

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. Stimmten 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 unterscheiden – unabhängig davon, ob das klinische Risiko der Patientinnen (basierend wesentlich auf Tumorgöße und Grading) als hoch oder als niedrig eingeschätzt wurde. Dies lege den Schluss nahe, dass zumindest die in dieser Studie eingesetzte klinische Risikoeinteilung keine Information für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie liefere.

Die Ergebnisse der Prognosestudie **Laenkholtm 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 Beschlussentwurf in das gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren ein, nach dem die Beratungen zu biomarkerbasierten Teststrategien insgesamt gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) 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 *Oncootype 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 Beschlussdatum

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: | 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:

Übersicht zu laufenden Studien

Biomarker bei Mammakarzinom

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 -

9.1.1.1.

Abschlussbericht D14-01:

Übersicht zu laufenden Studien

Biomarker bei Mammakarzinom

30.03.2017

| Studie / Biomarker | Genomisches Risiko der Patientinnen | Studiendesign | Studienbeginn | Publizierte Ergebnisse |
|--|--|---|---------------|--------------------------------------|
| RxPONDER / Oncotype DX | niedrig | Prognose: keine CT | 2011 | 3-Jahres-Prognosedaten (2016) |
| | niedrig/mittel | RCT: CT vs. keine CT | | 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 |
| 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 Verzehrs 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 |
| 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. | | |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | | - 7 - |

| | | |
|--|--------------------------------|------------|
| Abschlussbericht D14-01: Biomarker bei Mammakarzinom | Übersicht zu laufenden Studien | 30.03.2017 |
| 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. | | |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) | | - 8 - |

Abschlussbericht D14-01: Übersicht zu laufenden Studien
Biomarker bei Mammakarzinom 30.03.2017

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 |

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- 9 -

Abschlussbericht D14-01: Übersicht zu laufenden Studien
Biomarker bei Mammakarzinom 30.03.2017

| |
|---|
| 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 |

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- 10 -

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.