aktualität, die von Frau Prof. Nitz erwähnt wurde:

Punkt 1: Es ist mit Sicherheit nicht so, dass der Oncotype DX der Goldstandard ist, mit dem sich alle anderen zu vergleichen haben. Ich habe es schon einmal erwähnt, ich erwähne es heute noch einmal: Es gibt eine ganze Reihe von Publikationen - Ziele der hier anwesenden Wissenschaftler, inklusive Prof. Gnant, Prof. Schmidt und viele andere sind ja Autoren und Koautoren solcher wirklich guten Publikationen, die gezeigt haben, dass, wenn man head-to-head retrospektiv am gleichen Tumorgewebe, am gleichen Patientenkollektiv solche Testsysteme vergleicht, dann erstens die Konkordanz ziemlich gut ist. B) Wenn man schon behaupten wollte, dass der eine besser sei als der andere, dann kann ich genauso Papers zitieren. Ich wiederhole am Ende nur ein Statement aus dem Paper von Buus und von Mitch Townsend aus dem General of Nation Cance Institut von 2016. Der entscheidende Satz hier war am Ende: EndoPredict und Oncotype DX haben eine gute Übereinstimmung gezeigt. Und trotzdem: EP and EPclin were highly prognostic for DR in endocrine-treated patients with ER+, HER2-negative disease. EPclin provided more prognostic information than RS. - Also zweitens gibt es eine ganz aktuelle Publikation zum direkten Vergleich aus den USA zum Oncotype DX mit dem MammaPrint. Und noch einmal: Auch hier ist die Übereinstimmung gut. - Im Gegenteil: Sogar beim Oncotype DX sieht man, dass bei gewissen Untergruppen in der schwarzen Bevölkerung die Performance dieses Tests nicht so gut ist.

Kurzum: Es gibt keinen Goldstandard - mit dem sich alle anderen zu vergleichen haben - in der prognostischen Wertigkeit.

Kommentar zu dem von Prof. Nitz angesprochenen Thema S3-Leitlinie, letzte Aktualisierung: Ja, die S3-Leitlinie müsste eigentlich jährlich aktualisiert werden, damit solche Daten wie aus dem Juni 2020 zur Mindact-Studie und noch die letzten Daten der TAILORx-Studie integriert werden. Dem werden wir aber in der AGO-Leitlinie, die jedes Jahr aktualisiert wird, gerecht. Vielleicht kann Prof. Schmidt noch etwas dazu sagen. Da haben wir uns klipp und klar geäußert: Diese Testsysteme sind alle gleichwertig, und wir sehen keine Bevorzugung irgendeines dieser Testsysteme.

Das heißt, wenn nur eine noch auf dem Markt bliebe, könnten die Brustzentren die Patientinnen deutlich schlechter versorgen, als wenn wir die Möglichkeit der Verschiebung der Systeme haben.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Prof. Untch. - Gott sei Dank müssen wir nicht auch noch über die Leitlinien entscheiden. Insofern würde ich das Wort jetzt erst einmal Prof. Wörmann geben, der sich vorhin gemeldet hatte. Bitte, Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht ganz sicher, ob das Thema jetzt passt. Mir ist trotzdem sehr wichtig, dass wir sehr deutlich machen, dass es hier natürlich um Empfehlungen für Patientinnen geht. Aber es geht um Empfehlungen. Deswegen habe ich mit größter Freude gesehen, dass die Anlage 5 so differenziert kommentiert worden ist - auch von den Patientinnen, 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.

Mein Vorschlag wäre - als Ergänzung allerdings, denn da ist im Allgemeinen immer von Chemotherapie die Rede -, dass noch eine Referenz eingebaut wird, um zu sagen, was diese Chemotherapie - eigentlich heißt es heute Zytostatikatherapie - wirklich bedeutet. 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.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Prof. Wörmann. Vielen Dank auch dafür, dass Sie auf dieses Thema eingegangen sind.

Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Morawski. Ich mache darauf aufmerksam, dass, wenn wir noch irgendwelche Fragen stellen können wollen, dies jetzt erfolgen müsste. Insofern bitte ich Herrn Morawski zu überlegen, ob der Wortbeitrag zwingend ist oder ich vielleicht die Chance gebe, dass Menschen noch Fragen stellen.

Herr Morawski (Exact Sciences): Ich werde mich sehr kurz halten, Frau Dr. Leigemann. Der eine Punkt ist die Fragestellung, ob eine Versorgungsmöglichkeit besteht und eine Versorgung sichergestellt ist.

Dann möchte ich noch einmal komplett die Gegenposition vertreten: Sie ist sichergestellt, ist auch vom Bewertungsausschuss so gegeben. Demnach gibt es diese Fragestellung nicht. Die Versorgung ist sichergestellt.

Der zweite Punkt: Kosten - Nutzen. Es gibt aus allen Ländern, auch aus Deutschland den Beleg, dass der Oncotype von den Kosten her positiv zu sehen ist (akustisch unklar). Das ist, was ich richtigstellen wollte.

Und weil wir es am Anfang vielleicht noch nicht klar gesagt haben: Wir stimmen der Position GKV/SV zu und sehen hier klare Evidenz. - Dies in der gebotenen Kürze.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Morawski. Davon waren wir natürlich ausgegangen bzw. das haben wir Ihrer Stellungnahme entnommen.

Gibt es Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? - Ich sehe bisher keine Meldungen. Sie kennen meine Mahnung, sich über den Chat zu melden, weil das hier für uns die einfachste Art und Weise ist. - Es gibt tatsächlich keine. Insofern haben wir noch fünf Minuten. - Da ist jetzt keine Frage aus dem Kreis des Unterausschusses, aber die Bitte von Frau Dr. Mellert,

die Möglichkeit zu einem Kommentar zu erhalten. Da ich tatsächlich keine Fragen sehe: Frau Dr. Mellert, bitte.

Frau Dr. Mellert (Veracyte): Vielen Dank. Ich wollte nur noch einmal kurz darauf hinweisen, auf welchem Niveau wir uns doch hier befinden: Level Evidenz 1A oder B. Und zu der Unterscheidung, welche Studienformen jetzt hier zur Entscheidung führen sollen, ob randomisiert kontrolliert oder randomisiert retrospektiv, prospektiv - vielleicht noch: Wir sind dadurch ausgeschlossen - 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 tatsächlich manchmal mehr Evidenz vorliegt. Deswegen wollte ich noch anmerken, zu bedenken, welches Niveau wir hier haben und welche Anforderungen gestellt werden.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Frau Dr. Mellert. - Dann habe ich noch einen Kommentar von Frau Prof. Nitz.

Frau Prof. Dr. Nitz (Exact Sciences): Ich wollte noch eines sagen: Wir versuchen seit etwa zehn oder fünfzehn Jahren, zertifizierte Brustzentren zu haben, und unterziehen uns unendlichen Qualitätskriterien. Insofern, muss ich sagen, gilt für mich im klinischen Alltag, wenn es sie gibt, immer die höchste Evidenzstufe.

In den Leitlinien sowohl von der AGO als auch in der S3-Leitlinie ist bei sämtlichen Tests die prognostische Aussagekraft bewertet und nicht die Frage gestellt worden: Was passiert, wenn ich diesen Test in der Klinik für die Entscheidung verwende: eine adjuvante Chemotherapie – ja/nein? - Das ist ein Riesenunterschied.

Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann: Vielen Dank, Frau Prof. Nitz. - Noch einmal meine Frage an den Kreis des Unterausschusses, ob es Bedarf gibt, weitere Fragen an unsere Experten zu richten. - Da das erkennbar nicht der Fall ist, bedanke ich mich sehr bei Ihnen: erstens für Ihre Stellungnahmen, zweitens dafür, dass Sie heute an dieser Anhörung teilgenommen haben. Vielen Dank dafür!

Vielen Dank auch für die große Disziplin sowohl hinsichtlich der präzisen Wortbeiträge als auch für die Disziplin, die für diese Videokonferenzen erforderlich ist. Ganz vielen Dank dafür und Ihnen allen noch einen guten Tag! Wünschen Sie uns eine glückliche Hand bei der Entscheidung!

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr