IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 457

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

Abschlussbericht

Auftrag: D14-01
Version: 1.0
Stand: 27.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.04.2014

Interne Auftragsnummer:

D14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0
Fax: +49 (0)221 – 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind im Kapitel A12 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Rolf Kreienberg, Universitätsklinikum Ulm, Frauenklinik, Ulm
- Anne W. S. Rutjes, Rutjes Scientific Consultancy, Chieti, Italien

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG[1]

- Alexander Mensch
- Konstanze Angelescu
- Thorsten Busan
- Daniel Fleer
- Elke Hausner
- Heike Kölsch
- Martina Markes
- Lina Rodenhäuser
- Stefan Sauerland
- Fülöp Scheibler
- Wiebke Sieben

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom liegt derzeit kein Anhaltspunkt vor. Die Daten von 6 der 8 eingeschlossenen Studien konnten aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden. Verwertbar waren somit nur die Daten von 2 RCT.

Die RCT Martin 2014 (10 Jahre Beobachtungszeit) untersuchte die Interaktion zwischen Biomarker und Art des angewandten Chemotherapieregimes und konnte keinen Nutzen des EndoPredict-Tests für die Auswahl zwischen 2 Chemotherapien zeigen.

In der noch laufenden RCT MINDACT werden die Gabe bzw. das Unterlassen einer Chemotherapie bei Patientinnen untersucht, bei denen sich aus klinisch-pathologischer Bewertung und Biomarker unterschiedliche Empfehlungen ergaben (diskordante Ergebnisse). Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse deuten nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hin.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kernaussage ... **iv**
Tabellenverzeichnis ... **x**
Abbildungsverzeichnis ... **xi**
Abkürzungsverzeichnis ... **xii**
1 Hintergrund ... **1**
2 Fragestellung ... **4**
3 Methoden ... **5**
4 Ergebnisse ... **8**
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... **8**
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von RCTs ... 8
4.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Prognosestudien ... 8
4.1.3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Konkordanzstudien ... 9
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... **9**
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCTs ... 9
4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien ... 10
4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte ... **12**
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ... **15**
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen ... **15**
4.5.1 Ergebnisse zur Studie Martin 2014 ... 15
4.5.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Studie MINDACT ... 16
4.6 Laufende Studien ... **17**
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses ... **19**
6 Fazit ... **20**
Details des Berichts ... **21**
A1 Projektverlauf ... **21**
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts ... **21**
A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf ... **22**
A2 Details der Methoden ... **24**
A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan ... **24**
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung ... 24
A2.1.1.1 Population ... 24
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention ... 24

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 25
A2.1.1.4 Studientypen ... 25
A2.1.1.5 Studiendauer ... 26
A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs ... 27
A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung ... 27
A2.1.2.1 Population ... 28
A2.1.2.2 Index-Biomarker ... 28
A2.1.2.3 Zielgrößen ... 29
A2.1.2.4 Studientypen ... 29
A2.1.2.5 Studiendauer ... 29
A2.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika ... 29
A2.1.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien ... 30
A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzenaussage ... 30
A2.1.3.1 Population ... 31
A2.1.3.2 Index-Biomarker ... 31
A2.1.3.3 Referenz-Biomarker ... 31
A2.1.3.4 Zielgrößen ... 31
A2.1.3.5 Studientypen ... 32
A2.1.3.6 Sonstige Studiencharakteristika ... 32
A2.1.3.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien ... 33
A2.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen ... 33
A2.1.5 Informationsbeschaffung ... 34
A2.1.5.1 Bibliografische Literaturrecherche ... 34
A2.1.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien ... 34
A2.1.5.2.1 Systematische Übersichten ... 34
A2.1.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister ... 34
A2.1.5.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden ... 34
A2.1.5.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen ... 35
A2.1.5.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen ... 35
A2.1.5.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ... 36
A2.1.5.2.7 Informationen aus der Anhörung ... 36

A2.1.5.3 Selektion relevanter Studien ... 36
A2.1.5.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche ... 36
A2.1.5.3.2 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen ... 36
A2.1.6 Informationsbewertung ... 37
A2.1.6.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs ... 37
A2.1.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien ... 38
A2.1.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien ... 38
A2.1.7 Informationssynthese und -analyse ... 38
A2.1.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 38
A2.1.7.2 Meta-Analysen ... 39
A2.1.7.3 Sensitivitätsanalysen ... 40
A2.1.7.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 40
A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik ... 41
A3 Details der Ergebnisse ... 42
A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 42
A3.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs ... 42
A3.1.1.1 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
A3.1.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien ... 43
A3.1.1.2.1 Systematische Übersichten ... 43
A3.1.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen ... 43
A3.1.1.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister ... 43
A3.1.1.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden ... 44
A3.1.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen ... 44
A3.1.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ... 45
A3.1.1.2.7 Informationen aus der Anhörung ... 46
A3.1.1.2.8 Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung ... 46
A3.1.1.2.9 Resultierender Studienpool ... 47
A3.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Prognosestudien ... 48
A3.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche ... 48
A3.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien ... 49
A3.1.2.2.1 Systematische Übersichten ... 49
A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen ... 49
A3.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister ... 50

A3.1.2.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden 50
A3.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen 50
A3.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen 51
A3.1.2.2.7 Informationen aus der Anhörung 51
A3.1.2.2.8 Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung 51
A3.1.2.2.9 Resultierender Studienpool 52
A3.1.3 Laufende Studien 53
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 54
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 54
A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen RCTs 54
A3.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen Prognosestudien 61
A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 65
A3.2.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der RCTs auf Studienebene 65
A3.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Prognosestudien 70
A3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen 77
A3.3.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 77
A3.3.2 Ergebnisse zu prognostischen Zielgrößen 85
A4 Kommentar 86
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten 86
A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien 87
A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens 87
A4.3.1 Ergebnisse aus RCTs 87
A4.3.2 Berücksichtigung von Prognosestudien 91
A4.3.3 Ergebnisse aus laufenden Studien 96
A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht 96
A4.4.1 Grenzwert für die Vollständigkeit der Daten 97
A4.4.2 Dauer der Nachbeobachtung in Prognosestudien 99
A4.4.3 Dauer der Nachbeobachtung in randomisiert-kontrollierten Studien 100
A4.4.4 Grenzwert für das Rezidivrisiko in 10 Jahren 100
A4.4.5 Operationalisierung des Endpunkts Rezidiv 102
A4.4.6 Fragestellung des Berichts 102
A4.4.7 Vergleich unterschiedlicher biomarkerbasierter Strategien 103
A4.4.8 Studien mit Einschlussforderung 104
A5 Literatur 108

A6 Studienlisten ... 119
A6.1 Studienlisten für RCTs ... 119
A6.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien (RCTs) ... 119
A6.1.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (RCTs) ... 119
A6.1.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (RCTs) ... 121
A6.1.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen ... 127
A6.2 Studienlisten für Prognosestudien ... 128
A6.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien (Prognosestudien) ... 128
A6.2.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Prognosestudien) ... 129
A6.2.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Prognosestudien) ... 130
A6.2.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen (Prognosestudien) ... 181
A7 Studiendesigns ... 183
A8 Konkordanzstudie ... 187
A9 Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) ... 188
A10 Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko ... 193
A11 Suchstrategien ... 196
A11.1 Suchstrategien für RCTs ... 196
A11.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken ... 196
A11.1.2 Suche in Studienregistern ... 203
A11.2 Suchstrategien für Prognosestudien ... 205
A11.2.1 Bibliografische Literaturrecherche ... 205
A11.2.2 Suche in Studienregistern ... 210
A12 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer ... 211

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung mit Matrix der Endpunkte 14
Tabelle 2: Fragestellungen der Studie MINDACT 16
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs 27
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien 30
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien .. 33
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte laufende Studien 44
Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Genomic Health 45
Tabelle 8: Übersicht zu Autorenanfragen 46
Tabelle 9: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung 47
Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung von RCTs 48
Tabelle 11: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens NanoString Technologies 51
Tabelle 12: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung 51
Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung – Prognosestudien 52
Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs 55
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs 56
Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCTs 60
Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien 62
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene 70
Tabelle 19: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte 78
Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben 79
Tabelle 21: Ergebnisse Gesamtüberleben 80
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: krankheitsfreies Überleben 81
Tabelle 23: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben 82
Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: fernrezidivfreies Überleben 83
Tabelle 25: Ergebnisse fernrezidivfreies Überleben 84
Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien 94
Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen 105
Tabelle 28: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko 194

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – RCT 42
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten RCTs aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) 47
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – Prognosestudien 49
Abbildung 4: Übersicht über die relevanten Prognosestudien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) 52
Abbildung 5: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Paik 2006 66
Abbildung 6: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Martin 2014 67
Abbildung 7: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT MINDACT 69
Abbildung 8: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Buus 2016 und Sgroi 2013 72
Abbildung 9: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Filipits 2011 und Fitzal 2015 74
Abbildung 10: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Gnant 2014 76
Abbildung 11: Interaktionsdesign 183
Abbildung 12: Strategiedesign 185
Abbildung 13: Anreicherungsdesign 186
Abbildung 14: Diagnostische Konkordanzstudie 187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCI	Breast Cancer Index
C-low/C-high	klinische Risikobewertung mittels einer abgewandelten Form von Adjuvant! Online low: keine Indikation für eine Chemotherapie high: Indikation für eine Chemotherapie
G-low/G-high	genomische Risikobewertung mittels des 70-gene-signatur-Tests (MammaPrint) low: keine Indikation für eine Chemotherapie high: Indikation für eine Chemotherapie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DFS	Disease free Survival (krankheitsfreies Überleben)
ELISA	Enzyme linked immunosorbent Assay
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PP	per protocol
PR	Progesteronrezeptor
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours (TNM-Klassifikation)
UE	unerwünschtes Ereignis
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

Definition des Krankheitsbildes

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor [1]. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet [1]. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen [1].

Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom wird gemäß Konsensuskonferenz St. Gallen 2011 [2] in 4 intrinsische Subtypen eingeteilt:

- Luminal A: Hormonrezeptor-positiv (für Östrogen- und/oder Progesteron), HER2/neu-negativ, Ki-67 niedrig,
- Luminal B:
  - Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ, Ki-67 hoch oder
  - Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-positiv, jeglicher Ki-67-Wert,
- HER2/neu-positiv, non luminal: Hormonrezeptor-negativ, HER2/neu-positiv,
- Triple negativ: Hormonrezeptor-negativ (für Östrogen und Progesteron), HER2/neu-negativ.

Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ) mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, da nur für diese Subgruppe unklar ist, ob sie einen Nutzen von der adjuvanten Chemotherapie haben werden und ob ihnen eine Chemotherapie, die nach den etablierten klinisch-pathologischen Kriterien angezeigt sein könnte, auf Basis des biomarkerbasierten Testresultats erspart werden kann.

Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachgewiesene Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird

- als Chemotherapie,
- als endokrine Therapie,
- als Antikörpertherapie oder
- als Kombination dieser Therapieformen

durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren [1,3-6].

Die Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie beruht auf verschiedenen Faktoren: Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren erhalten zum Beispiel eine endokrine Therapie und Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs eine gezielte Anti-HER2/neu-Therapie, beispielsweise mit Trastuzumab [1,7]. Etablierte Faktoren, die für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen werden, sind u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading; bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten kann diese Entscheidung jedoch nicht allein auf Basis dieser etablierten Faktoren getroffen werden: Ein großer Anteil dieser Patientinnen wird auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden (ca. 80 % nach 10 Jahren; nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse zu Wolters et al. [8]); daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil dieser Frauen tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde. Für diese Subgruppe gibt es zurzeit weder eine klare Leitlinienempfehlung noch einen einheitlichen Versorgungsstandard hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie; es handelt sich also um eine Gruppe, für die bislang keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

Die Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung

Um die oben beschriebene Situation der unklaren Therapieempfehlung für die hier relevante Subgruppe zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker identifiziert und dahin gehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Markern noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [9]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen, die einen bestimmten Marker exprimieren, haben zum Beispiel einen Nutzen von einer bestimmten Therapie, während Patientinnen, die diesen Marker nicht exprimieren, keinen Nutzen von der Therapie haben [10].

Da ein großer Teil der relevanten Subgruppe von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben bzw. die, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht davon profitieren werden.

Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Biomarkerbasierte Tests beruhen auf unterschiedlichen Methoden, wie zum Beispiel der Immunhistochemie (IHC), der Genexpressionsanalyse oder einem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Nachweis und quantitative Bestimmung eines Biomarkers funktionieren bei einigen Methoden über den Einsatz markierter Reagenzien. Dabei sind verschiedene Markierungen (zum Beispiel Fluoreszenzfarbstoffe oder Enzyme) möglich. Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als formalinfixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

Bei der IHC handelt es sich um eine Methode zur Lokalisation von Proteinen in Gewebeschnitten [11]. Hierzu werden Chromogene eingesetzt, die auch lichtmikroskopisch nachweisbar sind. Die IHC kann zur Identifikation und Klassifizierung von Tumorzellen, die bestimmte Proteine exprimieren, eingesetzt werden.

Der ELISA beruht auf dem Prinzip einer antikörpergekoppelten enzymatischen Farbreaktion. Hierbei macht man sich ebenfalls die Eigenschaft spezifischer Antikörper zunutze, sich an eine nachzuweisende Struktur zu binden, wobei der Antikörper zuvor mit einem Enzym markiert wird. Der Nachweis erfolgt darüber, dass das Enzym eine chemische Reaktion katalysiert, bei der durch ein Substrat eine bestimmte Farbe entsteht. Mithilfe des ELISA werden unter anderem Proteine nachgewiesen, die in Zusammenhang mit einer Metastasierungsfähigkeit stehen [12,13].

Eine weitere Methode der Tumorklassifizierung ist die Genexpressionsanalyse, in der die Expression oder Aktivität verschiedener Gene gemessen wird. Das Prinzip beruht auf dem Nachweis von Messenger-RNA [14]. Ist die Sequenz eines zu analysierenden DNA- oder RNA-Fragments komplementär zu der Sequenz einer Probe, so kann eine Hybridisierung zwischen beiden stattfinden, die anhand von Markierungen mit (Fluoreszenz-)Farbstoffen nachgewiesen werden kann.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Die Prüfintervention bildete eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Dies schließt nicht nur Strategien ein zur Entscheidung zwischen einem Chemotherapieregime und keiner Chemotherapie sondern auch Strategien zur Entscheidung zwischen 2 verschiedenen Chemotherapieregimen. Als Vergleichsintervention galt eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der hier relevanten Subgruppe mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt jegliches Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar [15]. Entsprechend wurde krankheitsfreies Überleben als für die Untersuchung relevanter Endpunkt festgelegt. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob zum Beispiel die Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen oder von der regulären Nachsorge abweichen (zum Beispiel wegen einer höheren Frequenz oder unüblicher Diagnostik). Auswertungen, die sich ausschließlich auf Fern- oder Lokalrezidive beschränken, wurden ergänzend betrachtet.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgte anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs). Für die Endpunkte Gesamtmortalität und krankheitsfreies Überleben wurde eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren definiert, um aus dem Ergebnis einen Nutzen ableiten zu können. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des Vorberichts, dass derzeit weder entsprechend belastbare Evidenz aus abgeschlossenenen Studien vorliegt noch aus derzeit laufenden Studien zeitnah zur Verfügung stehen wird, wurden ergänzend 5-Jahres-

Zwischenauswertungen laufender RCTs dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den relevanten 10-Jahres-Zeitraum vorzunehmen.

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie wurde darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren untersucht.

Sollten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, sollte zudem geprüft werden, ob sich die Nutzenaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu sollten Studien systematisch recherchiert und ausgewertet werden, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“).

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die letzte Suche fand am 05.11.2015 für RCTs und am 09.11.2015 für Prognosestudien statt. Darüber hinaus wurden bis Ende August 2016 von Herstellern eingereichte Daten bekannter laufender Studien berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen, vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus den Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Hersteller und die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten bzw. ggf. zur positiven und negativen Übereinstimmung (Konkordanzstudien) werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt oder der Übereinstimmung nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von RCTs

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 4477 zu screenenden Treffern. 4388 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 89 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 74 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 13 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 2 Publikationen zu 2 RCTs erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Unterlagen von Herstellerfirmen, Informationen aus den Anhörungen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht) wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Durch die Suche in Studienregistern wurden 8 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz zum Teil nicht abschließend geklärt werden konnte. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

Die 5-Jahresdaten einer weiteren noch laufenden relevanten RCT, der Studie MINDACT, wurden durch den Hersteller zur Verfügung gestellt und sind mittlerweile publiziert.

Insgesamt wurden somit 3 RCTs als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Prognosestudien

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 6024 zu screenenden Treffern. 5393 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 631 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 611 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 15 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 5 Publikationen zu 4 Prognosestudien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Unterlagen von Herstellerfirmen, Informationen

aus den Anhörungen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht) wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Durch die Suche in Studienregistern wurden, wie bereits in Abschnitt 4.1.1 dargestellt, 8 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz zum Teil nicht abschließend geklärt werden konnte.

Zu einer weiteren relevanten Prognosestudie (Buus 2016, TransATAC) wurde vom Hersteller eine zuvor angekündigte Publikation der 10-Jahresdaten zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wurden somit 5 Prognosestudien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.1.3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Konkordanzstudien

Nach Konkordanzstudien wurde nicht gesucht, da auf der Grundlage von RCTs keine positiven Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden konnten.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCTs

Paik 2006 [16] untersuchte prospektiv geplant die Interaktion zwischen dem Ergebnis des Oncotype DX Recurrence Score und der Variable „Behandlung mit einer zusätzlichen Chemotherapie“. Dazu wurden archivierte Tumorproben der NSABP-B20-Studie retrospektiv ausgewertet. Als primärer Endpunkt wurde fernrezidivfreies Überleben festgelegt.

In der zugrunde liegenden randomisierten, kontrollierten NSABP-B20-Studie [17] wurde eine Hormontherapie (Tamoxifen) mit der gleichen Hormontherapie plus Chemotherapie (Methotrexat, Fluorouracil, Tamoxifen oder Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Tamoxifen) verglichen. Von 1988 bis 1993 wurden 2363 Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Für die Analyse des Biomarkers standen Tumorproben von 670 der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen zur Verfügung, die übrigen Tumorproben wurden nicht archiviert oder in vorherigen Studien verbraucht. Eine erfolgreiche Anwendung des Oncotype-DX-Tests wurde für 651 Tumorproben berichtet.

Auf eine Anfrage an den Hersteller lieferte dieser eine Subgruppenanalyse von 472 Patientinnen mit HER2/neu-negativen Tumoren.

In der prospektiv-retrospektiven Studie **Martin 2014** [18] wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes untersucht.

Die Analyse des Biomarkers wurde an archivierten Tumorproben der GEICAM-9906-Studie [19] durchgeführt, mit fernrezidivfreiem Überleben als primärem und Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt. Unpublizierte Daten zu allen aufgetretenen Rezidiven, also zum für die Untersuchung festgelegten patientenrelevanten Endpunkt krankheitsfreies Überleben, wurden auf Autorenanfrage nicht zur Verfügung gestellt. In der GEICAM-9906-Studie

wurden 2 Chemotherapieregime (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit oder ohne Paclitaxel) randomisiert-kontrolliert miteinander verglichen und von 1999 bis 2002 wurden dazu 1246 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Für die Analyse des Biomarkers standen Tumorproben von 800 der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen zur Verfügung. Die Tumorproben der anderen Patientinnen waren im Zentrallabor nicht verfügbar oder eine Zustimmung zur Probenanalyse wurde nicht erteilt. Der Biomarker konnte an 555 Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumorproben erfolgreich bestimmt werden.

In der prospektiv randomisierten Studie **MINDACT** [20] wurden 6693 Patientinnen aus 9 europäischen Ländern eingeschlossen. Bei allen Patientinnen wurde das klinisch-pathologische Risiko hinsichtlich brustkrebsspezifischen Überlebens mittels einer abgewandelten Form von Adjuvant! Online bestimmt, d. h. unter Einbezug von Informationen zu Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und –größe sowie Zahl der befallenen Lymphknoten. Zusätzlich wurde das genomische Risiko durch den 70-gene-signatur-Test (MammaPrint) ermittelt. Patientinnen mit einer niedrigen Risikoeinschätzung für beide Tests (C-low/G-low) erhielten keine Chemotherapie. Patientinnen mit einem hohen Risikoscore in beiden Tests (C-high/G-high) erhielten eine Chemotherapie. Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen C-low/G-high (n = 690) oder C-high/G-low (n = 1497) wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeordnet. Untersucht wird das fernrezidivfreie Überleben, das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben. Bisher wurden lediglich die Ergebnisse einer Beobachtungszeit von 5 Jahren berichtet. Nur aus einer Beobachtungszeit von 10 Jahren lassen sich Nutzenaussagen zu einer biomarkerbasierten Strategie bezüglich der oben genannten Endpunkte ableiten (siehe Abschnitt A4.4.3). Da es sich jedoch um die einzige bisher publizierte prospektive, randomisierte Studie zur Fragestellung einer biomarkerbasierten Entscheidung zur Vermeidung einer Chemotherapie handelt, werden die Ergebnisse ergänzend betrachtet, um eine Einschätzung der nach 10 Jahren zu erwartenden Ergebnisse zu erhalten.

4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien

Die retrospektive Auswertung von **Buus 2016** [21] untersucht den EndoPredict-Test und den Oncotype DX Recurrence Score für die Bestimmung des Risikos für ein Rezidiv an konservierten Tumorproben der TransATAC-Datenbank. Diese Proben wurden im Rahmen der ATAC-Studie [22] (eine 3-armige RCT in 21 Ländern zum Vergleich verschiedener adjuvanter Hormontherapie-Regime, durchgeführt an 9366 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten) zwischen 1996 und 2000 gesammelt. In die RCT eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit einem histologisch bestätigten, operablen, invasiven Mammakarzinom. Von den 5880 Patientinnen der beiden Monotherapie-Arme (Anastrozol und Tamoxifen) wurden 2006 Ergebnisse zu Tumorproben ab 2002 retrospektiv in einer Datenbank erfasst [23]. Die Auswertung von Buus 2016 schloss Proben von 931 Östrogenrezeptor-positiven und HER2-negativen Patientinnen aus dem Vereinigten

Königreich ein. Die Testergebnisse wurden mit den in der Datenbank gespeicherten Ergebnissen zum Endpunkt fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt.

In der retrospektiven Auswertung von **Filipits 2011** [24] wird der EndoPredict-Test an konservierten Tumorproben der ABCSG-6-Studie und der ABCSG-8-Studie untersucht. In der ABCSG-6-Studie [25] wurden die Therapie mit Tamoxifen und die Therapie mit Tamoxifen in Kombination mit Aminoglutethimid in einer RCT verglichen. Im Zeitraum von 1990 bis 1995 wurden 2021 Patientinnen randomisiert, 1004 davon in den Tamoxifen-Arm, der für die Auswertung des EndoPredict-Tests verwendet wurde, für die 443 (395 davon entsprechen Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumoren) Tumorproben zur Verfügung standen. Der Test konnte bei 378 dieser Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Proben erfolgreich durchgeführt werden.

In der ABCSG-8-Studie, eine RCT zum Vergleich zweier adjuvanter Hormontherapie-Regime, wurden von 1996 bis 2004 3714 postmenopausale Patientinnen bis zu einem Alter von 80 Jahren mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs in einem frühen Stadium in Österreich randomisiert [26,27]. In der Analyse von Filipits 2011 wurden von den 1421 zur Verfügung stehenden Tumorproben 1324 mit Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumoren berücksichtigt.

Die Ergebnisse des biomarkerbasierten Tests wurden dann mit den im Rahmen der beiden RCTs erhobenen Ergebnissen zu dem Endpunkt fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt, um den prognostischen Wert des Tests zu bestimmen.

Die Publikation **Fitzal 2015** [28] beschreibt eine retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben der ABCSG-8-Studie und verwendet dabei die gleichen Tumorproben wie zuvor Filipits 2011. Dabei setzt Fitzal 2015 die Ergebnisse des EndoPredict-Tests zum Endpunkt lokalrezidivfreies Überleben in Verbindung.

Gnant 2014 [29,30] beschreibt eine retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben der multizentrischen ABCSG-8-Studie. In der ABCSG-8-Studie, eine RCT zum Vergleich zweier adjuvanter Hormontherapie-Regime, wurden von 1996 bis 2004 3714 postmenopausale Patientinnen bis zu einem Alter von 80 Jahren mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs in einem frühen Stadium in Österreich randomisiert [26,27].

In der Auswertung von Gnant 2014 wurde retrospektiv an 1478 – verfügbaren und auswertbaren – Tumorproben aus dem Kontrollarm der ABCSG-8-Studie (ohne adjuvante Chemotherapie) der PAM50 Risk of Recurrence score – in anderen Zusammenhängen auch Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay genannt – angewendet und ausgewertet. Die Daten von zum Zeitpunkt der Auswertung bereits verstorbenen Patientinnen (435 von 2255 in der Datenbank) flossen nahezu vollständig in die Auswertung ein; lebende Patientinnen aus der Ursprungs-RCT wurden erneut nach ihrem Einverständnis gefragt. Die Ergebnisse des biomarkerbasierten Tests wurden dann mit den im Rahmen der RCT

erhobenen Ergebnissen zu den Endpunkten krankheitsfreies und fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt, um den prognostischen Wert des Tests bei 1397 HER2/neu-negativen Patientinnen zu bestimmen.

Die retrospektive Auswertung von **Sgroi 2013** [23] beschreibt die Durchführung des Breast Cancer Index (BCI) an konservierten Tumorproben der TransATAC-Datenbank. Diese wurden im Rahmen der ATAC-Studie [22] (eine 3-armige RCT in 21 Ländern zum Vergleich verschiedener adjuvanter Hormontherapie-Regime, durchgeführt an 9366 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten) zwischen 1996 und 2000 gesammelt. In die RCT eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit einem histologisch bestätigten, operablen, invasiven Mammakarzinom. Von den 5880 Patientinnen der beiden Monotherapie-Arme (Anastrozol und Tamoxifen) wurden 2006 Ergebnisse zu Tumorproben ab 2002 retrospektiv in einer Datenbank erfasst. Die Auswertung von Sgroi 2013 schloss Proben von 915 Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen ein, für die ein aussagekräftiges Ergebnis für die folgenden 3 Tests vorlag: Breast Cancer Index (BCI), 21-gene recurrence score (Oncotype DX) und ein immunohistochemisches prognostisches Modell (IHC4). Die Testergebnisse wurden mit den in der Datenbank gespeicherten Ergebnissen zu den Endpunkten fernrezidivfreies Überleben, Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und brustkrebs-spezifische Mortalität in Beziehung gesetzt. Es wurden Ergebnisse für die Subgruppe der 597 HER2/neu-negativen Patientinnen dargelegt.

Bei allen identifizierten Untersuchungen handelt es sich um retrospektive Auswertungen prospektiv geplanter Kohorten, die gleichzeitig einzelne Arme durchgeführter RCTs darstellen. Die Publikationen zu diesen Auswertungen werden nachfolgend als Prognosestudien bezeichnet, um die Lesbarkeit zu erleichtern.

4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

In der prospektiv-retrospektiven Studie von Paik 2006 basieren die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen. Die Ergebnisse werden daher im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht verwendet.

In der prospektiv-retrospektiven Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes untersucht, also die Frage der Auswahl eines von 2 Chemotherapieregimen mithilfe des Biomarkers. Die Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben und Gesamtüberleben werden nachfolgend dargestellt.

In der Publikation zur prospektiv-randomisierten Studie MINDACT (Cardoso 2016) wurde untersucht, inwieweit bei Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen der klinisch-pathologischen Bewertung orientiert am Adjuvant! Online-Test und dem Biomarker MammaPrint auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann bzw. ob Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren. Die Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben, krankheitsfreiem Überleben (DFS) und Gesamtüberleben werden nachfolgend ergänzend dargestellt, können aber aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer nicht für die Nutzenbewertung verwendet

werden. Laut Studienprotokoll wurden zwar auch unerwünschte Ereignisse erhoben, allerdings wurden diese in der Publikation nicht dargestellt. Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT betrachtet das fernrezidivfreie Überleben der ohne Chemotherapie behandelten Patientinnen der C-high/G-low-Gruppe. Für diese Fragestellung liegen derzeit ebenfalls nur 5-Jahres-Ergebnisse vor. Diese wurden im Unterschied zu den Ergebnissen der randomiserten Untersuchung nicht ergänzend dargestellt, da es sich um eine rein prognostische Fragestellung handelt.

Die Ergebnisse der 5 Prognosestudien Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015, Gnant 2014 und Sgroi 2013 basieren jeweils auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen, sodass diese im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt werden.

Der resultierende Studienpool mit der Übersicht zur Verfügbarkeit relevanter Endpunkte wird in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung mit Matrix der Endpunkte

Studien-typ	**Studie**	**Biomarker**	**Endpunkte / Zielgrößen**					
			Fernrezidivfreies Überleben	**Lokalrezidiv-freies Überleben**	**krankheitsfreies Überleben**	**Gesamt-überleben**	**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**unerwünschte Ereignisse**
RCT	Paik 2006	Oncotype DX	-	-	-	-	-	-
	Martin 2014	EndoPredict	⭘	-	-	⭘	-	-
	MINDACT	MammaPrint	[⭘]	-	[⭘]	[⭘]	-	-
Prognose studie	Buus 2016	EndoPredict Onkotype DX	- -	- -	- -	- -	-	-
	Filipits 2011	EndoPredict	-	-	-	-	-	-
	Fitzal 2015	EndoPredict	-	-	-	-	-	-
	Gnant 2014	PAM50 ROR Score	-	-	-	-	-	-
	Sgroi 2013	Breast Cancer Index Onkotype DX	- -	- -	- -	- -	-	-

-: Für den Bericht auswertbare Daten standen nicht zur Verfügung; ⭘: für den Bericht extrahierte Daten; [⭘]: aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtung nur ergänzend dargestellt; ROR: risk of recurrence

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die Ergebnisse der Studie Paik 2006 sind für die Nutzenbewertung aufgrund des zu hohen Nichtberücksichtigungsanteils nicht verwertbar, daher wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht bewertet.

In der Studie von Martin 2014 wird unter anderem aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von etwa 30 % das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch betrachtet. Für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine adäquaten Daten vor. Die Autoren berichten lediglich, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht statistisch signifikant war. Da das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene hoch betrachtet wird, wird es für diesen Endpunkt ebenfalls als hoch eingeschätzt.

In der Studie MINDACT wird das Verzerrungspotenzial abhängig von der untersuchten Population unterschiedlich eingeschätzt. Für die Population der Patientinnen mit dem diskrepanten Risikogruppenergebnis C-low/G-high liegt auf Studienebene sowie für die berichteten Endpunkte fernrezidivfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Population mit der Risikoklassifikation C-high/G-low liegt auf Studienebene und damit auch für alle berichteten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotential vor. Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzern führt zu einer potenziellen Verzerrung, deren Richtung abgeschätzt werden kann. Sie ist in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population nicht konservativ, im Gegensatz zur reinen Überlegenheitsfragestellung des Vergleichs in der C-low/G-high-Population.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen

Von den 3 RCTs liefern nur die Studien Martin 2014 und MINDACT für den vorliegenden Bericht auswertbare Ergebnisse. Diese werden im Folgenden nach Studien sortiert dargestellt, da diese unterschiedliche Fragestellungen untersuchen.

4.5.1 Ergebnisse zur Studie Martin 2014

Die Studie Martin untersucht den Nutzen des EndoPredict-Tests für die Wahl zwischen 2 Chemotherapieregimen.

Die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses (EP score < 5 vs. ≥ 5) mit der Variable Art des Chemotherapieregimes (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit und ohne Paclitaxel) war beim Endpunkt fernrezidivfreies Überleben nicht statistisch signifikant (p = 0,71).

Die Autoren berichten zum Endpunkt Gesamtüberleben ohne Angaben von Zahlen, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht signifikant war.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bzw. Schaden einer EndoPredict-basierten Entscheidung zur Auswahl einer adjuvanten Chemotherapie beim primären Mammakarzinom ableiten.

4.5.2 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zur Studie MINDACT

Die Studie MINDACT untersucht den Nutzen einer Biomarker-basierten Strategie gegenüber einer klinisch-pathologischen Diagnostik für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie und somit 2 Fragestellungen, siehe nachfolgende Tabelle 2.

Tabelle 2: Fragestellungen der Studie MINDACT

Nr.	Population	Vergleich	Fragestellung
1	C-high/G-low	CT vs. keine CT	Ergibt sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des (rezidivfreien, krankheitsfreien bzw. Gesamt-) Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie?
2	C-low/G-high	CT vs. keine CT	Profitieren die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung von der Gabe einer Chemotherapie?
C: klinisch-pathologische Risikobewertung; CT: Chemotherapie; G: genomische Risikobewertung; high: Indikation für eine Chemotherapie; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; vs.: versus			

Fragestellung 1

Die Fragestellung 1, ob sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des (rezidivfreien, krankheitsfreien bzw. Gesamt-) Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie ergibt, stellt eine Nichtunterlegenheitsfragestellung dar. Hierbei betrachten die Autoren die Subgruppe der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen mit einer hohen klinischen und einer niedrigen genomischen Risikoeinschätzung (C-high/G-low), die randomisiert einer Chemotherapie oder keiner Chemotherapie zugeordnet wurden. Der Behandlungseffekt (geschätzt als Hazard Ratio) ließ in dieser Subgruppe für keinen der betrachteten Endpunkte auf eine Nichtunterlegenheit des Verzichts auf eine Chemotherapie schließen. In der Studie wurde zwar keine Nichtunterlegenheitsgrenze festgelegt, da die unteren Konfidenzgrenzen der Schätzungen jedoch deutlich vom Nulleffekt abweichen, ist je nach Endpunkt bis zu einer Halbierung (und mehr) des Risikos (Hazard) durch die Gabe einer Chemotherapie nicht auszuschließen.

Die Autoren der Studie argumentieren selbst nicht über den relativen sondern über den absoluten Behandlungseffekt. Sie stellen rein deskriptiv fest, dass bezüglich Fernrezidive die

Risikodifferenz 1,5 Prozentpunkte beträgt, und bewerten diese Punktschätzung für das erhöhte Fernrezidiv-Auftreten ohne Chemotherapie als einen unbedeutenden Unterschied.

Bei der Prüfung einer Nichtunterlegenheit muss jedoch nicht die Punktschätzung sondern die untere Grenze des 95 %-KI betrachtet werden. Dies bedeutet, dass im Falle der Fernrezidive die Risikodifferenz auch bis zu 3,89 Prozentpunkte betragen könnte. Betrachtet man die für die Untersuchung festgelegten patientenrelevanten Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Gesamtmortalität, liegen die unteren Konfidenzgrenzen bei 6,09 und 2,62 Prozentpunkten.

Zusammenfassend erreichen die Werte von Hazard Ratio sowie Risikodifferenzen hinsichtlich Fernrezidive, krankheitsfreien Überlebens und Gesamtmortalität in der Studie MINDACT nach 5 Jahren eine Größe, die nicht erwarten lässt, dass nach 10 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zur Fragestellung der Vermeidung einer Chemotherapie gefunden wird.

Diese Bewertung berücksichtigt, dass durch eine Chemotherapie unerwünschte Ereignisse in einem anzunehmenden relevanten Umfang für die Patientinnen zu erwarten sind. Eine vollständige Abwägung von Nutzen und Schaden der Chemotherapie, also eine, die nicht allein auf Annahmen über den Schaden basiert, wäre einer solchen Bewertung prinzipiell vorzuzuziehen und im Fall der Studie MINDACT sogar möglich, indem die tatsächlich aufgetretenen Unterschiede in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse den Rezidivraten in beiden Gruppen gegenübergestellt werden. Zu den gemäß Studienprotokoll in der Studie erhobenen unerwünschten Ereignissen wurden jedoch keine Daten publiziert. Um eine Bewertung im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung vornehmen zu können, ist es daher unverzichtbar, dass mit der 10-Jahres-Auswertung auch die Daten zu unerwünschten Ereignissen publiziert werden.

Fragestellung 2

Bei den Patientinnen mit der Risikoklassifikation C-low/G-high zeigte sich im Vergleich Chemotherapie gegenüber keiner Chemotherapie bei keinem der untersuchten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied (Fragestellung 2 in Tabelle 2). Die Ergebnisse zu dieser Überlegenheitsfragestellung können somit zum Zeitpunkt der 5-Jahresauswertung nicht zeigen, dass diese über den Biomarker zusätzlich identifizierten Patientinnen davon profitieren, dass sie abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung eine Chemotherapie erhalten. Diese Bewertung wird von den Autoren der Studie geteilt. Hier ist anzumerken, dass bei dieser Fragestellung auf Basis der publizierten Ergebnisse der Studie MINDACT schon allein aufgrund des Fehlens von Angaben zu unerwünschten Ereignissen kein Nutzen abzuleiten wäre.

4.6 Laufende Studien

Die laufenden Studien, für die innerhalb des nächsten Jahres relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar sind, werden nachfolgend kurz beschrieben. Diese enthalten sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte Teile.

In der **TAILORx-Studie** [31] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten dieser endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden im Jahr 2014 publiziert, sind aber wegen der kurze Nachbeobachtungszeit für diesen Bericht ohne Relevanz [32].

In der **PlanB-Studie** [33] werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Die Patientinnen mit Hormonrezeptor positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten eine alleinige Hormontherapie. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden im Jahr 2016 publiziert [34], sind aber wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit für diesen Bericht ohne Relevanz.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Im vorliegenden Bericht konnten lediglich Ergebnisse von 2 der 8 eingeschlossenen Studien für den vorliegenden Bericht herangezogen werden. Die Ergebnisse der verbleibenden 6 Studien wurden aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Daten nicht für die Bewertung verwendet. Für die Beantwortung der Fragestellung war die Datenlage auf Basis der 8 eingeschlossenen Studien insgesamt nicht ausreichend.

Es wurden insgesamt 5 laufende Studien identifiziert, für die in den nächsten Jahren relevante Ergebnisse in Bezug auf die Frage der vorliegenden Nutzenbewertung erwartet werden können. Für 2 dieser Studien (TAILORx, PlanB) könnten innerhalb des kommenden Jahres die Fragestellung betreffende Ergebnisse publiziert werden. Diese Ergebnisse wären jedoch nur eingeschränkt für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbar, da lediglich Ergebnisse zu 5 Jahren Nachbeobachtung zu erwarten sind. Publiziert wurden bereits 5-Jahres-Zwischenergebnisse der laufenden RCT MINDACT, die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist auf Basis der publizierten Ergebnisse zur Studie MINDACT nicht zu erkennen, dass nach 10 Jahren Beobachtungszeit ein Nutzen für Patientinnen abgeleitet werden kann, bei denen aufgrund des MammaPrint-Tests eine Chemotherapie vermieden wird. Daten zu Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs weisen darauf hin, dass Patientinnen schon bei geringen Anteilen vermeidbarer Rezidive bereit sind, die Nebenwirkungen von Chemotherapien in Kauf zu nehmen. Betrachtet man Hazard Ratio und Risikodifferenz des in der Studie festgestellten Gruppenunterschiedes zu Rezidiven, ist es zweifelhaft, ob sich durch den Biomarker identifizierte Patientinnen gegen eine Chemotherapie entscheiden würden. Zudem wurden bisher keine Angaben zu den in der Studie erhobenen unerwünschten Ereignissen publiziert, die für eine Nutzen-Schadenabwägung, die nicht auf Annahmen beruht, unverzichtbar sind.

Davon abgesehen, stützen die Zwischenergebnisse auch in anderer Weise nicht den angenommenen Vorteil, der Einsatz von Biomarkern könne helfen, um Chemotherapien „einzusparen“. Patientinnen, die entgegen der klinischen Einschätzung ein hohes Risiko aufgrund des MammaPrint hatten, wiesen unter der Chemotherapie ebenfalls ein niedrigeres Rezidiv-Risiko auf. Der Unterschied war zwar statistisch nicht signifikant, aber es kann unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls nicht ausgeschlossen werden, dass auch diese Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren würden. Auch hier fehlen Angaben zu den unerwünschten Ereignissen, um eine Nutzen-Schadenabwägung vorzunehmen.

6 Fazit

Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom liegt derzeit kein Anhaltspunkt vor. Die Daten von 6 der 8 eingeschlossenen Studien konnten aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden. Verwertbar waren somit nur die Daten von 2 RCT.

Die RCT Martin 2014 (10 Jahre Beobachtungszeit) untersuchte die Interaktion zwischen Biomarker und Art des angewandten Chemotherapieregimes und konnte keinen Nutzen des EndoPredict-Tests für die Auswahl zwischen 2 Chemotherapien zeigen.

In der noch laufenden RCT MINDACT werden die Gabe bzw. das Unterlassen einer Chemotherapie bei Patientinnen untersucht, bei denen sich aus klinisch-pathologischer Bewertung und Biomarker unterschiedliche Empfehlungen ergaben (diskordante Ergebnisse). Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse deuten nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hin.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 18.06.2014 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.09.2014 wurde am 15.09.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.10.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 15.12.2014 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 22.07.2015) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 02.11.2015, wurde am 10.11.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08.12.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 18.01.2016 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentar“ (Abschnitte A4.3 und A4.4) des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht. Die Fertigstellung wurde Mitte April 2016 auf Bitte des G-BA hin unterbrochen, um ggf. publizierte Daten laufender Studien berücksichtigen zu können. Es wurden bis Ende August 2016 von Herstellern eingereichte Daten bekannter laufender Studien berücksichtigt.

Der vorliegende AB beinhaltet die entsprechenden Informationen sowie die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der Abschlussbericht wird 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation

und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde die Beschreibung der Risikoklassifikation aktualisiert.
- Auf der Basis der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung zeigte sich, dass vor dem Hintergrund der klinischen Fragestellung die Zielpopulation präziser definiert werden sollte. Daher wurde diese im gesamten Berichtsplan mit Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten beschrieben.
- Zur besseren Verständlichkeit wurde eine Ergänzung eingefügt, dass auch RCTs, die verschiedene Chemotherapieregime miteinander vergleichen, eingeschlossen werden.
- Die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben wurde ausführlicher beschrieben.
- Die Möglichkeit des Einschlusses von prospektiv-retrospektiven Studien (vergleiche Simon et al. [35]) wurde ergänzt.
- Ein Abschnitt zum Einbezug von Prognosestudien in die Nutzenbewertung wurde ergänzt.
- Der Abschnitt zum Einbezug von Konkordanzstudien in die Nutzenbewertung wurde konkretisiert.
- Gemäß der Stellungnahme eines Herstellers wurde die Beschreibung eines Tests in Kapitel A9 aktualisiert.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben. Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- Durch ein Nachscreening, bedingt durch eine Änderung am Einschlusskriterium der Nachbeobachtungsdauer, sowie eine aktualisierte Recherche wurden gegenüber dem Vorbericht 2 weitere Prognosestudien (Filipits 2011, Fitzal 2015) eingeschlossen, siehe Abschnitt A3.1.2.2.8, Daraus ergab sich keine Änderung des Fazits.
- Im Kapitel A3 wurden Textpassagen gelöscht, die redundante Informationen gegenüber dem Kapitel 4 enthielten.

- Ergebnisse zum EPclin wurden nicht mehr dargestellt. Der EPclin score unterscheidet sich vom Biomarker EndoPredict allein dadurch, dass er auch Prognosefaktoren einbezieht, die bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Laut festgelegter Methodik sollen solche Tests oder Testkombinationen nicht betrachtet werden.

A2 Details der Methoden

Im folgenden Abschnitt wird die Methodik, wie im Berichtsplan beschrieben, wiedergegeben. Im Abschnitt A2.2 werden über diese Methodik hinausgehende Spezifikationen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf erläutert.

A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgt anhand von randomisierten kontrollieren Studien (RCTs; vergleiche Abschnitt A2.1.1).

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie kann darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien, vergleiche Abschnitt A2.1.2) untersucht werden.

Sollten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, wird zudem geprüft, ob sich die Nutzenaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu werden Studien systematisch recherchiert und ausgewertet, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“; vergleiche Abschnitt A2.1.3).

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung

A2.1.1.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen. Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1].

A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Dies schließt nicht nur Strategien ein zur Entscheidung zwischen einem Chemotherapieregime und keiner Chemotherapie sondern auch Strategien zur Entscheidung zwischen 2 verschiedenen Chemotherapieregimen. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptorstatus, Ki-67, TNM-Status etc.) enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Testentwicklung als auch -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein. Die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der

„Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ sollen aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden.

Die Vergleichsintervention ist eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

Die beiden Entscheidungsstrategien können bei Studien mit Strategiedesign i. d. R. nur dann verglichen werden, wenn in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare Therapieoptionen zur Auswahl stehen – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis eines Biomarkers getroffen wurde. Nur so ist gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf unterschiedliche Therapieoptionen) zurückgeführt werden kann.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der hier relevanten Subgruppe mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob zum Beispiel die Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen oder von der regulären Nachsorge abweichen (zum Beispiel wegen einer höheren Frequenz oder unüblicher Diagnostik).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A2.1.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer Intervention, die in diesem

Fall eine Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf der Basis eines prädiktiven Biomarkers darstellt.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Geeignete Studiendesigns werden in Kapitel A7 beschrieben: Grundsätzlich sind Studien denkbar, die einem Interaktionsdesign folgen und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Chemotherapie oder keine (beziehungsweise eine andere Chemotherapie) – randomisiert werden. Bei jeder teilnehmenden Patientin werden in diesem Design die jeweiligen Biomarker erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker-Ausprägung und Therapie bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [10,36,37]. Möglich sind auch Studien im Strategiedesign [10,36,37], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also eine oder mehrere biomarkerbasierte Strategien oder eine von Biomarker-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Chemotherapie in der Regel in erster Linie innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [37]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.

A2.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden RCTs mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von einem Jahr.

A2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2a	Prüfintervention: biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: jegliche biomarkerunabhängige oder eine zweite biomarker-basierte Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer biomarker-basierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitte A2.1.1.4, A2.1.1.5 und Kapitel A7)
E6a	Vollpublikation verfügbar[a]

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [38] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung

Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), zum Beispiel Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [40] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.

Im Rahmen dieser Fragestellung wird untersucht, wie hoch in Prognosestudien das Risiko testnegativer Patientinnen ist, bei Verzicht auf eine Chemotherapie im Verlauf von 10 Jahren ein Rezidiv zu erleiden. Über den Schaden, der durch die Chemotherapie eingetreten wäre, können aus solchen Studien keine Aussagen abgeleitet werden. Daher werden für diesen Bericht Annahmen über den zu erwartenden Nutzen und Schaden einer Chemotherapie getroffen (bzw. aus der Literatur übernommen) und zur Bewertung des Nutzens eines

biomarkerbasierten Tests zugrunde gelegt. Eine weitere Annahme für die Nutzenbewertung auf Basis von Prognosestudien ist, dass es einen Grenzwert für das Rezidivrisiko gibt, unterhalb dessen die Nachteile einer Chemotherapie ihre Vorteile aller Voraussicht nach überwiegen und daher eine Chemotherapie nicht mehr als empfehlenswert angesehen werden kann.

In der Praxis wird als Entscheidungsgrundlage gegen eine Chemotherapie (mit oder ohne biomarkerbasierten Test) in der Regel das Rezidivrisiko innerhalb von 10 Jahren herangezogen [1]. Darüber hinaus liefern die meisten Biomarker ein Ergebnis, das sich auf das (10-Jahres-)Rezidivrisiko bezieht. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Fragestellung der Grenzwert für das 10-Jahres-Rezidivrisiko betrachtet.

Um aus einer Prognosestudie für einen Biomarker einen patientenrelevanten Nutzen bezogen auf die Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie ableiten zu können, müssen die beiden im folgenden genannten Kriterien erfüllt sein:

1) Vorhersage des Rezidivrisikos mit großer Wahrscheinlichkeit unter 5 %,
2) bei einem relevanten Anteil aller Patientinnen (mindestens 15 %) testnegativ.

Weil die Annahmen und Abwägungen von Nutzen und Schaden der Chemotherapie unsicher sind, kann im Rahmen der Nutzenbewertung aus Prognosestudien in der Regel maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Weitere Angaben zu den beiden oben genannten Kriterien befinden sich in Kapitel A10.

A2.1.2.1 Population

In den Bericht werden Prognosestudien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1). Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1]. Patientinnen dürfen darüber hinaus keine Chemotherapie erhalten.

A2.1.2.2 Index-Biomarker

Index-Biomarker ist jeglicher biomarkerbasierter Test, aus dem sich das 10-Jahres-Rezidivrisiko für die Zielpopulation ableiten und einer Therapieempfehlung gegen eine Chemotherapie zuordnen lässt. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden, wie auch in Abschnitt A2.1.1.2 beschrieben, jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Testentwicklung als auch -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein. Anhand des berichteten Testergebnisses lässt sich die Zielpopulation dichotom einer Therapieempfehlung für oder gegen adjuvante Chemotherapie

zuordnen. Im Unterschied zur Nutzenbewertung von RCTs (siehe Abschnitt A2.1.1.2) muss der Einsatz des Tests jedoch nicht mit dem primären Ziel erfolgt sein, eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu treffen.

A2.1.2.3 Zielgrößen

Als Zielgröße wird krankheitsfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe Erläuterung im Abschnitt A2.1.1.3) betrachtet. Dabei sind diese Zielgrößen sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant und werden daher vergleichend betrachtet.

A2.1.2.4 Studientypen

Es werden prospektiv geplante Kohortenstudien mit nachvollziehbarem Patientenfluss betrachtet, aus denen sich das Risiko für Rezidive ableiten lässt. Da auf eine Vergleichsgruppe verzichtet wird, ist es erforderlich, dass die Zielpopulation (vergleiche Abschnitt A2.1.2.1) bezüglich prognostischer Faktoren angemessen abgebildet ist. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung auch prospektiv geplante Prognosestudien geeignet, in denen Tumormaterial konserviert und später retrospektiv mit einem Biomarker untersucht wurde.

A2.1.2.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren. Um das Rezidivrisiko mit hoher Präzision schätzen zu können, wird die mediane Dauer der Nachbeobachtung auf mindestens 10 Jahre festgelegt.

A2.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass erst seit den 1990er-Jahren der HER2/neu-Rezeptorstatus erhoben wird und dies eine Voraussetzung für die Definition der Zielpopulation dieser Bewertung darstellt (vergleiche Abschnitt A2.1.2.1). Zudem ist für die einzuschließenden Prognosestudien eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren festgelegt (vergleiche Abschnitt A2.1.2.5). Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden, können daher noch nicht die für die Definition der Zielpopulation benötigten Informationen zum HER2/neu-Rezeptorstatus liefern und werden aus diesem Grund nicht berücksichtigt. Die Beschränkung des Publikationszeitraums erfolgt im Rahmen der Literaturrecherche.

A2.1.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, die keine Chemotherapie erhalten haben (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
E2b	Index-Biomarker: biomarkerbasierter Test zur Bestimmung des Rezidiv- und/oder Mortalitätsrisikos (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
E3b	Zielgröße: krankheitsfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe auch Abschnitt A2.1.2.3)
E4b	Studientyp: prospektiv geplante Kohortenstudien (siehe auch Abschnitte A2.1.2.4, A2.1.2.5)
E5b	Vollpublikation verfügbar[a]

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [38] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STROBE-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.

HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzenaussage

Studien, die die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen von 2 oder mehreren Biomarkern untersuchen (Konkordanzstudien), werden im Rahmen des vorliegenden Berichts nur dann systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn zuvor auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden konnten.

Eine kurze Erläuterung und schematische Darstellung von Konkordanzstudien findet sich in Kapitel A8. Bei Konkordanzstudien wird der Referenz-Biomarker und gleichzeitig ein oder mehrere weitere Index-Biomarker (für den / die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt) bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend die Übereinstimmung (Konkordanz) der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen untersucht (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4).

Ableitung des Nutzens von biomarkerbasierten Tests aus Konkordanzstudien

Identifiziert ein Index-Biomarker eine Teilpopulation, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker identifiziert (dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist; siehe auch Abschnitt A2.1.3.3), kann die Nutzenaussage bezüglich des Referenz-Biomarkers auf den Index-Biomarker übertragen werden. Dadurch wird der Index-Biomarker jedoch nicht

zum Referenz-Biomarker in weiteren Konkordanzstudien. Zur Festlegung des Kriteriums für eine ausreichende Vergleichbarkeit siehe Abschnitt A2.1.3.4.

Zu berücksichtigen ist, dass bei dieser Methode der Nutzenübertragung die Ergebnisunsicherheiten der Nutzen- und der Konkordanzstudien kumulieren. Aus diesem Grund ist es erforderlich, dass aus den RCTs mindestens ein Hinweis auf einen Nutzen und für die Konkordanzstudien ein niedriges Verzerrungspotenzial gegeben sind, um insgesamt für die Übertragung des Nutzens von einer ausreichend hohen Aussagesicherheit ausgehen zu können. Eine übertragene Nutzenaussage anhand von Konkordanzstudien entspricht in der Regel einem Anhaltspunkt.

Wie in Abschnitt A2.1.2 dargestellt, kann in bestimmten Fällen auch aus Prognosestudien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Biomarkers abgeleitet werden. Eine Nutzenableitung aus der Kombination aus Prognosestudien (Nutzen des Referenz-Biomarkers) und Konkordanzstudien ist in der Regel mit zu großer Unsicherheit behaftet, die vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen einer falschen Entscheidung in dieser Indikation nicht akzeptabel ist.

A2.1.3.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1).

A2.1.3.2 Index-Biomarker

Als Index-Biomarker gelten biomarkerbasierte Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt.

A2.1.3.3 Referenz-Biomarker

Als Referenz-Biomarker wird jegliche biomarkerbasierte Teststrategie berücksichtigt, für die auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen (mindestens Hinweis) getroffen werden konnten. Wurden für mehrere biomarkerbasierte Teststrategien positive Aussagen zum Nutzen getroffen, werden alle Konkordanzstudien berücksichtigt, die diese Tests mit anderen biomarkerbasierten Tests vergleichen.

A2.1.3.4 Zielgrößen

Aufgrund der Relevanz der Konsequenzen sowohl für korrekt als auch für falsch diagnostizierte Patientinnen (Möglichkeit der Reduktion des Rezidivrisikos beziehungsweise Ersparnis einer unnötigen Chemotherapie versus Vorenthaltung einer potenziell wirksamen Chemotherapie beziehungsweise Durchführung einer unnötigen Chemotherapie) sollten sowohl die positive als auch die negative Übereinstimmung überprüft werden.

Es muss sowohl eine positive (Anteil der Index-Biomarker-positiven Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-positiven Ergebnissen) als auch eine negative Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker-negativen Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-negativen Ergebnissen) von 90 % vorliegen, damit im Rahmen dieses Berichts von einer ausreichenden Übereinstimmung ausgegangen werden kann. Die 90 %-Grenze ist angelehnt an die geforderte Konkordanz der HER2/neu-Testung zu einem validierten FISH-Assay in derselben Indikation [42]. Da es sich um eine Schätzung handelt, die mit Unsicherheit behaftet ist, sollte die untere Grenze des 95 %-KI sowohl für die geschätzte positive als auch negative Übereinstimmung höher als 90 % sein. Die positiven und negativen Übereinstimmungen müssen deshalb aus patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten ableitbar sein.

Ergänzend kann die zufallskorrigierte Übereinstimmung auch mittels Cohens Kappa beschrieben werden, diese wird jedoch nicht für die Entscheidung herangezogen, ob eine Nutzenaussage übertragen werden kann.

A2.1.3.5 Studientypen

Eingeschlossen werden Querschnitt- und Kohortenstudien, die sich auf eine Testanwendung beziehen, in der der Status des Referenz-Biomarkers unbekannt ist (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [43]) oder zumindest nicht die Auswahl des Patientinnenkollektivs beeinflusst. Sogenannte diagnostische Fall-Kontroll-Studien (Phase 2) werden daher ausgeschlossen.

A2.1.3.6 Sonstige Studiencharakteristika

Konkordanzstudien müssen bezüglich ihrer Populationen und der eingesetzten Biomarker den RCTs hinreichend ähnlich sein, in denen der patientenrelevante Nutzen der Referenz-Biomarker gezeigt werden konnte. Die Vergleichbarkeit der Populationen wird anhand klinischer Prognosefaktoren (Alter, TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus etc.) beurteilt. Die technische Äquivalenz des Referenz-Biomarkers in RCTs einerseits und in Konkordanzstudien andererseits wird anhand technischer Kriterien der Testdurchführung bewertet (Art der Probengewinnung und -aufbereitung, diagnostisches Verfahren, Auswertungsalgorithmus inklusive Grenzwert[en] etc.). Sind eine hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen oder eine technische Äquivalenz der Referenz-Biomarker nicht gegeben, ist die Nutzenaussage aus den RCTs nicht auf Index-Biomarker übertragbar.

A2.1.3.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien

Einschlusskriterien	
E1c	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
E2c	Index-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
E3c	Referenz-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen getroffen werden konnten (siehe auch Abschnitt A2.1.3.3)
E4c	Zielgrößen: Prozentuale Übereinstimmung der positiven und negativen Testergebnisse (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4)
E5c	Studientyp: Konkordanzstudien (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [43]; siehe auch Abschnitt A2.1.3.5)
E6c	Hinreichende Vergleichbarkeit der Population mit der Population der RCT aus E3c hinsichtlich prognostischer Faktoren wie Alter, Rezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu) und TNM-Klassifikation (siehe auch Abschnitt A2.1.3.6)
E7c	Hinreichende technische Äquivalenz des Testverfahrens in E3b und des Testverfahrens im RCT aus E3c (siehe auch Abschnitt A2.1.3.6)
E8c	Vollpublikation verfügbar[a]

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [44] oder des STROBE-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ER: Östrogenrezeptor; PR: Progesteronrezeptor; RCT randomisierte kontrollierte Studie; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNM: TNM Classification of Malignant Tumours

A2.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1a/b/c (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1a/b bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2a/b erfüllen (Prüfintervention/Index-Biomarker) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der RCT).

A2.1.5 Informationsbeschaffung

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden zunächst RCTs und Prognosestudien systematisch recherchiert und ausgewertet. Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden, werden zudem Konkordanzstudien zu diesem Biomarker systematisch recherchiert und ausgewertet (siehe Abschnitt A2.1.3).

A2.1.5.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

A2.1.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.5.3 „Selektion relevanter Studien“).

A2.1.5.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A2.1.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A2.1.5.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von folgenden Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: http://www.ema.europa.eu,
- Food and Drug Administration. Website. URL: http://www.fda.gov.

A2.1.5.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A2.1.5.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Biomarker ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [45].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Biomarker zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Folgende Hersteller werden angefragt:

- Agendia, Inc.,
- American Diagnostica GmbH (jetzt Sekisui Diagnostics),
- bioTheranostics, Inc.,
- Clarient Diagnostic Services, Inc.,
- Genomic Health, Inc.,
- Janssen Diagnostics, LLC,
- NanoString Technologies, Inc.,
- QIAGEN Marseille SA,
- Randox Laboratories Limited,
- Sividon Diagnostics GmbH.

Sofern im Verlauf der Projektbearbeitung weitere Biomarker identifiziert werden, werden auch die Hersteller dieser Tests angefragt.

A2.1.5.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an die Autoren der Publikationen gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Biomarker, zu einer Studie identifizierbar sind.

A2.1.5.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A2.1.5.3 Selektion relevanter Studien

A2.1.5.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3, Tabelle 4, Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A2.1.5.3.2 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- vom G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A2.1.6 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung und gegebenenfalls für die Übertragung der Nutzenaussage relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

A2.1.6.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: intention to treat)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit von Prognosestudien erfolgt anhand eines Instruments von Wolff et al. [46], das in Anlehnung an die Arbeiten von Hayden et al. [47] und Altman et al. [48] entwickelt wurde. Das Verzerrungspotenzial der Prognosestudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A2.1.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien

Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit werden analog zur Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte mithilfe des QUADAS-2-Instruments bewertet [49]. Das Verzerrungspotenzial von Konkordanzstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

A2.1.7 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A2.1.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten bzw. zur Konkordanz werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt bzw. zur Konkordanz nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [50].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [51].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Das Vorgehen zu Nichtberücksichtigungsanteilen bei Prognose- und Konkordanzstudien erfolgt analog zu RCTs. Da in Prognose- und in Konkordanzstudien Referenz-Biomarker positive und negative Patientinnen getrennt voneinander ausgewertet werden, werden die Nichtberücksichtigungsanteile auch innerhalb dieser Gruppen betrachtet.

A2.1.7.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [52]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [53].

Die Effektschätzer und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [54]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0{,}2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive KI dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.7.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.7.4).

Die Meta-Analysen von Prognosestudien zur Schätzung des gepoolten Rezidivrisikos bzw. von Konkordanzstudien zur Schätzung der gepoolten positiven und negativen Übereinstimmung werden entsprechend dem Vorgehen bei Meta-Analysen von RCTs erstellt.

A2.1.7.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Auswertungszeitpunkten oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A2.1.7.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.7.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Patientencharakteristika (zum Beispiel Alter, Ethnizität)
- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (zum Beispiel Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Grading, HER2/neu-Status, Hormonsensitivität)
- Begleiterkrankungen

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Nutzenbeleg auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden.

A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Spezifizierungen und Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen vorgenommen.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Zusätzlich zu der unter A2.1.1.5 genannten Nachbeobachtungsdauer für RCTs wurde für die Endpunkte Gesamtmortalität und krankheitsfreies Überleben eine Nachbeobachtungsdauer von mindestens 10 Jahren definiert, um aus dem Ergebnis einen Nutzen ableiten zu können. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse des Vorberichts, dass derzeit weder entsprechend belastbare Evidenz aus abgeschlossenenen Studien vorliegt noch aus derzeit laufenden Studien zeitnah zur Verfügung stehen wird, wurden ergänzend 5-Jahres-Zwischenauswertungen laufender RCTs dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den relevanten 10-Jahres-Zeitraum vorzunehmen.

Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- Das in Abschnitt A.2.1.2.5 definierte Einschlusskriterium einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren für Prognosestudien wurde dahin gehend geändert, dass alle Prognosestudien in den Bericht eingeschlossen wurden, in denen Auswertungen über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren vorlagen, auch wenn nur ein Teil der Patientinnen (ggf. < 50 %) so lange unter Beobachtung stand.
- Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien wurden nicht nur dem CONSORT-Statement entsprechend beim Hersteller angefordert (siehe Abschnitt A2.1.5.2.5), sondern gegebenenfalls auch dem STARD-Statement oder STROBE-Statement entsprechend, wenn es sich um Prognose- oder Konkordanzstudien handelte.
- Zusätzlich zur geplanten Informationsbeschaffung wurden bis Ende August 2016 von Herstellern eingereichte Daten zu bekannten laufenden Studien berücksichtigt.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A3.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs

A3.1.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung auf Basis von RCTs konnten 2 Studien (2 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A11.1.1. Die letzte Suche fand am 05.11.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.1.3.

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – RCT

A3.1.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

A3.1.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 13 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in A6.1.2. Deren Sichtung ergab keine relevante Publikation bzw. Studie, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden.

A3.1.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 200 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 2 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Diese 2 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.1.4.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

A3.1.1.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A2.1.5.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Für die in Tabelle 6 dargestellten laufenden Studien konnte – abgesehen von den Studien MINDACT und TAILORx, zu denen bereits Publikationen vorliegen – auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte laufende Studien

Studienregister ID	Studie	Untersuchter Test	Studienregister	Status	Ergebnis-bericht in Studienregister vorhanden
NCT00433589, EUCTR2005-002625-31	MINDACT	70-gene-signature	ClinicalTrials.gov [55], EU Clinical Trials Register [56]	laufend	nein
NCT00310180, NCT02050750, 2007-003810-32	TAILORx	Oncotype DX	ClinicalTrials.gov [31,57], EU Clinical Trials Register [58]	laufend	nein
NCT01272037, 2012-000174-37	RxPONDER	Oncotype DX	ClinicalTrials.gov [59], EU Clinical Trials Register [60]	laufend	nein
2011-001462-17	ADAPT	Oncotype DX	EU Clinical Trials Register [61]	laufend	nein
2012-000576-42	ICORG12-01 SWOG S1007	Oncotype DX	EU Clinical Trials Register [62]	laufend	nein
UMIN000002834	Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer[a]	MammaPrint	Japan Primary Registries Network [63]	laufend	nein
NCT01222052	NNBC3-Europe	uPA/PAI-1	ClinicalTrials.gov [64]	laufend	nein
NCT00887536	B-46-I/07132	Kein spezifischer biomarkerba-sierter Test	ClinicalTrials.gov [65]	laufend	nein
a: Prognosestudie EU CTR: European Union Clinical Trials Register					

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A11.1.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 06.11.2015 statt.

A3.1.1.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA sowie der Website der FDA wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

A3.1.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.5.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Agendia, American Diagnostica GmbH, Genomic Health, NanoString Technologies und Sividon Diagnostics die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

bioTheranostics, Clarient Diagnostic Services, Janssen Diagnostics, QIAGEN Marseille und Randox Laboratories unterschrieben diese nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden.

Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Genomic Health

Studie (ausgewertete RCT)	**Verfügbare Dokumente**
Paik 2006 [16] (NASBP B20)	▪ Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom [66] ▪ Flowcharts zum Patientenfluss [66]
Albain 2010[a] [67] (SWOG 8814)	▪ Der Hersteller gibt an, dass eine Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom nicht durchführbar ist, da nur noch 209 der 367 Patientinnen in dieser Subgruppe enthalten wären, auf die nur 62 der 143 Ereignisse des primären Endpunkts krankheitsfreies Überleben und 40 von 102 Ereignissen des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben entfallen. Dadurch wird die statistische Power auf unter 30 % reduziert [66].
a: Die Studie konnte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da die notwendige Analyse – beschränkt auf die relevante Teilpopulation der Studie – nicht vorgelegt wurde. HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2	

A3.1.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 2 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 8. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 8: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Martin 2014	▪ An welcher Kohorte wurde der EndoPredict-Test entwickelt und validiert?	ja	▪ Verweis auf ergänzendes Material in Referenz 6 der Publikation
	▪ Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Gesamtrezidivrate	ja	▪ Verweis auf Abbildung S3 in ergänzendem Material zur Publikation für die Gesamtmortalität, unpublizierte Daten zu Gesamtrezidiven und zur Gesamtmortalität können nicht zur Verfügung gestellt werden
	▪ Detaillierte Informationen zu den Gründen, warum nur 800 der 1156 Tumorproben, für die ein Informed Consent vorlag, in der Analyse des EndoPredict berücksichtigt wurden	ja	▪ Die Studie ist sehr alt, der einzige registrierte Grund ist, dass die Tumorproben nicht im Zentrallabor verfügbar waren, nicht aber die spezifischen Gründe dafür
ICE II GBG-52[a]	▪ Ist eine Interaktionsanalyse zu uPA/PAI-1 möglich?	ja	▪ In der ICE-2 Studie liegen leider nicht von allen Patientinnen Daten zu uPA/PAI-1 vor. Basierend auf den Proteasen wurden nur 9 % (n = 35) der Patientinnen in die Studie aufgenommen. Die geringe Fallzahl lässt daher leider keine weiteren Analysen zu uPA/PAI 1 zu, da wir kein Frischgewebe, sondern nur formalinfixiertes Paraffineingebettetes Gewebe im Rahmen der Studie untersucht haben.
a: Die Studie konnte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden.			

A3.1.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden 2 bzw. 22 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Hierdurch wurden keine zusätzlichen relevanten Daten oder Studien identifiziert.

A3.1.1.2.8 Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Nach Abschluss der Informationsbeschaffung (letzte Suche 09.11.2015) wurden von Herstellern nachgereichte Dokumente zu Studien in die Bewertung eingeschlossen, falls diese zuvor als laufende Studien bekannt waren. Diese sind in nachfolgender Tabelle 9 dokumentiert.

Tabelle 9: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Studie	Verfügbare Dokumente
MINDACT	Publikation inklusive Studienprotokoll [20][a]
a: identifiziert durch Hinweis der Firma Agendia, Studie zuvor identifiziert in öffentlich zugänglichem Studienregister	

A3.1.1.2.9 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

Abbildung 2: Übersicht über die relevanten RCTs aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien (3 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung von RCTs

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Herstellerunterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Paik 2006	ja [16]	ja [66]	nein
Martin 2014	ja [18]	nein	nein
MINDACT	ja [20][a]	nein[a]	nein
a: Die Publikation Cardoso 2016 [20] wurde durch den Hersteller zur Verfügung gestellt.			

A3.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Prognosestudien

A3.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss von Prognosestudien. Für die Nutzenbewertung konnten 4 Studien (5 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A11.2.1. Die Suche fand am 09.11.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.3.

Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – Prognosestudien

A3.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

A3.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 15 relevante systematische Übersichten sowie eine weitere durch Sichtung der Unterlagen des G-BA identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2.2. Deren Sichtung ergab keine relevante Publikation bzw. keine Studie, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurde.

A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 200 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 15 im Volltext zu sichtende Dokumente.

13 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.4.

Bei einem weiteren Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden war (siehe Abschnitt A3.1.2.2.1) sowie ein Dokument, das bereits über die Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden identifiziert wurde (siehe Abschnitt A3.1.2.2.4).

A3.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Das Ergebnis der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern findet sich in Abschnitt A3.1.1.2.3.

A3.1.2.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay – in anderen Zusammenhängen auch PAM50 Test genannt – für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zur Premarket Notification No.: k130010 [68]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten. Jedoch fanden sich in diesem Dokument Daten zu einer bereits identifizierten Prognosestudie.

A3.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A2.1.5.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Agendia, American Diagnostica GmbH, Genomic Health, NanoString Technologies und Sividon Diagnostics die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. bioTheranostics, Clarient Diagnostic Services, Janssen Diagnostics, QIAGEN Marseille und Randox Laboratories unterschrieben diese nicht.

Die nachfolgende Tabelle 11 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurde eine Studie für die Nutzenbewertung auf Basis von Prognosestudien als relevant eingestuft.

Tabelle 11: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens NanoString Technologies

Studie	Verfügbare Dokumente
Gnant 2014	Studienbericht [69] Studienbericht [70]

Darüber hinaus enthielten die Angaben von Herstellerfirmen Hinweise auf potenziell relevante laufende Prognosestudien (vergleiche Abschnitt A3.1.3).

A3.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da sicher nicht zu erwarten war, dass solche Informationen einen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.2.2.7 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht wurden 2 bzw. 22 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Hierdurch wurden keine zusätzlichen relevanten Daten oder Studien identifiziert.

A3.1.2.2.8 Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Nach Abschluss der Informationsbeschaffung (letzte Suche 09.11.2015) wurden noch von Herstellern nachgereichte Dokumente zu Studien in die Bewertung eingeschlossen, falls diese zuvor als laufende Studien bekannt waren. Diese sind in nachfolgender Tabelle 12 dokumentiert.

Tabelle 12: Übermittlung von Herstellerunterlagen nach Abschluss der Informationsbeschaffung

Studie	Verfügbare Dokumente
Buus 2016	Publikation [21][a]
a: identifiziert durch Hinweis der Firma Sividon Diagnostics, Studie im Juni 2015 vom Hersteller angekündigt	

Des Weiteren wurden Unterlagen des Herstellers Genomic Health zur Studie PlanB übermittelt [34,71], die aber für die vorliegende Bewertung nicht relevant waren und daher nicht berücksichtigt wurden.

A3.1.2.2.9 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 4 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

Abbildung 4: Übersicht über die relevanten Prognosestudien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 5 relevante Studien (6 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 13).

Tabelle 13: Studienpool der Nutzenbewertung – Prognosestudien

Studie	**Retrospektiv ausgewertete RCT**	**Verfügbare Dokumente**			
		Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnis-bericht aus Studien-registern**	**Unterlagen aus Zulassungs-behörden**
Buus 2016	ATAC-Studie [22]	Ja [21][a]	nein[a]	nein	nein
Fitzal 2015	ABCSG-8 [26,27]	ja [28]	nein	nein	nein
Filipits 2011	ABCSG-8 [26,27] und ABCSG-6 [25]	ja [24]	nein	nein	nein
Gnant 2014	ABCSG-8 [26,27]	ja [29,30]	ja [69][b], [70]	nein	ja [68]
Sgroi 2013	ATAC-Studie [22]	ja [23]	nein	nein	nein

a: Die Publikation zur Studie Buus 2016 wurde durch den Hersteller zur Verfügung gestellt.
b: Hierbei handelt es sich um einen relevanten, ergänzenden Studienbericht.

A3.1.3 Laufende Studien

Die laufenden Studien, die in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie durch Angaben von Herstellern identifiziert wurden und für die mit hoher Wahrscheinlichkeit relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar sind, werden nachfolgend beschrieben. Diese enthalten sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte Teile.

In der MINDACT-Studie [55] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen. Es wurden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Gabe oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert. Im August 2016 wurden Zwischenergebnisse (5-Jahres-Daten) zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht, die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse aus RCTs für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

In der TAILORx-Studie [31] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Nach Angaben des Herstellers kann 2017 mit der Publikation der Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der Studie gerechnet werden. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten der endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden im Jahr 2014 publiziert [32].

In der RxPONDER-Studie [59] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen. Die Studie begann im Januar 2011 und dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

In der ADAPT-Studie [61,72,73] ist geplant, etwa 5000 Patientinnen einzuschließen. In einer Substudie mit Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom erhalten diejenigen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden zwischen 2 Chemotherapieregimen randomisiert (Anreicherungsdesign). Die

Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten weiterhin eine endokrine Therapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score von 12 bis 25 werden in Abhängigkeit des Ansprechens auf die endokrine Induktionstherapie (gemessen anhand des KI-67) weiterhin endokrin behandelt (gutes Ansprechen) oder zwischen den beiden Chemotherapieregimen randomisiert (schlechtes Ansprechen). Die Studie begann im April 2012. Erste Ergebnisse (5-Jahresdaten) sind daher nicht vor 2018 zu erwarten.

In der PlanB-Studie [33], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten keine Empfehlung für eine Chemotherapie und werden endokrin behandelt und nachbeobachtet. Erste 3-Jahres-Ergebnisse dieser Studie wurden vor kurzem publiziert [34].

In der OPTIMA-Studie [74], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden. Die Studie begann im August 2012. Ergebnisse werden laut Schätzung der Firma NanoString Technologies für 2021 erwartet.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen der eingeschlossenen RCTs

In der folgenden Tabelle 14 wird zunächst das Design der eingeschlossenen Studien charakterisiert. Anschließend folgen eine Darstellung der in den Studien untersuchten Populationen (Tabelle 15) sowie der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 16).

Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs

Studie Biomarker Therapieentscheidung	**Studien-design**	**Anzahl eingeschlossener Patientinnen/ in der RCT verfügbarer/ ausgewerteter Tumorproben**	**Land** **Rekrutierungszeitraum**	**Nachbeobachtung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte**
Paik 2006 Oncotype DX Chemotherapie oder keine Chemotherapie	Prospektiv-retrospektiv, randomisiert	2363/670/472	USA, Kanada 1988–1993	bis zu 12 Jahre[a]	**primär:** Fernrezidivfreies Überleben[b] **sekundär:** k. A.
Martin 2014 EndoPredict Chemotherapie 1 oder Chemotherapie 2	Prospektiv-retrospektiv, randomisiert	1246/800/555	Spanien 1999–2002	8,7 Jahre[c]	**primär:** Fernrezidivfreies Überleben[d] **sekundär:** Gesamtüberleben
MINDACT MammaPrint Chemotherapie oder keine Chemotherapie	Prospektiv randomisiert	Gesamtpopulation 6693[e] Patientinnen C-low/G-low: 2634[f] C-high/G-high: 1873[f] C-low/G-high: 690[f] C-high/G-low: 1497[f]	Belgien, Deutschland, England, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Slowenien 2007–2011	geplant: 10 Jahre Zwischenauswertung nach 5 Jahren	**primär:** Fernrezidivfreies Überleben[d] (prognostisch) **sekundär:** Fernrezidivfreies Überleben[d] (randomisiert) Gesamtüberleben DFS

a: Eine explizite Angabe zur Nachbeobachtungszeit findet sich in der Publikation nicht. Es wird aber eine Kaplan-Meier-Auswertung über 12 Jahre dargestellt.
b: Kontralaterale Erkrankung, andere zweite primäre Tumore und Todesfälle vor Fernmetastasen wurden zensiert. Ipsilaterale Rezidive, lokale Brustwandrezidive und regionale Rezidive wurden nicht als Ereignisse berücksichtigt und auch nicht zensiert.
c: mediane Nachbeobachtungsdauer der GEICAM-9906-Studie
d: Fernrezidivfreies Überleben, definiert als Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis. Todesfälle durch andere Ursachen wurden zensiert. Regionale Rezidive und kontralaterale Mammakarzinome wurden nicht als Fernrezidive gewertet.
e: Es handelt sich um eine prospektive Studie, bei der nur Patientinnen mit auswertbaren Tumorproben eingeschlossen wurden. Daher entspricht die Zahl der Patientinnen der der Tumorproben.
f: Dargestellt ist die Zahl der initial den Risikogruppen zugeordneten Patientinnen, also die Größe der ITT-Population. Laut den Autoren wurden dabei 275 Patientinnen falschen Risikogruppen zugeordnet. Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulationen (Tabelle 15) lagen nur zur Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation vor.
DFS: krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs

Studie Gruppe	**N**	**Alter** **in Jahren;** **n (%)**	**Menopausenstatus** **Prä- / postmenopausal** **n (%)**	**Anzahl befallener Lymphknoten;** **n (%)**	**Tumorstadium bzw. -größe in cm;** **n (%)**	**HER2/neu-Status;** **n (%)**	**Tumorgrad[c];** **n (%)**	**Östrogenrezeptorstatus;** **n (%)**	**Progesteronrezeptorstatus;** **n (%)**
Paik 2006[a] **NSABP B20** Biomarker Zielpopulation (Gesamt)	472	< 40; 40 (9) 40–49; 164 (35) 50–59; 121 (26) ≥ 60; 147 (31)	k. A.	0; 472 (100)	≤ 1; 66 (14) 1,1–2,0; 214 (45) 2,1–4,0; 170 (36) > 4; 19 (4) unbekannt; 3 (1)	negativ; 472 (100)[b]	G1; 17 (4) G2; 298 (66) G3; 136 (30)	positiv; 472 (100)[d, e] negativ; 0 (0)[e]	positiv[f]; 405 (86)[d, g] negativ[f]; 67 (14)[g]
Tamoxifen	167	< 40; 16 (10) 40–49; 57 (34) 50–59; 42 (25) ≥ 60; 52 (31)	k. A.	0; 167 (100)	≤ 1; 20 (12) 1,1–2,0; 79 (47) 2,1–4,0; 58 (35) > 4; 8 (5) unbekannt; 2 (1)	negativ; 167 (100)[b]	G1; 4 (3) G2; 107 (67) G3; 49 (31)	positiv; 167 (100)[d, h] negativ; 0 (0)[h]	positiv[f]; 150 (90)[d, i] negativ[f]; 17 (10)[i]
Chemotherapie + Tamoxifen	305	< 40; 24 (8) 40–49; 107 (35) 50–59; 79 (26) ≥ 60; 95 (31)	k. A.	0; 305 (100)	≤ 1; 46 (15) 1,1–2,0; 135 (44) 2,1–4,0; 112 (37) > 4; 11 (4) unbekannt; 1 (0)	negativ; 305 (100)[b]	G1; 13 (5) G2; 191 (66) G3; 87 (30)	positiv; 305 (100)[d, j] negativ; 0 (0)[j]	positiv[f]; 255 (84)[d, k] negativ[f]; 50 (16)[k]

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie Gruppe	**N**	**Alter in Jahren; n (%)**	**Menopausenstatus Prä- / postmenopausal n (%)**	**Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)**	**Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)**	**HER2/neu-Status; n (%)**	**Tumorgrad[c]; n (%)**	**Östrogenrezeptorstatus; n (%)**	**Progesteronrezeptorstatus; n (%)**
NSABP B20 RCT Population (Gesamt)[l]	1648	< 40; 180 (11) 40–49; 572 (35) 50–59; 478 (29) ≥ 60; 418 (25)	k. A.	0; 1648 (100)	≤ 1; 341 (21) 1,1–2,0; 801 (50) 2,1–4,0; 423 (26) > 4; 55 (3)	k. A.	G1; 249 (18) G2; 768 (56) G3; 357 (26)	positiv; 1648 (100)[d, m] negativ; 0 (0)[m]	positiv[f]; 1343 (81)[d, n] negativ[f]; 305 (19)[n]
Tamoxifen	543	< 40; 59 (11) 40–49; 187 (34) 50–59; 160 (30) ≥ 60; 137 (25)	k. A.	0; 543 (100)	≤ 1; 125 (23) 1,1–2,0; 257 (48) 2,1–4,0; 137 (26) > 4; 16 (3)	k. A.	G1; 82 (18) G2; 250 (55) G3; 125 (27)	positiv; 543 (100)[d, o] negativ; 0 (0)[o]	positiv[f]; 532 (80)[d, p] negativ[f]; 111 (20)[p]
Chemotherapie + Tamoxifen	1105	< 40; 121 (11) 40–49; 385 (35) 50–59; 318 (29) ≥ 60; 281 (25)	k. A.	0; 1105 (100)	≤ 1; 216 (20) 1,1–2,0; 544 (50) 2,1–4,0; 286 (26) > 4; 39 (4)	k. A.	G1; 167 (18) G2; 518 (57) G3; 232 (25)	positiv; 1105 (100)[d, q] negativ; 0 (0)[q]	positiv[f]; 911 (82)[d, r] negativ[f]; 194 (18)[r]
Martin 2014 **GEICAM 9906** Biomarker Zielpopulation (Gesamt)	555	< 50; 250 (45) ≥ 50; 305 (55)	300 (54) / 255 (46)	0; 357 (64) 1-3; 151 (27) 4-10: 47 (9)	T1; 252 (45) T2; 276 (50) T3; 27 (5)	negativ; 555 (100)	G1; 91 (16) G2; 260 (47) G3; 157 (28) GX; 47 (9)	positiv[s]; 499 (90)[d, t] negativ[s]; 53 (10)[t] unbekannt; 3 (1)	positiv[s]; 447 (81)[d, u] negativ[s]; 104 (19)[u] unbekannt; 4 (1)
FEC	280	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FEC-P	275	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie Gruppe	**N**	**Alter** **in Jahren;** **n (%)**	**Menopausenstatus** **Prä- / postmenopausal** **n (%)**	**Anzahl befallener Lymphknoten;** **n (%)**	**Tumorstadium bzw. -größe in cm;** **n (%)**	**HER2/neu-Status;** **n (%)**	**Tumorgrad[c];** **n (%)**	**Östrogenrezeptorstatus;** **n (%)**	**Progesteronrezeptorstatus;** **n (%)**
GEICAM 9906 RCT Population (Gesamt)	1246	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FEC	632	50 (Median) [24; 76] (Min; Max)	343 (54) / 289 (46)	1–3; 392 (62) ≥ 4; 240 (38)	≤ 2 (T1); 255 (40) 2–5 (T2); 342 (54) > 5 (T3); 35 (6)	positiv; 95 (20) negativ; 380 (80)	G1; 85 (13) G2; 271 (43) G3; 223 (35) GX; 53 (8)	k. A.[v]	k. A.[v]
FEC-P	614	50 (Median) [23; 76] (Min; Max)	335 (55) / 279 (45)	1–3; 386 (63) ≥ 4; 228 (37)	≤ 2 (T1); 277 (45) 2–5 (T2): 302 (49) > 5 (T3): 35 (6)	positiv; 93 (21) negativ; 358 (79)	G1; 93 (15) G2; 257 (42) G3; 208 (34) GX; 56 (9)	k. A.[w]	k. A.[w]
MINDACT Cardoso 2016 C-low/G-high-Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation[x]	592	< 35; 13 (2) 35–50; 165(28) 50–70; 403 (68) ≥ 70; 11 (2)	k. A.	0; 577 (98) 1–3; 15 (3)[d] ≥ 4; 0 (0)	≤ 1: 198 (33) 1–2; 383 (65) 2–5; 11 (2) > 5; 0 (0)	positiv; 73 (12) negativ; 518 (88)[y]	G1; 92 (16) G2; 414 (70) G3; 83 (14)	ER+ und / oder PgR+; 535 (90)[y] ER- und PgR-; 57 (10)	
C-high/G-low-Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation[x]	1550	< 35; 20 (1) 35–50; 514 (33) 50–70; 1000 (65) ≥ 70; 16 (1)	k. A.	0; 812 (52) 1–3; 731 (47)[d] ≥ 4; 6 (0,4)	≤ 1; 38 (3) 1–2; 610 (39) 2–5; 843 (54) >5; 58 (4)	positiv; 124 (8) negativ; 1423 (92)	G1; 98 (6) G2; 995 (64) G3; 443 (29)	ER+ und / oder PgR+; 1520 (98) ER- und PgR-; 29 (2)	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

a: Die Angaben beziehen sich auf eine Subgruppenanalyse, die vom Hersteller auf Anfrage zur Verfügung gestellt wurde.
b: HER2/neu negativ gemäß NSABP Site Grade.
c: 21 fehlende Tumorproben bei Paik 2006.
d: Eigene Berechnung
e: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 36 %, 50-99: 26 %, 100-199: 19 %, ≥ 200: 18 %
f: Progesteron-Konzentration in fmol/mg > 9 als positiv gewertet
g: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 14 %, 10-49: 17 %, 50-99: 15 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 36 %
h: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 37 %, 50-99: 28 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 17 %
i: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 10 %, 10-49: 14 %, 50-99: 13 %, 100-199: 20 %, ≥ 200: 43 %
j: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 36 %, 50-99: 25 %, 100-199: 20 %, ≥ 200: 19 %
k: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 16 %, 10-49: 18 %, 50-99: 16 %, 100-199: 16 %, ≥ 200: 33 %
l: Patientinnen aus NSABP B20, die nicht in die Studie von Paik 2006 eingeschlossen wurden.
m: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 46 %, 50-99: 21 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 15 %
n: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 18 %, 10-49: 19 %, 50-99: 15 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 31 %
o: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 46 %, 50-99: 21 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 16 %
p: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 20 %, 10-49: 16 %, 50-99: 14 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 33 %
q: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 47 %, 50-99: 21 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 15 %
r: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 18 %, 10-49: 21 %, 50-99: 16 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 29 %
s: Laut Allred Score mit 0 als Östrogenrezeptorstatus/Progesteronrezeptorstatus negativ, > 0 als positiv gewertet wurde.
t: Östrogenrezeptorstatus gemäß Allred Score: 0: 10 %, 3: 1 %, 4: 3 %, 5: 5 %, 6: 12 %, 7: 23 %, 8: 46 %
u: Progesteronrezeptorstatus gemäß Allred Score: 0: 19 %, 3: 2 %, 4: 3 %, 5: 8 %, 6: 9 %, 7: 12 %, 8: 48 %
v: In der Studie wurde nur der Hormonrezeptorstatus angegeben. Laut Prüfarzt-Bericht war dieser bei 4 Patientinnen unbekannt / Positiv: 500 (79 %) / Negativ: 130 (21 %).
w: In der Studie wurde nur der Hormonrezeptorstatus angegeben. Laut Prüfarzt-Bericht war dieser bei 4 Patientinnen unbekannt / Positiv: 516 (84 %) / Negativ: 96 (16 %).
x: keine Angaben zur ITT-Population und keine Angaben zu den beiden Studienarmen mit und ohne Chemotherapie verfügbar
y: Anhand der vorliegenden Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gesamtpopulation der Risikogruppe C-low/G-high einen zu hohen Anteil an Patientinnen enthält, die nicht den Einschlusskriterien des Berichts entspricht (12,3 % Her2/neu-positiv und 8,6 % Triple negativ in der Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation). Daher wurde, wenn möglich, auf die Daten einer Sensitivitätsanalyse mit Patientinnen mit dem klinisch-pathologischen Subtyp ER+ und / oder PgR+ und HER2/neu negativ zurückgegriffen. (In der C-high/G-low-Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation betrug der Anteil der für den Bericht relevanten Population > 90 %.)

ER+: östrogenrezeptorpositiv; ER-: östrogenrezeptornegativ; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; FEC-P: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid, Paclitaxel; GX: unbekannter Tumorgrad; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen; N: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen; PgR+: progesteronrezeptorpositiv; PgR-: progesteronrezeptornegativ; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 16: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCTs

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Paik 2006	**RCT[a]:** ▪ Primär operabel ▪ Lymphknotenstatus: negativ ▪ Östrogenrezeptorstatus: positiv ▪ Eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren **Biomarkerstudie:** ▪ Tumorblock in NSABP Tumor Bank verfügbar	**RCT[a]:** ▪ Verzögerung bei Einleitung der Behandlung ▪ Fortgeschrittene Erkrankung zu Studienbeginn ▪ Fehlender oder nicht akzeptabler Östrogen-Rezeptor-Wert oder Wert außerhalb des gültigen Bereichs **Biomarkerstudie:** ▪ Unzureichendes Tumorgewebe (< 5 % des Gesamtgewebes) anhand der Histopathologie ▪ Unzureichende RNA (< 0,5 µg) ▪ Schwaches RT-PCR Signal (durchschnittlicher Zyklusgrenzwert für Referenzgene > 35)
Martin 2014	**RCT[a]:** ▪ Alter zwischen 18 und 75 Jahren ▪ operables einseitiges Mammakarzinom (Stadium T1–T3) ▪ primär kurative Operation durchgeführt (Mastektomie, Tumorektomie oder Lumpektomie) mit Axilladissektion (≥ 6 Lymphknoten) ▪ positive Lymphknoten ▪ tumorfreie Schnitträder (R0-Resektion) **Biomarkerstudie:** ▪ Einverständniserklärung für die Gewebeforschung in RCT eingeholt ▪ Tumorblock in Tumorbank verfügbar ▪ Östrogenrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ ▪ Mit Chemotherapie behandelt	**RCT[a]:** ▪ fortgeschrittene Erkrankung (Stadium T4, N2 oder N3, oder M1) ▪ Vorgeschichte mit anderen Krebsarten ▪ motorische oder sensorische Neuropathie ≥ Grad 2 (nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) ▪ Schwangerschaft, Stillzeit ▪ jede schwere Erkrankung oder jeder medizinischer Zustand außer Brustkrebs **Biomarkerstudie:** ▪ Unzureichende RNA
MINDACT	▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ primäres Mammakarzinom (T1, T2 oder operables Stadium T3) ▪ Lymphknotenstatus: bis zu 3 positive Lymphknoten ▪ WHO Performance-Status 0 oder 1 ▪ Gefrorene Tumorprobe ohne Formalinfixierung ▪ Vorbehandlung: brusterhaltende Operation oder Mastektomie	▪ weitere vorangegangene oder bestehende Krebserkrankungen ▪ vorangegangene Chemotherapie, endokrine Therapie oder Radiotherapie ▪ klinisch relevante Herzerkrankung oder sonstige schwerwiegende nicht kontrollierte Erkrankungen

a: Die Kriterien beziehen sich auf die RCT, in der die Tumorproben gewonnen wurden.
HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RT-PCR: Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion

A3.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen Prognosestudien

In der folgenden Tabelle 17 wird das Design der eingeschlossenen Prognosestudien charakterisiert.

Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien

Studie Biomarker	**Studiendesign**	**Probenherkunft**	**Anzahl Patientinnen randomisiert / mit verfügbaren Tumorproben** **Anzahl Patientinnen unter Risiko zu Studienbeginn / zum Zeitpunkt 10 Jahre**	**adjuvante Therapie**	**Land** **Rekrutierungszeitraum**	**Nachbeobachtung**	**Zielgrößen**
Buus 2016 EndoPredict Oncotype DX	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	verfügbare und auswertbare Proben aus 2 Monotherapie-Armen der ATAC-Studie [22] (3-armig, RCT)	5880 / 2006 928 /378	▪ Tamoxifen: k. A. ▪ Anastrozol: k. A. ▪ Radiotherapie: 70 %	Großbritannien[a] 1996–2000	▪ 10 J (Median)	**primär:** fernrezidivfreies Überleben[b]
Fitzal 2015 EndoPredict	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus ABCSG-8 [26,27] (RCT)	3714 / 1421[c] 1324 / 100	▪ 5 J Tamoxifen: 651 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 673	Österreich 1996–2004	▪ 6 J (Median)	**primär:** lokalrezidivfreies Überleben[d]
Filipits 2011 EndoPredict	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus dem Tamoxifen-Arm der ABCSG-6 [25] und ABCSG-8 [26,27] (RCTs)	ABCSG-8: 3714 / 1421[c] 1324 / 103 ABCSG-6: 1004 / 443[c] 378 / 148	ABCSG-8: ▪ 5 J Tamoxifen: 651 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 673 ABCSG-6: ▪ 5 J Tamoxifen: 378	Österreich ABCSG-8: 1996–2004 ABCSG-6: 1990–1995	▪ 6 J (Mittelwert) ▪ 8 J (Mittelwert)	**primär:** fernrezidivfreies Überleben[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien (Fortsetzung)

Studie Biomarker	**Studiendesign**	**Probenherkunft**	**Anzahl Patientinnen randomisiert / mit verfügbaren Tumorproben** **Anzahl Patientinnen unter Risiko zu Studienbeginn / zum Zeitpunkt 10 Jahre**	**adjuvante Therapie**	**Land** **Rekrutierungszeitraum**	**Nachbeobachtung**	**Zielgrößen**
Gnant 2014 PAM50 ROR score	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus ABCSG-8 [26,27] (RCT)	3714 / 1655 1478[f] / 668	▪ 5 J Tamoxifen: 741 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 737	Österreich 1996–2004	▪ 11 J (Median)	**primär:** fernrezidivfreies Überleben[g] **sekundär:** krankheitsfreies Überleben[h]
Sgroi 2013 Breast Cancer Index cubic model und linear model	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	verfügbare und auswertbare Proben aus 2 Monotherapie-Armen der ATAC-Studie [22] (3-armig, RCT)	5880 / 2006 597 / 270	▪ Tamoxifen[i]: 48 % ▪ Anastrozol[i]: 52 % ▪ Radiotherapie[j]: 68 %	Großbritannien[a] 1996–2000	▪ 10 J (Median) ▪ [8,5; 10] [Q1; Q3]	**primär:** fernrezidivfreies Überleben[b] **sekundär:** krankheitsfreies Überleben[m], brustkrebsspezifische Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien (Fortsetzung)

a: In TransATAC wurden Patientinnen aus 21 Ländern eingeschlossen, für die nun durchgeführte Analyse wurde ausschließlich die Gewebebank herangezogen, welche nur Patientinnen aus Großbritannien enthielt.
b: definiert als alle Rezidive an anderen Organen; kontralateraler Brustkrebs, lokoregionales und ipsilaterales Rezidiv sowie andere zweite Primärtumore wurden nicht als Fernrezidive gewertet.
c: Hier umfasst „Verfügbarkeit“ einer Tumorprobe auch die Forderung nach ausreichend Tumorgewebe in der Probe.
d: Definiert als Rezidiv der Brust oder der angrenzenden Haut, Rezidive der regionalen Lymphknoten wurden nicht als Rezidiv gewertet.
e: keine Definition des Endpunkts angegeben
f: Die genaue Größe der relevanten Teilpopulation lässt sich den publizierten Daten nicht entnehmen Von 1478 sind maximal 81 Patientinnen HER2/neu-positiv und maximal 49 Patientinnen haben mehr als 3 befallene Lymphknoten.
g: im Studienbericht definiert als Zeitintervall von Diagnose bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs; in der Publikation wird davon abweichend der Endpunkt mit dem Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs definiert.
h: Im Studienbericht definiert als Zeitintervall von Diagnose bis zum ersten Lokal-, Regional- oder Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs. In der Publikation wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.
i: Behandlungsdauer nicht genannt
j: zeitliche Überschneidung von Radiotherapie und Therapie mit Tamoxifen bzw. Anastrozol möglich
k: definiert als Zeitintervall bis zum Tod jeglicher Ursache
m: Aus den Angaben der Autoren geht nicht eindeutig hervor, ob für diesen Endpunkt ausschließlich Rezidive jeglicher Art oder auch wie ansonsten beim krankheitsfreien Überleben üblich Todesfälle als Ereignis erhoben wurden. In der Publikation wurde dieser Endpunkt nicht berichtet.

ABCSG: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ATAC: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; J: Jahre; k. A.: keine Angabe zur Behandlungsdauer und Zahl der Patienten; Q_1: 1. Quartil, Q_3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROR: risk of recurrence

A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

A3.2.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der RCTs auf Studienebene

Paik 2006

In der Studie von Paik 2006 [16] basieren die Ergebnisse auf deutlich weniger als 70 % der einzuschließenden Patientinnen.

In der Analyse wurden 472 (etwa 20 %) der 2363 ursprünglich randomisierten Patientinnen ausgewertet. Das Fehlen von 1629 Tumorproben wird damit begründet, dass die Tumorgewebeblöcke nicht im Rahmen der Studie archiviert oder in vorherigen Studien verbraucht wurden. Dabei kann nicht von einem zufallsbedingten, krankheitsunabhängigen Fehlen der Tumorproben ausgegangen werden. Selbst wenn man davon ausgeht, dass die 64 klinisch nicht geeigneten Patientinnen und die 19 Patientinnen, bei denen die RT-PCR nicht erfolgreich war, zufallsbedingt und krankheitsunabhängig fehlten, liegt der Anteil der in der Studie berücksichtigten Tumorproben bei 29 % (670/2299). Der Nichtberücksichtigungsanteil der HER2/neu-negativen Subgruppe ist nicht ermittelbar, da Angaben zum HER2/neu-Status in der Gesamtpopulation fehlen. Die nachfolgende Abbildung 5 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

Abbildung 5: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Paik 2006

Insgesamt werden aufgrund des hohen Anteils von in der Studie Paik 2006 nicht berücksichtigten Patientinnen die Ergebnisse gemäß Abschnitt A2.1.7.1 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird daher nicht bewertet.

Martin 2014

In der Studie Martin 2014 [18] basieren die Ergebnisse auf 555 (45 %) der 1246 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen. Ein Informed Consent für die molekulargenetische Untersuchung der Tumorproben lag für 1156 Patientinnen vor, davon waren 800 Tumorblöcke im Zentrallabor vorliegend. Bei den 90 Patientinnen, die keine Einverständniserklärung zur molekulargenetischen Untersuchung ihrer Tumorproben gaben, ist davon auszugehen, dass diese zufallsbedingt fehlen, da dies vor der Randomisierung im Rahmen der Studie GEICAM abgefragt wurde. Das Fehlen der weiteren 356 einzuschließenden Tumorproben wird nicht weiter begründet, und es kann nicht von einem zufallsbedingten, krankheitsunabhängigen Fehlen der Tumorproben ausgegangen werden. Der Anteil der berücksichtigten Tumorproben liegt bei 69 % (800/1156). Der

Nichtberücksichtigungsanteil der HER2/neu-negativen Subgruppe ist nicht ermittelbar, da Angaben zum HER2/neu-Status in der Gesamtpopulation fehlen. Die nachfolgende Abbildung 6 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

Abbildung 6: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT Martin 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an Martin 2014 [18]

Unter der Annahme, dass ein Drittel der Proben zufallsbedingt fehlt (356 / 3 = 119), liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten relevanten Proben bei rund 77 % (800/1037). Die Ergebnisse werden daher gemäß Abschnitt A2.1.7.1 dargestellt. Unter anderem aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von 23 % wird das Verzerrungspotenzial der Studie Martin 2014 als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 18 auf Seite 70).

MINDACT

In der Studie MINDACT [20] wurden von insgesamt 11288 gescreenten Patientinnen 6693 eingeschlossen. Da dies ein Einschlusskriterium war, liegt für alle eingeschlossenen

Patientinnen eine verwendbare Gewebeprobe vor. Für diesen Bericht relevant sind nur die Patientinnen, für die ein diskordantes Ergebnis zwischen der Bestimmung des klinisch-pathologisch ermittelten Risikos (orientiert an Adjuvant! Online) und des genomisch ermittelten Risikos (MammaPrint) vorlag (C-low/G-high: n = 690; C-high/G-low: n = 1497, ITT-Population). Diese wurden randomisiert einer Behandlung mit Chemotherapie oder ohne Chemotherapie zugeteilt. Aufgrund technischer Probleme bei der Bestimmung mittels des MammaPrint-Tests und einer fehlerhaften Übermittlung von Daten zur Tumorcharakteristik wurden 275 Patientinnen der Gesamtpopulation einer falschen Risikogruppe zugeordnet. Es lagen Auswertungen sowohl für die ITT-Population, als auch für die Patientinnen mit nachträglich korrigierter Risikobewertung (ohne initial der falschen Risikogruppe zugeordneten Patientinnen) und die Per-Protokoll-(PP)-Population (ohne Patientinnen mit fehlerhafter Zuordnung zur Risikogruppe oder fehlerhafter Therapie) vor. Da in der Gruppe der Patientinnen mit korrigierter Risikozuordnung teilweise auch ursprünglich nicht randomisierte Patientinnen enthalten sind und somit möglicherweise die Strukturgleichheit der Gruppen nicht mehr gegeben ist, sind diese Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Die PP-Analysen der Gruppe der relevanten Patientinnen schloss 22 % der initial eingeschlossenen Patientinnen aus. Daher werden für den Bericht ausschließlich die Daten der ITT-Analysen herangezogen, bei der alle Patienten entsprechend der Randomisierung berücksichtigt werden. Die nachfolgende Abbildung 7 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

Abbildung 7: Patientenfluss der eingeschlossenen RCT MINDACT; eigene Darstellung in Anlehnung an Cardoso 2016 [20]

Das Verzerrungspotenzial wird abhängig von der untersuchten Population unterschiedlich eingeschätzt. Für die Population der Patientinnen mit dem diskrepanten Risikogruppenergebnis C-low/G-high liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für die Population mit der Risikoklassifikation C-high/G-low liegt auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential vor. Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzern führt zu einer potenziellen Verzerrung, deren Richtung abgeschätzt werden kann. Sie ist in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population nicht konservativ, im Gegensatz zur reinen Überlegenheitsfragestellung des Vergleichs in der C-low/G-high-Population (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Martin et al. 2014	ja[a]	unklar[a]	unklar	unklar	nein[b]	nein[c]	hoch[c]
MINDACT (ergänzende Darstellung)							
C-high/G-low (ITT-Population)	ja	ja	nein	nein	ja	nein[d]	hoch
C-low/G-high (ITT-Population)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a: Die Bewertung bezieht sich auf die GEICAM 9906-Studie.
b: Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt geplant, die Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet.
c: Aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von schätzungsweise 23 % wird das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch eingeschätzt.
d: Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzern führt zu einer potenziellen Verzerrung, deren Richtung abgeschätzt werden kann. Sie ist in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population nicht konservativ. Hieraus resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial.
ITT: Intention to treat

A3.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Prognosestudien

Die Ergebnisse der 5 Prognosestudien Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015, Gnant 2014 und Sgroi 2013 basieren jeweils auf deutlich weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen. Aufgrund des hohen Anteils von in den Studien nicht berücksichtigten Patientinnen werden die Ergebnisse gemäß Abschnitt A2.1.7.1 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Analysen wird daher nicht bewertet. Die Ermittlung der Nichtberücksichtigungsanteile wird nachfolgend dargestellt.

Buus 2016

In der Studie Buus 2016 wurden von 5880 Patientinnen der ATAC-Monotherapie-Arme Proben von 2006 ER-positiven oder PgR-positiven Patientinnen eingeschlossen (Abbildung 8). Für diese Patientinnen werden keine detaillierten Daten zum Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status oder Lymphknotenbefall berichtet. Daher ist für die analysierten 928 ER-positiven, HER2/neu-negativen Patientinnen aus dem Vereinigten Königreich, die keine Chemotherapie erhielten, die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Der Nichtberücksichtigungsanteil wird folgendermaßen näherungsweise bestimmt. Von ursprünglich insgesamt 1918 Patientinnen der Monotherapie-Arme der ATAC-Studie aus dem Vereinigten Königreich gingen 928 Proben (48 %) in die Analyse von Buus 2016 ein. Als Gründe für das Fehlen von Proben bzw. für ihre Nichtberücksichtigung werden zu wenig Tumormaterial im Gewebeblock, ER-negative oder PgR-negative Proben, vorangegangene Chemotherapie, Therapie nicht begonnen oder kein valides EndoPredict-Ergebnis angegeben. Der Ausschluss von Proben aufgrund der genannten klinischen Kriterien und erfolgloser Analyse erscheint adäquat (zufällig verteilt), sodass ein entsprechender Anteil bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils vom Nenner abgezogen werden könnte. Bei den Proben, die aufgrund nicht ausreichenden Tumormaterials im Gewebeblock unberücksichtigt blieben, ist nicht davon auszugehen, dass ihr Fehlen krankheitsunabhängig bzw. zufällig war (zum Beispiel besonders kleine Tumore); diese wären in die Analyse einzubeziehen. Wie viele Proben aus welchem Grund fehlen, ist jedoch nicht genannt. Für die Abschätzung des Nichtberücksichtigungsanteils wird daher davon ausgegangen, dass ein Drittel der fehlenden Proben (1918 – 928 = 990) zufällig fehlen (330 Proben). Diese fließen nicht in die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ein. Der Nichtberücksichtigungsanteil liegt damit immer noch deutlich über 30 % bzw. der der in der Analyse berücksichtigten Proben deutlich unter 70 % (928 / (1918 − 330) = 58 %).

Abbildung 8: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Buus 2016 und Sgroi 2013; eigene Darstellung in Anlehnung an [21,23,75-77]

Filipits 2011

Für die Gesamtpopulation der Studie Filipits 2011 lässt sich aus den Angaben in den publizierten Unterlagen der Anteil der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht entnehmen. Daher ist für die erfolgreich analysierten 1702 Teilnehmerinnen (Subgruppe

der ER-positiven und HER2/neu-negativen) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom ER- und HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden (siehe nachfolgende Abbildung 9). In der Studie Filipits 2011 wurden Proben aus 2 RCTs verwendet, der ABCSG-6- und der ABCSG-8-Studie. Aus der ABCSG-6-Studie standen 443 Tumorproben von ursprünglich 1004 (etwa 44 %) auf den Monotherapie-Arm randomisierten Patientinnen in der Analyse zur Verfügung. Als Grund für fehlende Proben ist das Fehlen von Follow-up-Daten (8 von 1004 Patientinnen) genannt. Weitere 553 Proben waren nicht verfügbar. Gründe dafür wurden nicht angegeben. Aus der ABCSG-8-Studie standen 1421 Tumorproben von ursprünglich 3714 randomisierten Patientinnen (etwa 38 %) in der Studie zur Verfügung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich in 4 Publikationen zur Studie ABCSG-8 inkonsistente Angaben zur Zahl der randomisierten Patientinnen finden. Als Grund für fehlende Proben aus der ABCSG-8-Studie wird die Nichtverfügbarkeit von Gewebeproben (2293 Proben) ohne Angabe von Gründen genannt. Bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils je Studie gingen diejenigen Proben nicht in den Nenner ein, bei denen von einem zufallsbedingten Fehlen ausgegangen wurde. Dies betrifft diejenigen Proben, für die keine Follow-up-Daten vorhanden waren. Bei den weiteren Proben, für deren Fehlen keine Gründe angegeben waren, ist zu vermuten, dass ein Teil zufallsbedingt und ein Teil nicht zufallsbedingt war. Unter der Annahme, dass ein Drittel (184 Proben der ABCSG-6-Studie und 764 der ABCSG-8-Studie) zufallsbedingt fehlt und diese Proben aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ausgenommen werden, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben der ABCSG-6-Studie bei 55 % (443/812) und der ABCSG-8-Studie bei 48 % (1421/2950).

Fitzal 2015

Die Studie Fitzal 2015 verwendete als Basis offenbar dieselben 1324 Proben der ABCSG-8-Studie wie die Studie Filipits 2011. Der Anteil der berücksichtigten Proben an der gesamten Studienkohorte beträgt daher ebenfalls 48 % (siehe nachfolgende Abbildung 9).

Abbildung 9: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudien Filipits 2011 und Fitzal 2015; eigene Darstellung in Anlehnung an Filipits 2011 [24].

Gnant 2014

Für die Gesamtpopulation der Studie Gnant 2014 lässt sich aus den Angaben in den publizierten Unterlagen der Anteil der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht entnehmen. Daher ist für die analysierten 1397 Teilnehmerinnen (Subgruppe der HER2/neu-negativen) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden (siehe nachfolgende Abbildung 10). In der Studie Gnant 2014 standen 1478 auswertbare Tumorproben (etwa 40 %) von ursprünglich 3714 in der ABCSG-8-Studie randomisierten Patientinnen zur Verfügung. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich in 4 Publikationen zur Studie ABCSG-8 [26,28-30] inkonsistente Angaben zur Zahl der randomisierten Patientinnen finden. Die angegebenen Gründe für in der Analyse fehlende Proben sind Fehlen einer Einwilligungserklärung (579 von 1820 noch lebenden Patientinnen), keine Daten vorhanden (5 Proben) und erfolglose Probenanalyse (142 Proben). Weitere 1459 Proben waren nicht verfügbar; Gründe dafür wurden nicht angegeben. Daten von weiteren 16 Verstorbenen fehlen in der Analyse ohne Angabe von Gründen, obwohl ihre Proben in der Datenbank verfügbar waren. Bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils gingen diejenigen Proben nicht in den Nenner ein, bei denen von einem zufallsbedingten Fehlen ausgegangen wurde. Dies betrifft diejenigen Proben, für die keine Daten vorhanden waren und bei denen die Probenanalyse erfolglos blieb (insgesamt 147 Proben). In den Fällen, in denen keine Einwilligungserklärung vorlag, ist nicht von einem zufallsbedingten Fehlen auszugehen, da die erneute Einwilligung erst bei Durchführung der Biomarkerstudie und damit nach der Randomisierung erfolgte. Bei den Proben, für deren Ausschluss keine Gründe angegeben waren, sowie bei den fehlenden Gewebsproben (insgesamt 1510), ist zu vermuten, dass ein Teil zufallsbedingt und ein Teil nicht zufallsbedingt war. Unter der Annahme, dass ein Drittel (das heißt 503 Proben) zufallsbedingt fehlt und diese Proben aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ausgenommen werden, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben bei nur 48 % (1478/3064).

Abbildung 10: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Gnant 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an [26,30]

Sgroi 2013

Für die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils in der Studie Sgroi 2013 sind von den 5880 Patientinnen der ATAC-Monotherapie-Arme, die auch in der Studie Buus 2016 eingeschlossen wurden (Abbildung 8), die 1918 Patientinnen aus dem Vereinigten Königreich maßgeblich. Für diese Patientinnen werden weder Daten zur Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven ohne Lymphknotenbefall berichtet noch zu deren Subgruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen. Daher ist für die analysierten 665 (Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven ohne Lymphknotenbefall) bzw. 597 Patientinnen (HER2/neu-negative Subgruppe) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom Lymphknoten-, Östrogenrezeptor- und HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden. Von ursprünglich insgesamt 1918 Patientinnen der Monotherapie-Arme der ATAC-Studie gingen 915 Proben (48 %) aus dem Vereinigten Königreich ein. Die angegebenen Gründe für das Fehlen von Proben bzw. für ihre Nichtberücksichtigung sind zu wenig Tumormaterial im Gewebeblock (302 Proben, zum Teil in vorausgegangenen Studien), nicht erfolgreich analysiert (64 Proben, in einer vorausgegangenen Studie), klinische Einschlusskriterien nicht erfüllt (insgesamt 182 Proben in aufeinanderfolgenden Biomarkerstudien) und kein IHC4-Ergebnis (52 Proben) (siehe auch Abbildung 8). Außerdem fehlen etwa 400 UK-Proben, weil sie entweder nicht erhältlich waren oder nicht genügend Tumorgewebe im Gewebeblock enthalten war (in einer vorausgegangenen Studie). Der Ausschluss von Proben aufgrund der folgenden Gründe erscheint adäquat: klinische Kriterien, erfolglose Analyse sowie Fehlen eines IHC4-Ergebnisses. Diese Proben werden aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils vom Nenner abgezogen (insgesamt 298 Proben). Bei den Proben, die aufgrund von zu wenig Tumormaterial im Gewebeblock unberücksichtigt blieben, ist nicht davon auszugehen, dass ihr Fehlen krankheitsunabhängig bzw. durch Zufall bedingt war (zum Beispiel besonders kleine Tumore); diese sind in die Analyse einzubeziehen. Für die überwiegende Anzahl fehlender Proben sind die Gründe jedoch nicht oder nicht ausreichend dokumentiert. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass ihr Fehlen zum Teil auf zufälligen Mechanismen beruht (Annahme: ein Drittel; dies entspricht näherungsweise 99 Proben) und sie daher in die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils nicht einfließen, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben deutlich unter 70 % (915 / 1521 = 60 %).

A3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen

A3.3.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Ergebnisse der Studie Paik 2006 werden aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Proben (deutlich mehr als 30 %) nicht dargestellt (siehe Abschnitte A2.1.7.1 und A3.2.2.1).

Die Definitionen der ausgewerteten Endpunkte der eingeschlossenen Studien Martin 2014 und MINDACT werden in der nachfolgenden Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte

Studie Endpunkt	**Definition des Endpunktes**
Martin 2014 Gesamtüberleben	k. A.
krankheitsfreies Überleben	Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben
fernrezidivfreies Überleben[a] (ergänzende Darstellung)	Zeitintervall von Randomisierung bis Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis; Todesfälle durch andere Ursachen zensiert; ipsilaterale Rezidive, regionale invasive Rezidive, kontralaterales Mammakarzinom und alle In-situ-Karzinome nicht berücksichtigt
MINDACT Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
krankheitsfreies Überleben[b]	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines sekundären Tumors oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.
fernrezidivfreies Überleben[b] (ergänzende Darstellung)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes (jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt; regionale (nodale) Rezidive und kontralaterale Mammakarzinome nicht berücksichtigt

a: In der Publikation wurde nicht berichtet, in welcher Art und Frequenz die Diagnostik der Fernrezidive durchgeführt wurde. Da keine gegenteiligen Informationen vorliegen, wird angenommen, dass die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen.
b: Mammographien erfolgten jährlich, weitere bildgebende Verfahren wurden nur eingesetzt, sofern dies klinisch indiziert war. Die körperlichen Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate durchgeführt, hiernach jährlich somit in größeren Intervallen als in den üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms angegeben [1,78]. Dies führt möglicherweise eher zu einer verspäteten Diagnose eines Rezidivs und stellt daher die Patientenrelevanz dieses Endpunktes nicht infrage.
k. A.: keine Angabe

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Tabelle 20: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtüberleben

Studie **Subgruppe**	**Verzerrungs-potenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkt-erheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnis-unabhängige Berichterstattung**	**Sonstige Aspekte adäquat**	**Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene**
Martin 2014	hoch	keine adäquaten Daten berichtet[a]				hoch
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low (ITT-Population)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
C-low/G-high (ITT-Population)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene war nicht möglich. Es wurde nur berichtet, dass das Ergebnis der Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht signifikant war.
b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.
CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); high: Indikation für eine Chemotherapie; ITT: Intention to treat; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; vs.: versus

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben der Studie Martin 2014 wurde als sekundärer Endpunkt genannt. Die Ergebnisse bezüglich des Behandlungseffekts und der Patientinnen mit Ereignis in den Behandlungsgruppen liegen nicht vor. Es wurde lediglich berichtet, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes nicht signifikant war (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse Gesamtüberleben

Studie **Subgruppe**	**N**	**Patientinnen mit Ereignis** **n** **bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis[a]** **in % [95 %-KI]**	**N**	**Patientinnen mit Ereignis** **n** **bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis[a]** **in % [95 %-KI]**	**HR[b] [95 %-KI]** **RD[c] in Prozentpunkten [95 %-KI]**	**p-Wert**
		FEC		**FEC & P**	**FEC vs. FEC & P**	
Martin 2014						
Gesamt	280	k. A. (k. A.)	275	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A.
					Interaktion:	n. s.
niedrig (EP score < 5)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A.
hoch (EP score ≥ 5)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.] k. A.	k. A.
		Chemotherapie		**Keine Chemotherapie**	**CT vs. keine CT**	
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-low/G-high	344	11 97,1 [94,5; 98,5][a]	346	10 97,8 [95,5; 99,0][a]	1,28 [0,54; 3,02][b] 0,31 [-2,26; 2,87][c]	0,578[d]
C-high/G-low	749	14 98,4 [97,0; 99,1][a]	748	22 97,0 [95,4; 98,1][a]	0,69 [0,35; 1,35][b] -1,07 [-2,62; 0,48][c]	-[e]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Cox proportional hazard Modellierung adjustiert für die auch bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Institution, Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, Alter, HER2/neu-Status, Behandlung der axillären Lymphknoten, Art der Operation
c: RD geschätzt aus den relativen Häufigkeiten in beiden Gruppen, nicht über Kaplan-Meier-Schätzung
d: p-Werte vom Wald-Test im adjustierten Cox-Modell
e: kein p-Wert berechnet, da Nichtunterlegenheitsgrenze unklar

CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; EP: EndoPredict; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; high: Indikation für eine Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. s.: nicht signifikant; P: Paclitaxel

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: krankheitsfreies Überleben

Studie **Subgruppe**	**Verzerrungs-potenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnis-unabhängige Berichterstattung**	**Sonstige Aspekte adäquat**	**Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene**
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low (ITT-Population)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[a]
C-low/G-high (ITT-Population)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); high: Indikation für eine Chemotherapie; ITT: Intention to treat; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; vs.: versus

Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 23: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben

Studie Subgruppe	N	Patientinnen mit Ereignis n bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis[a] in % [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis[a] in % [95 %-KI]	HR[b] [95 %-KI] RD[c] in Prozentpunkten [95 %-KI]	p-Wert
	Chemotherapie		Keine Chemotherapie		CT vs. keine CT	
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low	749	54 92,9 [90,5; 94,7][a]	748	78 90,1 [87,5; 92,1][a]	0,71 [0,50; 1,01][b] -3,22 [-6,09; -0,35][c]	-[d]
C-low/G-high	344	28 92,1 [88,3; 94,6][a]	346	34 90,1 [86,1; 93,0][a]	0,87 [0,53; 1,45][b] -1,69 [-5,95; 2,58][c]	0,603[e]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Cox proportional hazard Modellierung adjustiert für die auch bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Institution, Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, Alter, HER2/neu-Status, Behandlung der axillären Lymphknoten, Art der Operation
c: RD geschätzt aus den relativen Häufigkeiten in beiden Gruppen, nicht über Kaplan-Meier-Schätzung
d: kein p-Wert berechnet, da Nichtunterlegenheitsgrenze unklar
e: p-Werte vom Wald-Test im adjustierten Cox-Modell

CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; high: Indikation für eine Chemotherapie; KI: Konfidenzintervall; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben (ergänzende Darstellung)

Tabelle 24: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: fernrezidivfreies Überleben

Studie **Subgruppe**	**Verzerrungs-potenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**ITT-Prinzip adäquat umgesetzt**	**Ergebnis-unabhängige Berichterstattung**	**Sonstige Aspekte adäquat**	**Verzerrungs-potenzial auf Endpunktebene**
Martin 2014	hoch	unklar	unklar[a]	ja	ja	hoch[b]
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low (ITT-Population)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[b]
C-low/G-high (ITT-Population)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

a: Unklar, wie mit Lost-to-follow-up umgegangen wurde
b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.
C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); high: Indikation für eine Chemotherapie; ITT: Intention to treat; low: keine Indikation für eine Chemotherapie

Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben (ergänzende Darstellung)

Tabelle 25: Ergebnisse fernrezidivfreies Überleben

Studie **Subgruppe**	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis in % [95 %-KI]**	**N**	**Patientinnen mit Ereignis n bzw. Anteil Patientinnen ohne Ereignis in % [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]** **RD in Prozentpunkten [95 %-KI]**	**p-Wert**
		FEC		**FEC & P**	**FEC vs. FEC & P**	
Martin 2014						
Gesamt	280	k. A. (k. A.)	275	k. A. (k. A.)	1,1 [0,8; 1,6] n. b.	0,607[a]
					Interaktion[b]:	**0,71**[c]
Niedrig (EP score < 5)	69	k. A. (k. A.)	72	k. A. (k. A.)	1,31 [0,35; 4,87] n. b.	0,688[a]
Hoch (EP score ≥ 5)	211	k. A. (k. A.)	203	k. A. (k. A.)	1,07 [0,73; 1,55] n. b.	0,739[a]
		Chemotherapie		**Keine Chemotherapie**	**CT vs. keine CT**	
MINDACT (ergänzende Darstellung)						
C-high/G-low	749	34 95,9 [94,0; 97,2][d]	748	46 94,4 [92,3; 95,9][d]	0,78 [0,50; 1,21][e] -1,61 [-3,89; 0,67][f]	-[g]
C-low/G-high	344	18 95,8 [92,9; 97,6][d]	346	17 95,0 [91,8; 97,0][d]	1,17 [0,59; 2,28][e] 0,32 [-2,96; 3,59][f]	0,657[h]
		Subgruppe der ER+ und / oder PgR+ und HER2/neu negativen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall[i]				
	272	16 95,1 [91,5; 97,2][d]	262	12 95,5 [91,6; 97,6][d]	1,45 [0,68; 3,08][e] 1,30 [-2,47; 5,07][f]	0,333[h]

a: p-Werte vom log-Rank-Test
b: Interaktionstest mit 2 Freiheitsgraden
c: Getestet auf Basis multivariater Cox proportional hazard Modellierung
d: Kaplan-Meier-Schätzung
e: Cox proportional hazard Modellierung adjustiert für die auch bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren Institution, Hormonrezeptor-Status, Lymphknotenbefall, Alter, HER2/neu-Status, Behandlung der axillären Lymphknoten, Art der Operation
f: RD geschätzt aus den relativen Häufigkeiten in beiden Gruppen, nicht über Kaplan-Meier-Schätzung, die Differenz zur in der Publikation angegebenen Punktschätzung von 1,5 % ergibt sich dadurch, dass das 95 %-KI und damit auch der Punktschätzer selbst berechnet wurde.
g: kein p-Wert berechnet, da Nichtunterlegenheitsgrenze unklar
h: p-Werte vom Wald-Test im adjustierten Cox-Modell
i: nur für diesen Vergleich vorhandene Subgruppenanalyse, die der einzuschließenden Population am nächsten kommt.

CT: Chemotherapie; C-Test: klinisch-pathologische Risikobewertung; EP: EndoPredict; ER+: östrogenrezeptorpositiv; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; G-Test: genomische Risikobewertung (MammaPrint); HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; high: Indikation für eine Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; low: keine Indikation für eine Chemotherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; P: Paclitaxel; PgR+: progesteronrezeptorpositiv

A3.3.2 Ergebnisse zu prognostischen Zielgrößen

Die Ergebnisse der Studien Buus 2016, Filipits 2011, Fitzal 2015, Gnant 2014 und Sgroi 2013, werden aufgrund der hohen Anteile von in der Analyse nicht berücksichtigten Proben (jeweils mehr als 30 %, siehe Abschnitte A2.1.7.1 und A3.2.2.2). nur im Kommentarteil dargestellt (siehe Abschnitt A4.3.2).

A4 Kommentar

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Alle wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden, finden sich in Abschnitt A4.4.

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Das 2013 durchgeführte Health Technology Assessment (HTA) des National Institute for Health and Care Excellence, das Genexpressionsprofile und immunhistochemische Tests zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie untersucht [79], empfiehlt den Oncotype-DX-Test als Option, beschreibt die Evidenz zum Nutzen der biomarkerbasierten Tests aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der Heterogenität der untersuchten Populationen jedoch als eingeschränkt, da geeignete prospektive Studien nicht vorhanden sind. In diesem HTA werden alle Studientypen (nicht nur RCTs und Prognosestudien wie in der vorliegenden Nutzenbewertung) eingeschlossen und zudem die Population mit frühem Brustkrebs nicht auf die hier relevante Subgruppe der hormonrezeptorpositiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinome mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschränkt.

Das 2015 durchgeführte HTA des Belgian Health Care Knowledge Centre, das Genexpressionsprofile und immunhistochemische Tests zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie [80] untersucht, stellt eine aktuelle systematische Übersicht dar. Die Evidenz wird als unzureichend und auf die prognostische Aussagekraft der biomarkerbasierten Tests beschränkt eingeschätzt, da RCTs zu der Fragestellung nicht verfügbar sind. Im Unterschied zu der vorliegenden Nutzenbewertung werden auch in diesem HTA die eingeschlossenen systematischen Übersichten nicht auf RCTs und Prognosestudien und die Population nicht auf die hier relevante Subgruppe eingeschränkt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die beiden vorgenannten systematischen Übersichten die Einschätzung dieser Nutzenbewertung bestätigen, dass die vorliegende Evidenz zum Thema als unzureichend zu betrachten ist.

In der 2014 durchgeführten Bewertung des IQWiG, die den Nutzen der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation [81] bewertet, wird der Nutzen der untersuchten Biomarker als unklar eingeschätzt, da geeignete Studien nicht verfügbar sind. Die Population in der Bewertung beschränkt sich nicht auf die hier relevante Subgruppe der Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinome mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Aus diesem Grund stellt die endokrine Therapie (Standardtherapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms), anders als in der vorliegenden Nutzenbewertung, kein Einschlusskriterium dar. Da die Patientinnen in der einzigen in dieser

Bewertung eingeschlossenen Studie [82] keine endokrine Therapie erhalten haben, wurde die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Die aktuelle Leitlinie der American Society of Clinical Oncology untersucht den Einsatz von Biomarkern bei invasivem Brustkrebs im Frühstadium [83]. Für die in dieser Bewertung relevante Population – allerdings beschränkt auf Patientinnen ohne Lymphknotenbefall – werden die Biomarker Oncotype DX, EndoPredict, PAM50, Breast Cancer Index und uPA/PAI-1 empfohlen. Sie sollen die Entscheidung unterstützen, bei welchen Patientinnen eine Chemotherapie verzichtbar ist, und teilweise, bei welchen eine Chemotherapie indiziert ist. Die gesamte bei den 5 Empfehlungen jeweils genannte Literatur wurde auch im Rahmen der vorliegenden Bewertung gesichtet. Der Großteil dieser Publikationen wurde in erster Linie aufgrund eines ungeeigneten Studiendesigns oder fehlender Auswertung der relevanten Population ausgeschlossen oder zum Teil auch eingeschlossen, allerdings, wie in den Abschnitten A3.2.2.1 und A3.2.2.2 begründet, als nicht verwertbar erachtet. So wird beispielsweise in der Leitlinie als eine der Quellen zur Empfehlung des EndoPredict-Tests die Studie Martin 2014 [18] genannt, die – wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben – eine prädiktive Fragestellung untersucht, nämlich die Auswahl zwischen 2 unterschiedlichen Chemotherapieregimen. Die Studie ist daher ungeeignet, Informationen zur prognostisch begründeten Entscheidung gegen eine Chemotherapie zu liefern. Als weiteres Beispiel sei die Studie Dowsett 2013 [84] genannt, die in der Leitlinie als eine Grundlage zur Empfehlung des PAM50 zitiert wird. Die Studie wurde aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen, da sie keinen präspezifizierten Grenzwert verwendet, um die Patientinnen in Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko einzuteilen. Zusammenfassend lässt die Leitlinie unklar, inwieweit die darin prominent dargestellten Anforderungen von Simon 2009 [35] zur Bewertung prospektiv-retrospektiver Studien zum Einsatz kamen.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.

A4.3.1 Ergebnisse aus RCTs

Durch die systematischen Recherchen konnten 3 RCTs identifiziert werden.

Studie Martin 2014

In der prospektiv-retrospektiven Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Art des Chemotherapieregimes anhand von archivierten Tumorproben einer RCT untersucht. In dieser Studie wurde also der Nutzen des Biomarkers für die Entscheidung zwischen 2 Chemotherapieregimen untersucht. Die Interaktion war für die beiden Endpunkte fernrezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben nicht signifikant,

sodass der Nutzen des EndoPredict-Tests auf Basis dieser Ergebnisse nicht belegt werden konnte.

Studie Paik 2006

Die Ergebnisse der Studie von Paik 2006 wurden aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Tumorproben (71 %) nicht ausgewertet. Selbst wenn man – wie in einigen Stellungnahmen gefordert – die methodische Anforderung einer Höchstgrenze der Nichtberücksichtigungsanteile außer Acht ließe, würde sich auf Basis der Studie von Paik 2006 die Bewertung des Nutzens einer biomarkerbasierten Strategie im Vergleich zu einer Strategie ohne Biomarker nicht ändern. Der Marker wurde, wie im Diskussionsteil der Arbeit erläutert, nicht unabhängig von den Daten der Studie entwickelt, und zudem wäre nach Simon [35] eine Replikation der Ergebnisse notwendig, um den Biomarker in die Praxis überführen zu können. Im Modell für HER2/neu-negative Patientinnen ist die Interaktion des Oncotype DX Recurrence Score -Ergebnisses mit der Variablen Behandlung statistisch signifikant. Die Schätzung des Konfidenzintervalls für das Hazard Ratio in der Gruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score liegt nach Auskunft der Autoren [66] bei [0,42; 6,07]. Hieraus ließe sich aufgrund der Breite des Konfidenzintervalls, das weder eine Halbierung noch eine Verdoppelung des Effekts ausschließt, trotz eines statistisch signifikanten Interaktionsterms keine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie für Patientinnen mit niedrigem Recurrence Score ableiten. Ließe man also alle methodischen Schwächen der Studie Paik 2006 außer Acht, so ließe sich letzten Endes auf Basis der präsentierten Daten kein Anhaltspunkt für einen Nutzen ableiten.

Studie MINDACT

In der prospektiv randomisierten Studie MINDACT wurden Patientinnen sowohl mittels Biomarker als auch mittels klinisch-pathologischer Beurteilung hinsichtlich der Notwendigkeit einer Chemotherapie bewertet. Patientinnen mit diskordanter Einschätzung wurden randomisiert einer Behandlung mit oder ohne Chemotherapie zugeteilt (Diskordanzdesign). Nachfolgend werden mehrere kritische Punkte der Studie diskutiert.

Primärer Endpunkt aus einarmiger Beobachtung

Der primäre Endpunkt der Studie MINDACT bezog ausschließlich Patientinnen ein, die ein initial hohes, klinisch-pathologisch bestimmtes Risiko und ein niedriges, genomisch bestimmtes Risiko aufwiesen (C-high/G-low) und in die Gruppe ohne Chemotherapie randomisiert wurden. Diese Untersuchung nur eines einzigen Studienarms ohne Intervention stellt keine RCT dar, sondern entspricht einer Prognosestudie. Die derzeit verfügbaren 5-Jahres-Zwischenergebnisse wurden gemäß Methodik nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Sie sollen hier dennoch kurz dargestellt und diskutiert werden. Die Autoren formulieren für diese Analyse eine „Nichtunterlegenheitsgrenze“ von 92 % für das 95 %-KI hinsichtlich Fernrezidive. Mit einer Quote fernrezidivfreien Überlebens im oben genannten Studienarm von 94,4 % (95 %-KI: [92,3; 95,9] kann die Studie diese „Nichtunterlegenheit“ zeigen. Jedoch ist der in der Publikation verwendete Begriff

„noninferiority boundary“ nicht im üblichen Sinn verwendet, denn es findet in dieser Analyse gar kein Vergleich des Fernrezidivrisikos von Patientinnen unter Chemotherapie mit dem Fernrezidivrisiko von Patientinnen ohne Chemotherapie hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit statt. Diese sogenannte „noninferiority boundary“ dient als Grenzwert für ein Fernrezidivrisiko, das von den Autoren als akzeptables Risiko die Bewertung des Risikos der Frauen ohne Chemotherapie angelegt wird. Die Herleitung dieser 92 %-Grenze wird nicht erklärt. Offensichtlich unterschreitet sie deutlich den für die vorliegende Nutzenbewertung für Prognosestudien begründet geforderten Grenzwert von 95 % für eine Beobachtungszeit von 10 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (das u.a. auch Fernrezidive enthält, siehe auch Kapitel A10).

Da für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben schon nach einer medianen Beobachtungsdauer von 5 Jahren das Risiko für ein Rezidiv ohne Behandlung mit Chemotherapie auf über 10 % geschätzt wird, ist zu diesem Zeitpunkt bereits ersichtlich, dass auch nach 10 Jahren bei rein prognostischer Betrachtung kein Anhaltspunkt für einen Nutzen gefunden werden wird, da die hierfür festgelegte Grenze von 95 % für das krankheitsfreie Überleben weder mit dem Konfidenzintervall noch mit der Punktschätzung überschritten werden kann.

Die Ergebnisse der Studie überschreiten damit auch die in der Erörterung von Stellungnehmenden für Rezidive genannte Grenze von 10 %. Selbst bei Betrachtung des fernrezidivfreien Überlebens, d. h. der entsprechenden unteren Grenze des Konfidenzintervalls von 92,3 % nach 5 Jahren, erscheint es unwahrscheinlich, dass dieser Wert nach weiteren 5 Jahren über 90 % bleibt.

RCT ohne Nichtunterlegenheitsgrenze

Der Vergleich innerhalb der Subgruppe der Patientinnen der Risikoklassifikation C-high/G-low der Studie MINDACT erlaubt die Untersuchung der für die vorliegende Nutzenbewertung zentralen Fragstellung: Ergibt sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen, abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des (rezidivfreien, krankheitsfreien bzw. Gesamt-) Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie? Die Autoren beschreiben, dass der Anteil der Patientinnen mit Fernrezidiven in dieser Risikogruppe, die keine Chemotherapie erhielt, 1,5 Prozentpunkte höher ist, als die der Patientinnen, die eine Chemotherapie erhielten. Da dies ein unbedeutender Unterschied sei, folgern sie, dass bei diesen Patientinnen eine Chemotherapie möglicherweise nicht notwendig ist. Da unter einer Chemotherapie mit therapiebedingten Nebenwirkungen zu rechnen ist, leiten die Autoren aus diesem Ergebnis einen Vorteil des MammaPrint-Tests gegenüber der alleinigen klinisch-pathologischen Bestimmung orientiert an Adjuvant! Online ab.

