

# 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"> <li>• Das Ausmaß der Expression der mit der Tumorentwicklung in Verbindung stehenden Gene wird anhand der Referenzgene normiert, indem</li> </ul>	<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"> <li>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.</li> <li>Auf der Grundlage der der normierten Expressionswerte werden folgende Zahlenwerte ermittelt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- GRB7-Wert = <math>0,9 \times \text{GRB7} + 0,1 \times \text{HER2}</math> (Falls der so ermittelte Wert kleiner als 8 beträgt, wird der GRB-7-Wert auf den Wert 8 festgelegt).</li> <li>- ER-Wert = <math>(0,8 \times \text{ER} + 1,2 \times \text{PGR} + \text{BCL2} + \text{SCUBE2}) / 4</math>.</li> <li>- Proliferationswert = <math>(\text{Survivin} + \text{KI67} + \text{MYBL2} + \text{CCNB1} + \text{STK15}) / 5</math> (Falls der so ermittelte Wert kleiner als 6,5 beträgt, wird der Proliferations-Wert auf den Wert 6,5 festgelegt).</li> <li>- Invasivitätswert = <math>(\text{CTSL2} + \text{MMP11}) / 2</math>.</li> </ul> </li> <li>Es wird ein unskalierter Zahlenwert wie folgt berechnet: <math>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}</math>.</li> </ul>	<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"> <li>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: <math>20 \times (\text{unskalierter Wert} - 6,7)</math> gesetzt, wenn der unskalierte Wert zwischen 0 und 100 liegt. Liegt der unskalierte Wert größer als 100 wird der Zahlenwert auf 100 gesetzt.</li> </ul> <p>Diese Voraussetzungen werden etwa vom Onco-type 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> <p>a) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Schwerpunkt gynäkologischer Onkologie oder</p> <p>b) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder</p> <p>c) eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin oder Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit dem Nachweis der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumorthherapie“ erfolgt sein.</p>

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken