

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 (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 hormonrezeptor-positivem, 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 (Femtele®), 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 (Laenkhom 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). Webaufttritt [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.; Detaillierergebnisse 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. Stimmten 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-Ergebnisse 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 gehäuftem 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 Laenkholtm 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 differierten 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 einem 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 ein medizinischer 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 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.

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:	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 -

6.1.1.1.

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
RCT: 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
RCT: Patientinnen mit hoher uPA/PAI-Risikoklassifikation randomisiert auf Chemotherapie und keine Chemotherapie
Prognose: 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
Prognose: 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.