Diese Schlussfolgerung ist nicht ausreichend nachvollziehbar. In der Studie wurde für diesen Vergleich keine entsprechend begründete Nichtunterlegenheitsgrenze festgelegt, obwohl es sich um eine Nichtunterlegenheitsfragestellung handelt. Die ohne Begründung als

unbedeutend bezeichnete Differenz von 1,5 Prozentpunkten leiten die Autoren aus den Punktschätzungen der Risiken der Patientinnen der C-high/G-low-Risikogruppe zum Endpunkt fernrezidivfreies Überleben in Interventions- und Kontrollgruppe (mit und ohne Chemotherapie) ab. Ein Test auf Nichtunterlegenheit muss wie üblich die Streuung der Ergebnisse berücksichtigen bzw. muss das Konfidenzintervall hierfür herangezogen werden. Was das bedeutet, wird deutlicher bei Betrachtung des 95 %-KI der Risikodifferenz. Da dieses nicht vorlag, wurde es berechnet, woraus auch die geringe Abweichung zu der in Tabelle 25 angegebenen Risikodifferenzschätzung zum Wert 1,5 resultiert. Für das fernrezidivfreie Überleben beträgt das 95 %-KI [-3,89; 0,67]. Somit könnte das absolute Fernrezidiv-Risiko für Patientinnen ohne Chemotherapie auch um fast 4 Prozentpunkte höher liegen als für Patientinnen mit Chemotherapie. Die entsprechenden Werte der für die Untersuchung festgelegten patientenrelevanten Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Gesamtmortalität liegen bei 6,09 und 2,62 Prozentpunkten.

Um eine Bewertung dieser Risikodifferenzen zu ermöglichen, wurde auf die in Kapitel A10 erläuterten Annahmen zur Festlegung eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko bei Prognosestudien zurückgegriffen.

Auf Basis einer Schätzung auftretender unerwünschter Ereignisse wurden dabei Grenzen vermiedener Ereignisse festgelegt, bei deren Unterschreiten der Schaden einer Chemotherapie deren Nutzen überwiegen dürfte. Bezogen auf 1000 Patientinnen sind dies 10 Rezidive oder 7 Todesfälle. Dies entspricht einer Risikodifferenz von 1 und 0,7 Prozentpunkten. In der Studie MINDACT traten in der Gruppe ohne Chemotherapie aber nach 5 Jahren 24 Rezidive und 8 Todesfälle mehr auf als in der Gruppe mit Chemotherapie (auf ca. 750 Patientinnen mit Chemotherapie). Die auf 1000 Chemotherapien hochgerechneten Werte von vermeidbaren 16 Fernrezidiven, 32 Rezidiven (inkl. Todesfällen) und 11 Todesfällen überschreiten ebenfalls die in Kapitel A10 als akzeptabel hergeleiteten Werte. In der Erörterung des Vorberichts wurde ein Wert von rund 3 % zusätzlichen Rezidiven als Grenze genannt. Auch das Nicht-Überschreiten dieser (deutlich liberaleren) Grenze für einen Nutzen des Unterlassens einer Chemotherapie konnte in der Studie MINDACT bisher nicht gezeigt werden. Die untere Grenze des 95 %-KI liegt nach 5 Jahren für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Fernrezidive bei 6,09 und 3,89 %. Publizierte Daten zu Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs weisen zudem darauf hin, dass Patientinnen schon bei viel niedrigeren Anteilen vermeidbarer Rezidive bereit sind, die Nebenwirkungen von Chemotherapien in Kauf zu nehmen [85].

Bei Betrachtung des Hazard Ratio als Effektmaß anstelle der Risikodifferenz ist festzustellen, dass die Konfidenzgrenzen (sowie auch die Punktschätzungen) für jeden der 3 Endpunkte so deutlich vom Nulleffekt abweichen, dass das Unterschreiten einer (bislang nicht festgelegten) plausiblen Nichtunterlegenheitsgrenze kaum möglich erscheint.

Zusammenfassend kann zum aktuellen Zeitpunkt nicht davon ausgegangen werden, dass für Patientinnen, bei denen aufgrund des Ergebnisses des MammaPrint-Tests eine Chemotherapie

vermieden wird, ein Nutzen vorliegt. Um eine sichere Aussage treffen zu können sind die 10-Jahres-Daten erforderlich.

Keine Nutzen-Schadenabwägung möglich

Da eine Chemotherapie mit zum Teil gravierenden Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist eine Bewertung, ob vermiedene Todesfälle und Rezidive einen Nutzen darstellen nur unter Berücksichtigung des potentiellen Schadens einer Chemotherapie möglich. In diesem Sinn wurde für den Bericht die im vorangegangenen Abschnitt erläuterte Grenze für Todesfälle bzw. Rezidive festgelegt, ab der deren Vermeidung durch Chemotherapie den Schaden durch unerwünschte Ereignisse unter Chemotherapie nicht mehr aufwiegen würde. Die entsprechende Abwägung gilt für beide Fragestellungen, die sich durch die Studie MINDACT untersuchen lassen, also ob es ein Vorteil für die Patientinnen ist, entgegen der klinisch-pathologischen Einschätzung eine Chemotherapie zu erhalten oder eine Chemotherapie zu unterlassen. Es wurden in der Studie vorab keine Überlegenheitsgrenzen oder Nichtunterlegenheitsgrenzen festgelegt, was sinnvollerweise nur auf Basis von Annahmen zum Schadens einer Chemotherapie möglich ist. Die Festlegungen für den Bericht erfolgten in Ermangelung von Angaben in den Studien auf Grundlage eigener Schätzungen (siehe Abschnitt A10).

Werden in einer Studie neben Rezidiven auch unerwünschte Ereignisse dokumentiert, kann auf eine Nichtunterlegenheitsgrenze verzichtet werden, da dann idealerweise eine direkte Abwägung des Nutzen und Schadens einer Chemotherapie möglich wird. In der Studie MINDACT wurden zwar laut Studienprotokoll auch unerwünschte Ereignisse erhoben, allerdings wurden diese in der erst kürzlich publizierten Auswertung zur Studie nicht dargestellt [20]. So konnte eine Einschätzung zu der Frage des Unterlassens einer Chemotherapie im vorliegenden Bericht nur auf Basis eines Grenzwertes zu Rezidiven durchgeführt werden, der auf in Kapitel A10 dargestellten Annahmen zu unerwünschten Ereignissen (Hospitalisierungen) beruht. Es ist unverständlich und entspricht weder der Idee der in der Studie untersuchten Fragestellung noch den wissenschaftlichen Standards zum Bericht klinischer Studien [39], dass in der Publikation die bisher einmalige Möglichkeit der Studie MINDACT nicht genutzt wurde, die Zahl vermiedener Rezidive der Häufigkeit und dem Schweregrad unerwünschter Ereignisse unter einer Chemotherapie innerhalb der durch einen Biomarker identifizierten Subgruppen gegenüberzustellen. Eine derartige Gegenüberstellung wäre für die Auswertung der 10-Jahres-Ergebnisse sehr wertvoll.

A4.3.2 Berücksichtigung von Prognosestudien

Eingeschränkte Ergebnissicherheit

In Ermangelung aussagekräftiger Ergebnisse aus RCTs sollten für den vorliegenden Bericht zusätzlich Ergebnisse aus Prognosestudien berücksichtigt werden. Um aus einer Prognosestudie einen patientenrelevanten Nutzen ableiten zu können, bedarf es aber mehrerer Annahmen, die die Ergebnissicherheit einer Nutzenaussage stark einschränken (vergleiche Kapitel A10).

Verzicht auf mediane Nachbeobachtung von 10 Jahren

Zu den im Vorbericht eingeschlossenen 2 Prognosestudien von Gnant 2014 und Sgroi 2013 kamen durch die Anpassung des Einschlusskriteriums der Nachbeobachtungsdauer (Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren, auch wenn nur ein Teil der Patientinnen (ggf. < 50 %) so lange unter Beobachtung stand, anstelle einer initial geforderten medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren; vergleiche Abschnitt A2.2), die in den Stellungnahmen zum Vorbericht gefordert wurde, im Abschlussbericht weitere 2 Studien hinzu (Fitzal 2015, Filipits 2011). Wesentliche Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien sind in Tabelle 17 und Tabelle 26 zusammengefasst.

Hohe Nichtberücksichtigungsanteile

Ein weiteres Thema, das im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht mehrfach angesprochen wurde, war die Tatsache, dass die Ergebnisse aller 4 Prognosestudien aufgrund der hohen Anteile von in der Analyse nicht berücksichtigten Tumorproben nicht dargestellt werden konnten (vergleiche Abschnitt A3.2.2.2). Bei Buus 2016 und Sgroi 2013 wurden bei optimistischer Schätzung lediglich rund 60 % der Proben ausgewertet, bei Gnant waren es 48 %. In der Studie von Filipits 2011 wurden Daten aus den Studien ABCSG-6 und ABCSG-8 aggregiert. Getrennt für die Studien liegt der Anteil ausgewerteter Tumorproben für ABCSG-6 bei 55 % und für ABCSG-8 bei 48 %. Die Studie Fitzal 2015 verwendete als Basis offenbar dieselben Proben der ABCSG-8-Studie wie die Studie Filipits 2011. Der Anteil der berücksichtigten Proben an der gesamten Studienkohorte entspricht daher ebenfalls 48 %.

Die hier dargestellten Nichtberücksichtigungsanteile wurden unter der Annahme ermittelt, dass ein bestimmter Teil der Proben zufallsbedingt fehlte, was entsprechend die Zahl der zu berücksichtigenden Proben verringerte. Vergleicht man hingegen die ausgewerteten Proben mit den ursprünglich einzuschließenden Patientinnen der zugrunde liegenden RCTs und betrachtet den Nachbeobachtungszeitpunkt von 10 Jahren, werden die Anteile von Patientinnen mit unbekanntem Ergebnis noch wesentlich höher. Beispielsweise bleiben in den Auswertungen von Filipits 2011 und Fitzal 2015 von ursprünglich über 1000 Patientinnen bei der Auswertung nur noch etwa 100 unter Risiko übrig. Unklar ist auch, warum in der Auswertung derselben Studie von Gnant 2014 immerhin noch 668 Patientinnen unter Risiko berücksichtigt wurden.

Operationalisierung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben

Abgesehen von den hohen Nichtberücksichtigungsanteilen wurde in keiner der eingeschlossenen Prognosestudien die eigentlich relevante Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben, sondern lediglich das lokal- oder fernrezidivfreie Überleben berichtet. Auch dieser Punkt wurde im Rahmen der Anhörung adressiert (vergleiche dazu Abschnitt A4.4.5).

Festgelegter Grenzwert nicht erreicht

Ließe man bei der Bewertung der eingeschlossenen Prognosestudien alle in den vorangegangenen Abschnitten genannten methodischen Probleme außer Acht, ergäbe sich bei Betrachtung der Ergebnisse folgendes Bild (vergleiche Tabelle 26):

Fitzal 2015 hat offensichtlich keine Kaplan-Meier-Schätzer, sondern relative Häufigkeiten ohne Berücksichtigung der Zensierungen berichtet. Außerdem fehlen die Konfidenzintervalle, sodass die Bedingung, dass die Obergrenze des 95 %-KI die 5 % nicht überschreiten darf, nicht überprüfbar ist. Das Konfidenzintervall in Gnant 2014 könnte bei einseitiger Berechnung, wie sie im Berichtsplan festgelegt ist, unterhalb der Grenze von 5 % liegen. Da sich in Gnant 2014 keine Angaben finden, wie das Konfidenzintervall berechnet wurde, kann ein einseitiges Konfidenzintervall nur näherungsweise bestimmt werden. Unter der Annahme, dass es sich um eine Kaplan-Meier-Schätzung handelt, lässt sich aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der in Gnant 2014 zugrunde liegenden Standardabweichung nur eine Spanne angeben, in der sich die obere Konfidenzgrenze eines einseitigen Konfidenzintervalls bewegt. Diese Obergrenze eines einseitigen KIs (unter Verwendung der Formel von Kalbfleisch & Prentice) für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben bewegt sich vermutlich zwischen 4,9 % und 5,2 %.

Ohnehin hat keine der Prognosestudien den eigentlich interessierenden Endpunkt inkl. aller Rezidive, d. h. krankheitsfreies Überleben, ausgewertet. Rechnet man die fehlenden Lokalrezidive bzw. Fernrezidive (Fitzal 2015) hinzu, dürften die entsprechenden Anteile der Patientinnen mit Ereignis noch höher liegen. Insgesamt liegt aus keiner der eingeschlossenen Prognosestudien ein Ergebnis vor, das die 5 %-Grenze mit ausreichender Sicherheit unterschreiten würde.

Selbst bei Zugrundelegung unsicherer Annahmen, Ausweitung mehrerer Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts und Unterschreitung mehrerer methodischer Mindestanforderungen ließe sich daher für keinen Biomarker ein Nutzen anhand der Daten aus den eingeschlossenen Prognosestudien ableiten.

Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien

Studie		**Testnegative**		**Endpunkt**	**Testnegative**		**Testpositive**	
	Biomarker: Grenzwert Studie	**n_{neg} / N**	**Relative Häufigkeit testnegatives Ergebnis (%)**		**$n_{E,neg}$ / n_{neg}**	**Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]**	**$n_{E,pos}$ / (N-n_{neg})**	**Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]**
Buus 2016	EP low/high: 5 Trans ATAC	386 / 928	**41,6**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A./ 386	KMS:7,3 [5,1; 10,6]	k. A. / 542	20,8 [17,4; 24,7]
	Oncotype DX low/non-low: ≥ 18 Trans ATAC	573 / 928	**61,7**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 573	KMS:10,1 [7,7; 13,1]	k. A. / 355	23,5 [19,2; 28,5]
Fitzal 2015	EP low/high: 5 ABCSG-8	641 / 1324	**48,4**[a]	Lokalrezidive nach 10 Jahren	9 / 641	1,4[b] [k. A.]	26 / 683	3,8[b] [k. A.]
Filipits 2011	EP low/high: 5 ABCSG-6	191 / 378	**50,5**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A./ 191	KMS: 8 [3; 13]	k. A./ 187	KMS: 22 [15; 29]
	EP low/high: 5 ABCSG-8	641 / 1324	**48,4**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 641	KMS: 6 [2; 9]	k. A./ 683	KMS: 15 [11; 20]
Gnant 2014	PAM50[c] N0: ≤ 40 N1: ≤ 15 ABCSG-8	489 / 1397	**35,0**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	15 / 489	3,4 [2,1; 5,6][d]	113 / 908	mittel: 8,9 [6,4; 12,2][b] hoch: 20,1 [16,4; 24,4][b]

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien(Fortsetzung)

Studie		**Testnegative**		**Endpunkt**	**Testnegative**		**Testpositive**	
	Biomarker: Grenzwert Studie	**n_{neg} / N**	**Relative Häufigkeit testnegatives Ergebnis (%)**		**$n_{E,neg}$ / n_{neg}**	**Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]**	**$n_{E,pos}$ / (N-n_{neg})**	**Risikoschätzung zum Zeitpunkt 10 Jahre (%) [95 %-KI]**
Sgroi 2013	BCI-C[c]: < 5 TransATAC	361 / 597	**60,5**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 361	5,5[b] [k. A.] 6,8 [4,4; 10,0][b, e]	k. A. / 236	mittel: 17,3 [12,0; 24,7][b, e] hoch: 22,2 [15,3; 31,5][b, e]
	BCI-L[c]: < 5,0825 TransATAC	367 / 597	**61,5**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 367	3,9[b] [k. A.] 4,8 [3,0; 7,6][b, e]	k. A. / 230	mittel: 18,3 [12,7; 25,8][b, e] hoch: 29,0 [21,1; 39,1][b, e]
	Oncotype DX low/ intermediate/ high: ≥ 18, ≥ 31 Trans ATAC	378 / 597	**63,3**[a]	Fernrezidive nach 10 Jahren	k. A. / 378	6,5 [4,3; 9,7]	k. A. / 219	mittel: 15,8 [k. A.; k. A.] hoch: 27,1 [18,9; 37,8]

a: eigene Berechnung
b: keine Angabe zum verwendeten Schätzverfahren
c: Einteilung anhand des Risikoscores in „niedrig“, „mittel“ oder „hoch“. Der hier genannte Grenzwert bezieht sich jeweils auf die Gruppe mit niedrigem Risiko.
d: Keine Angaben zum verwendeten Verfahren für die Berechnung des zweiseitigen KI. Eine Berechnung des einseitigen 95 %-KI ist daher nur näherungsweise möglich. Unter der Annahme, dass es sich um eine Kaplan-Meier-Schätzung handelt, ergibt sich als Obergrenze eines einseitigen KIs (unter Verwendung der Formel von Kalbfleisch & Prentice) ein Wert zwischen 4,9 % und 5,2 %.
e: Auswertung inklusive 10 % HER2/neu-positiver Patientinnen

BCI-CEP: Breast-Cancer-Index-cubic-model; BCI-L: Breast-Cancer-Index-linear model; EP: EndoPredict; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KMS: Kaplan-Meier-Schätzung, N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; N0: ohne befallene Lymphknoten; N1: 1 bis 3 befallene Lymphknoten; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg}: Anzahl testnegativer Patientinnen; PAM50: Prosigna; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Fett: 15 %- Kriterium erfüllt

A4.3.3 Ergebnisse aus laufenden Studien

Während der Erstellung des vorliegenden Berichts wurden dem IQWiG von mehreren Herstellern und Studienautoren Ergebnisse laufender RCTs angekündigt. Die laufenden Studien waren auch Thema in einigen Stellungnahmen. Es erschien sehr wahrscheinlich, dass noch im Jahr 2016 Ergebnisse dieser Studien vorliegen würden, welche das Ergebnis des vorliegenden Berichts relevant verändern könnten. Daher wurde auf Wunsch des G-BA die Fertigstellung des Abschlussberichts verschoben, um auch angekündigte Daten dieser laufenden Studien in der Bewertung zu berücksichtigen. Nach den vorliegenden Informationen können aber die Studien MINDACT und TAILORx zunächst nur 5-Jahres-Auswertungen präsentieren. Gleiches gilt für die Studie PlanB, bei der ohnehin lediglich eine Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren vorgesehen ist. Aus allen 3 Studien wurden bereits Ergebnisse publiziert.

Bei der Studie MINDACT wurden 5-Jahres-Daten zu den randomisierten Gruppen veröffentlicht, die in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurden, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

Aus der TAILORx-Studie wurden bisher ausschließlich Ergebnisse zur nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert [32], also rein prognostische Daten. Die 5-Jahres-Rezidivrate der nur endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen sollten, wären die Voraussetzungen für den Einsatz des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt. Für eine vollständige Bewertung sollten jedoch die Ergebnisse zu allen Rezidiven (bzw. krankheitsfreiem Überleben) berichtet werden.

Auch bei den aus der Studie PlanB berichteten Daten zur Fragestellung handelt es sich um ausschließlich prognostische Auswertungen der nur endokrin behandelten Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12. Bisher liegt eine Publikation aber nur zu den 3-Jahresdaten vor, die keine Abschätzung über den interessierenden 10-Jahreszeitraum erlauben [34].

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 10 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut,

angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert worden waren (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan D14-01 [86]). Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurde folgender Aspekt angesprochen, der bereits in Abschnitt A4.3 adressiert wurde:

- Ergebnisse aus laufenden Studien

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.8 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 und A2.2 dargestellt.

A4.4.1 Grenzwert für die Vollständigkeit der Daten

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die vom IQWiG festgelegte Grenze für einen Nichtberücksichtigungsanteil der ursprünglich einzuschließenden Studienteilnehmer von 70 % nicht nachvollziehbar sei. Mehrere Stellungnehmende wiesen darüber hinaus auch darauf hin, dass die Arbeit von Simon et al. [35] in diesem Zusammenhang im Bericht nicht vollständig zitiert worden wäre.

Es wurde gefordert, statt eines festgelegten Grenzwerts jeweils zu überprüfen, ob die in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen repräsentativ für die ursprüngliche Stichprobe seien. In einer Stellungnahme wurde darüber hinaus eine Repräsentativität der ausgewerteten Tumorproben für die Grundgesamtheit gefordert.

Zunächst ist dazu festzuhalten, dass die Nichtberücksichtigung von Ergebnissen, die auf weniger als 70 % der ursprünglich einzuschließenden Patienten beruhen, allgemeiner methodischer Standard im IQWiG ist. Wie bereits im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht erläutert, sollte das Ziel einer jeden klinischen Studie sein, Auswertungen zu möglichst allen eingeschlossenen Patienten zu liefern. Unterhalb der Grenze von 70 % verbleibender Patienten sind die Ergebnisse von Studien jedoch nicht mehr ausreichend verlässlich interpretierbar, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass das Fehlen der Tumorproben zufallsbedingt und krankheitsunabhängig ist bzw. dies nahezu unmöglich zu überprüfen ist. Diese Grenze ist vergleichsweise liberal. In der methodischen Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [50].

Im Falle der Arbeiten von Paik 2006, Gnant 2014 und Sgroi 2013 wurden mehrere Autorenanfragen gestellt und detaillierte Analysen zu den jeweiligen Gründen für die Nichtberücksichtigung durchgeführt und in den entsprechenden Abschnitten des vorliegenden Berichts dokumentiert. In 5 der 6 eingeschlossenen Studien liegt der Nichtberücksichtigungsanteil bei mindestens 40 %, bei 3 dieser 5 Studien sogar über 50 %, trotz günstiger Annahmen für die Verwertbarkeit der Daten hinsichtlich der Gründe für fehlende Werte (vgl. dazu Abschnitte A3.2.2.1 und A3.2.2.2).

Die Arbeit von Simon [35] wurde im IQWiG-Bericht in diesem Zusammenhang lediglich zitiert, um zu belegen, dass auch andere Fachleute ähnliche Grenzwerte vorschlagen. Wir stimmen im Übrigen mit den Vorschlägen von Simon et al. überein, dass in bestimmten Fällen auch höhere Nichtberücksichtigungsanteile akzeptiert werden können. Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [51]. Im Falle der prospektiv-retrospektiven Studien werden beispielsweise Ausnahmen gemacht, wenn im Rahmen der ursprünglichen RCT in einigen Zentren keine Tumorproben konserviert wurden. Entsprechende Gründe fanden sich aber, wie bereits oben ausgeführt, in den 4 eingeschlossenen Prognosestudien für die Mehrzahl der Patientinnen nicht.

In einer weiteren Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass in RCTs weniger die Verluste insgesamt als vielmehr die differentiellen Verluste in Interventions- und Kontrollarm der RCT entscheidend für das Verzerrungspotenzial wären. Ein Grenzwert, bis zu dem die Verluste noch zu akzeptieren wären, wurde jedoch weder in den Stellungnahmen noch in der Erörterung genannt.

Wir stimmen der Feststellung zu, dass im Rahmen von vergleichenden Interventionsstudien insbesondere die differenziellen Nichtberücksichtigungsanteile in Interventions- und Kontrollarm Ursache für systematische Verzerrungen sein können. Wir sind jedoch der Auffassung, dass es keine verlässliche Methode gibt, um auszuschließen, dass bei vorhandenen Nichtberücksichtigungen in größerem Ausmaß keine systematische Selektion vorliegt. Ein Vergleich der Baselinecharakteristika kann allenfalls das Vorliegen eines nicht zufälligen Selektionsmechanismus bestätigen; mit Sicherheit ausschließen kann ihn eine derartige Analyse jedoch nicht.

In der prospektiv-retrospektiven Studie von Paik 2006 wurde eine Analyse lediglich für 5 Baseline-Charakteristika berichtet. Auf eine Autorenanfrage zu dieser Frage erhielt das IQWiG die folgende Antwort:

„As might be expected, there are some differences between the patients who were in the Genomic Health study and those who weren't (see attached Table A1 online appendix in Paik et al JCO 2006). However, there is no evidence to indicate that any selection biases differed between the two randomized treatment arms."

Die zitierte Analyse basiert lediglich auf 5 Baselinecharakteristika. Bezüglich vieler anderer relevanter Charakteristika (z. B. Anzahl der befallenen Lymphknoten, Ki67-Status etc.) liegt eine solche Analyse nicht vor. Relevante Unterschiede sind daher nicht mit ausreichender Sicherheit auszuschließen.

Aus den genannten Gründen erscheint es daher in diesem Fall nicht angebracht, von der üblichen Methodik abzurücken. Die Ergebnisse der Arbeit von Paik 2006 werden daher weiterhin als nicht aussagekräftig bewertet und können nicht berücksichtigt werden.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Bericht.

A4.4.2 Dauer der Nachbeobachtung in Prognosestudien

Eine mediane Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren, wie sie im Vorbericht für Prognosestudien gefordert wird, halten mehrere Stellungnehmende nicht für notwendig. Die mittlere Nachbeobachtungszeit sei nach Auffassung dieser Stellungnehmenden für eine Kaplan-Meier-Analyse ohne Relevanz. Es sei geradezu ein Charakteristikum dieser Methode, dass sie zuverlässige Aussagen für Zeitintervalle deutlich jenseits der mittleren Nachbeobachtungszeit zulasse, sofern für diese Zeitintervalle noch Datenpunkte in ausreichender Anzahl vorlägen.

Eine mediane Nachbeobachtung von 10 Jahren bedeutet, dass nach 10 Jahren nur noch 50 % aller ursprünglich eingeschlossenen Patienten unter Risiko stehen. Diese Grenze ist im Vorbericht nicht wegen methodischer Unzulänglichkeiten der Kaplan-Meier-Analysen festgelegt worden. Vielmehr war der Hintergrund die Sicherstellung einer ausreichenden Repräsentativität der ausgewerteten Tumorproben für das ursprünglich einzuschließende Kollektiv (Vermeidung eines Selektionsbias). Wie bereits oben erwähnt, wäre im Idealfall eine Auswertung aller eingeschlossenen Patienten wünschenswert. Vor diesem Hintergrund erschienen 50 % vergleichsweise liberal. Da jedoch in Studien mit längeren Rekrutierungszeiten gewisse Teile der Stichprobe zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht die 10 Jahre Nachbeobachtung erreicht haben können und dies mit großer Wahrscheinlichkeit keine systematischen Verzerrungen hervorruft, wurde im Rahmen des Abschlussberichts dieses Einschlusskriterium abgeändert.

Daher werden in den Abschlussbericht alle Studien eingeschlossen, in denen Auswertungen über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren vorliegen, auch wenn nur ein Teil der Patientinnen (ggf. < 50 %) so lange unter Beobachtung stand.

In einer Stellungnahme wurde die Ansicht vertreten, dass eine Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren ausreiche, da die Chemotherapie primär in dieser Zeit wirke und danach keinen Einfluss auf die Rezidivraten mehr hätte. Hierzu wird die Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative (EBCTCG) zitiert [3].

In dieser Meta-Analyse wird dieser Zusammenhang jedoch ausdrücklich nicht gesehen:

„The effects of these adjuvant treatments on breast cancer mortality are generally remarkably persistent, with some gain during years 0–4 and then additional gains during years 5–9 and 10–14. Indeed, for each of the main comparisons studied (polychemotherapy vs no chemotherapy, one type of chemotherapy vs another, 5 years of tamoxifen vs no tamoxifen) there is no significant trend between years 0–4, 5–9, and 10–14 in the ratio (treatment vs control) of the annual death rates from breast cancer (figures 4, 6, and 9).“ [3]

Außerdem legten insbesondere die DGGG und die DGS in ihren Stellungnahmen und in der Erörterung großen Wert auf eine ausreichende Nachbeobachtung gerade bei hormonrezeptorpositiven Tumoren, um der vergleichsweise häufigen Spätmetastasierung Rechnung zu tragen. Von diesen Stellungnehmenden wurde auf explizite Nachfrage in der Erörterung die Richtigkeit und Notwendigkeit der 10 Jahre Nachbeobachtung noch einmal bestätigt.

Bezüglich der grundsätzlichen Nachbeobachtungsdauer von 10 Jahren ergibt sich für den Bericht daher keine Änderung.

A4.4.3 Dauer der Nachbeobachtung in randomisiert-kontrollierten Studien

Von mehreren Stellungnehmenden wurde darauf hingewiesen, dass die Mindestdauer der Nachbeobachtung für RCTs mit einem Jahr viel zu kurz sei. Dies sei im Sinne der Sicherheit der Patientinnen nicht akzeptabel.

Bezüglich der Endpunkte Rezidive oder Todesfälle stimmen wir mit den Stellungnehmenden überein. Um eine verlässliche Aussage zum Nutzen oder Schaden einer biomarkerbasierten Strategie zur Therapieentscheidung treffen zu können, bedarf es ähnlich langer Nachbeobachtungsdauern wie in den Prognosestudien. Schließlich ist es das primäre Ziel der biomarkerbasierten Strategien, einem erheblichen Teil der Patientinnen eine Chemotherapie zu ersparen, ohne dabei relevante Erhöhungen der Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiken in Kauf nehmen zu müssen. Um letztere Endpunkte valide erfassen zu können, bedarf es – insbesondere unter Sicherheitsaspekten – einer Nachbeobachtung von mindestens 10 Jahren.

Vor dem Hintergrund, dass aktuell keine Evidenz mit dieser Beobachtungszeit verfügbar ist, werden 5-Jahres-Zwischenauswertungen laufender RCTs ergänzend dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den 10-Jahres-Zeitraum zu erhalten.

Diese Vorgehensweise wurde in Abschnitt A2.2 im Methodenteil des Abschlussberichts entsprechend präzisiert.

A4.4.4 Grenzwert für das Rezidivrisiko in 10 Jahren

In mehreren Stellungnahmen wird der Grenzwert für ein Rezidivrisiko, der erforderlich ist, um aus einer prognostischen Aussage einen Nutzen abzuleiten, infrage gestellt. Im Vorbericht wurde er auf 5 % festgelegt. Die Stellungnehmenden führen dagegen einen publizierten internationalen Standard an, der bei 10 % liege. Niedrigere Grenzwerte würden zu einer

Zunahme der Chemotherapien und damit nach Aussage in einer Stellungnahme zu Übertherapie führen. Im Rahmen der Erörterung wurde außerdem die hohe durch die Chemotherapie bedingte Mortalität genannt, die für einen höheren Grenzwert sprechen würde.

Die Lektüre aller im Rahmen der beiden Stellungnahmeverfahren und Erörterungen angegebenen Referenzen zum internationalen Konsens [82,87,88] lieferte ein heterogenes Bild.

Harbeck et al. [82] bezeichnen mit Verweis auf die MINDACT-Studie [88] die 10 %-Grenze (für Rezidive in 10 Jahren) als internationalen Konsens. Die aktuelle Publikation zur ASCO-Leitlinie leitet ebenfalls einen Grenzwert von 10 % her [83]. Bei einem Ausgangsrisiko von 10 Prozent würde nämlich die Chemotherapie das Risiko um 3 Prozentpunkte reduzieren, ein Wert, der etwa von ihren schweren Nebenwirkungen aufgewogen würde. Im Gegensatz dazu finden sich in der angeführten Literatur auch Hinweise darauf, dass für einen relevanten Teil der Patientinnen bereits eine Senkung des Risikos (für ein Rezidiv in 10 Jahren) um einen Prozentpunkt bedeutsam wäre.

„As described herein for the validation study, the TRANSBIG consortium consensus was to consider as the low clinical risk group those patients with a 10-year breast cancer survival probability of at least 88% if their tumors were ER-positive and at least 92% if they were not, to account for the estimated absolute benefit of adjuvant endocrine therapy. This definition is also controversial, particularly considering that for many patients, gains of as little as 1% are meaningful, and hence a risk of relapse of 8% may also be considered too high.“ [88]

Nach der dem vorliegenden Bericht zugrunde liegenden Ableitung (vgl. Abschnitt A10) reduziert sich in der Gruppe der Frauen mit 5 % Rezidivrisiko in 10 Jahren die Anzahl an Todesfällen durch die Chemotherapie um etwa 6,5 von 1000 (= 0,65 %). Dies erscheint ausreichend hoch, um etwa 99 zusätzliche Hospitalisierungen (oder 20-30 schwere Nebenwirkungen [83]) aufzuwiegen.

In einigen Stellungnahmen wird darauf hingewiesen, dass in der Ableitung den Nebenwirkungen der Chemotherapie nicht ausreichend Rechnung getragen worden sei. Für die Schaden-Nutzen-Betrachtung einer Chemotherapie seien ihre irreversiblen Nebenwirkungen ganz wesentlich. Dabei seien neben akuten Todesfällen vor allem durch Infektionen und Sepsis Schädigungen der sensorischen Nerven der Patientinnen zu nennen; weiterhin Kardiomyopathien, nicht selten mit Todesfolge, und Sekundärtumore, primär des hämatopoetischen Systems und der Reproduktionsorgane.

Hierzu bleibt festzuhalten, dass die Datenlage zu den Nebenwirkungen der verschiedenen Chemotherapieregime und –generationen unzureichend dokumentiert ist. Außerdem machen die Stellungnehmenden keinen konkreten Vorschlag, wie die zu berücksichtigenden Nebenwirkungen in dem Modell berücksichtigt werden sollten.

Zusammenfassend wird eine Anhebung dieses Grenzwertes auf über 5 % aufgrund der Unsicherheiten der Annahmen dieser Ableitung, der gravierenden möglichen Konsequenzen für die Patientinnen (zum Beispiel Vorenthalten einer potenziell nützlichen Chemotherapie) und der durchaus heterogenen Darstellung in der Literatur als nicht sinnvoll erachtet. Abgesehen von den Limitationen der Ableitung im IQWiG-Vorbericht hat die Festlegung des Grenzwerts weder im Vorbericht noch im Abschlussbericht einen Einfluss auf das Fazit. Da keine eingeschlossene Prognosestudie auswertbare Ergebnisse liefert, ist ein Grenzwert im Rahmen dieses Berichts nicht fazitrelevant.

Insgesamt ergibt sich keine Änderung für die Berichtsmethodik.

A4.4.5 Operationalisierung des Endpunkts Rezidiv

Im Rahmen der Erörterung zum Vorbericht wurde des Weiteren diskutiert, welche Operationalisierung des Endpunkts Rezidiv für die vorliegende Fragestellung relevant sei. Einige Stellungnehmende waren der Auffassung, dass im Rahmen klinischer Entscheidungen lediglich die Prognose von Fernmetastasen entscheidend sei. In einer Stellungnahme wurde auf die Empfehlungen der STEEP (standardized definitions for efficacy end points) hingewiesen [89]. Die Stellungnehmenden sind der Auffassung, dass das Vorgehen des IQWiG im Gegensatz zu den etablierten, standardisierten Definitionen für Wirksamkeitsendpunkte in adjuvanten Brustkrebsstudien stünde.

Im vorliegenden Bericht sollen die Effekte einer biomarkergesteuerten Therapie auf patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Gemäß Methodik des Berichts stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Dies gilt nicht nur für Fernrezidive, sondern für jegliches Rezidiv, das als behandlungsbedürftig eingestuft wird. Aus Patientinnensicht ist dazu auch ein Primärkarzinom der kontralateralen Brust zu zählen. Die Methodik der Nutzenbewertung kann in diesem Punkt berechtigterweise von der klinischen Definition von Studienendpunkten gemäß STEEP-Empfehlungen abweichen, denn Patientinnen könnten beispielsweise auch durch die Vermeidung eines kontralateralen Mammakarzinoms von einer Chemotherapie profitieren. Aus diesem Grund wurde als Endpunkt hinsichtlich Morbidität grundsätzlich das krankheitsfreie Überleben definiert, also die Freiheit von jeglichen patientenrelevanten Diagnosen.

Für die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben ergibt sich daher keine Notwendigkeit einer Änderung der Berichtsmethodik. Auswertungen, die sich ausschließlich auf Fern- oder Lokalrezidive beschränken, wurden ergänzend betrachtet.

A4.4.6 Fragestellung des Berichts

In Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die GEICAM9906-EndoPredict-Studie [18] im Rahmen des Vorberichts falsch interpretiert worden wäre. Die prädiktive Aussage bezöge sich auf den Vergleich zweier Chemotherapieregime (FEC versus FEC+P). Die für die Fragestellung des Vorberichts relevante prognostische Aussagekraft der Testergebnisse sei

im Vorbericht nicht berücksichtigt worden. Zudem habe das IQWiG hier eine falsche Indikation für den Biomarkertest untersucht.

Wie in den Stellungnahmen richtig festgestellt, vergleicht die Studie Martin 2014 2 unterschiedliche Chemotherapiearme. Damit liefert diese Studie jedoch keine Ergebnisse zur primären Indikation des Tests, wie sie die Stellungnehmenden interpretieren. Dafür wäre ein Studienarm mit rein endokriner Therapie erforderlich gewesen.

Die Fragestellung des Berichts beinhaltet auch die Untersuchung des Nutzens von Biomarkern zur Entscheidung zwischen verschiedenen Chemotherapien. Zum besseren Verständnis wurde bereits im Vorbericht ein entsprechender Hinweis in Abschnitt A2.1.1.2 des Berichts ergänzt. Insofern ist die Studie Martin 2014 korrekt und in der einzig für die vorliegende Fragestellung sinnvollen Form ausgewertet worden.

Es ergibt sich kein methodischer Änderungsbedarf für den Bericht.

A4.4.7 Vergleich unterschiedlicher biomarkerbasierter Strategien

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der Bewertungsauftrag den Nutzen der biomarkerbasierten Strategien im Vergleich zu „anderen Methoden zur Entscheidungsfindung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie, insbesondere unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes und im Hinblick auf Verfahren ohne Einbeziehung von Biomarkern“ umfasse.

Zu dieser Fragestellung seien die Studien im Interaktionsdesign grundsätzlich nicht geeignet. Hier könne der Nutzen nämlich nur unter der Annahme abgeleitet werden, dass ohne den Einsatz des Biomarkers alle Frauen eine Chemotherapie erhalten würden. Dies entspreche jedoch nicht der aktuellen Versorgungsrealität in der zugrunde liegenden Patientengruppe. Um den Vergleich mit der aktuellen Versorgung besser zu erfassen, werden 2 unterschiedliche Studiendesigns vorgeschlagen: erstens RCTs im sogenannten Strategiedesign und zweitens Erfassung der Managementänderungen nach Verwendung des Tests im Vergleich zu bisherigen Entscheidungsstrategien ohne Biomarker.

Es ist richtig, dass mit den gefundenen Studien (Interaktionsdesign) in der Regel eine Aussage zum Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidungsstrategien im Vergleich zu der bisherigen Entscheidungsfindung nur unter Zuhilfenahme bestimmter Annahmen beziehungsweise indirekter Vergleiche getroffen werden kann. Wir stimmen der Einschätzung in den Stellungnahmen zu, dass für diese Frage RCTs im sogenannten Strategiedesign regelhaft erforderlich sind bzw. eine hohe Aussagekraft für den Vergleich entsprechender Strategien besitzen. Wenn jedoch – wie im vorliegenden Fall – für die Versorgung keine eindeutigen Empfehlungen existieren, können auch Ergebnisse aus Interaktionsstudien eine Aussage „im Vergleich zur bisherigen Entscheidungsstrategie“ ableiten lassen – selbst ohne davon ausgehen zu müssen, dass derzeit alle Frauen eine Chemotherapie erhalten.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die laufende OPTIMA-Studie hingewiesen, die nicht nur den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegenüber der Entscheidung ohne Biomarker untersucht, sondern zusätzlich auch verschiedene Biomarker miteinander vergleichen soll [90].

Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für die Methodik des Abschlussberichts.

A4.4.8 Studien mit Einschlussforderung

In mehreren Stellungnahmen wurden Studien benannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht hätten eingeschlossen werden sollen.

Alle genannten Studien wurden detailliert untersucht und hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung findet sich in Tabelle 27. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass zusätzlich zu den 4 bereits in den Vorbericht eingeschlossenen Studien nach Änderung der Nachbeobachtungsdauer als Einschlusskriterium eine weitere in den Stellungnahmen genannte Studie die Einschlusskriterien des Berichts erfüllt (Filipits 2011) [24]. (Eine weitere relevante Studie – Fitzal 2015 – wurde zusätzlich in der Nachrecherche identifiziert.)

Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen

Stellungnehmende Organisation	**Studie (zitierte Referenz)**	**Biomarker**	**Einschluss-kriterium nicht erfüllt**	**Kommentar**
Genomic Health Deutschland GmbH	TAILORx (Sparano 2015) [32]	Oncotype	E4b	nur 5 Jahre Nachbeobachtung
	transATAC (Dowsett 2010) [75]	Oncotype	E4b	nur 9 Jahre Nachbeobachtung
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) & Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	GEICAM-9906 (Martin 2014) [18]	EndoPredict	Einschluss (Interven-tionsstudie)	Als Prognosestudie ungeeignet, da in beiden Armen eine Chemotherapie verabreicht wurde
NanoString Technologies GmbH	ABCSG-8, TransATAC (Gnant 2015) [91]	PAM50	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	TransATAC (Dowset 2013) [84];	PAM50	E4b	kein präspezifizierter Grenzwert des Scores
	TransATAC / ABCSG-8 (Sestak 2015) [92]	PAM50	E4b	Beobachtung beginnt erst nach 5 Jahren, Patientinnen mit Rezidiv nach 0 bis 5 Jahren wurden ausgeschlossen.
	DBCG-Kohorte (Ejlertsen 2015) [93]	Prosigna	E6a	nur Abstract, keine Vollpublikation
	DBCG-Kohorte (Lænkholm 2015) [94]	Prosigna	E6a	nur Abstract, keine Vollpublikation.
	DBCG-Kohorte (Lænkholm 2015) [95]	Prosigna	E6a	nur Abstract, keine Vollpublikation
	CALGB 9741 (Ligibel 2015) [96]	PAM50	E2a	PAM50 wurde lediglich zur Ermittlung der bekannten intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms eingesetzt (siehe Kapitel 1).
	NCIC.CTG MA.5 (Cheang 2012) [97]	PAM50	E2a	PAM50 wurde lediglich zur Ermittlung der bekannten intrinsischen Subtypen des Mammakarzinoms eingesetzt (siehe Kapitel 1).
	NCIC CTG MA.21 (Liu 2015) [98]	PAM50	E1a	Anteil nicht relevanter Patientinnen mit > 3 befallenen Lymphknoten in der Auswertung > 20 %

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen (Fortsetzung)

Stellungnehmende Organisation	**Studie (zitierte Referenz)**	**Biomarker**	**Einschluss-kriterium nicht erfüllt**	**Kommentar**
Sividon Diagnostics GmbH	GEICAM-9906 (Martin 2014) [18]	EndoPredict	Einschluss (Interven-tionsstudie)	als Prognosestudie ungeeignet, da in beiden Armen eine Chemotherapie verabreicht wurde
	ABCSG6+8 (Filipits 2011) [24]	EndoPredict	Einschluss (Prognose-studie)	Studie ist im Abschlussbericht eingeschlossen. Sie wurde im Vorbericht aufgrund einer medianen Beobachtungszeit von unter 10 Jahren ausgeschlossen.
	ABCSG6+8 (Dubsky 2013a) [99]	EndoPredict	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG6+8 (Dubsky 2013b) [100]	EndoPredict	E3b	Endpunkte betrachten jeweils nicht den gesamten 10-Jahreszeitraum. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	Subgruppenanalysen des Herstellers	EndoPredict	nicht geprüft	Der Hersteller hat schriftlich darum gebeten, die Daten nicht zu verwenden, da diese noch nicht publiziert seien.
	TransATAC (Dowset 2015) [101]	EndoPredict	E5b	Konferenz-Vortrag, keine Vollpublikation
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. & Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V.	NSABP-B14 (Paik 2004) [102]	Oncotype	E1b	Die Hälfte der Patientinnen in NSABP-B14 erhielt keine Hormonbehandlung; Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt.
	SWOG 8814 (Albain 2010) [67]	Oncotype	E1a und E1b	Studie konnten nicht eingeschlossen werden, weil vom Hersteller auf Anfrage die notwendige Analyse – beschränkt auf die relevante Teilpopulation der Studie – nicht vorgelegt wurde
	TransATAC (Dowsett 2010)[75]	Oncotype	E4b	nur 9 Jahre Nachbeobachtung
	TransATAC (Cuzick 2011) [76]	Oncotype	E4b	kein präspezifizierter Grenzwert des Scores
	TransATAC (Dowsett 2013) [84]	PAM50	E4b	kein präspezifizierter Grenzwert des Scores
	TransATAC (Dowsett 2015) [101]	EndoPredict	E5b	Konferenz-Vortrag, keine Vollpublikation
	ABCSG-6+8 (Filipits 2011) [24]	EndoPredict	Einschluss (Prognose-studie)	Studie ist im Abschlussbericht eingeschlossen. Sie wurde im Vorbericht aufgrund einer medianen Beobachtungszeit von unter 10 Jahren ausgeschlossen.

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Studien mit Einschlussforderung in den Stellungnahmen (Fortsetzung)

Stellungnehmende Organisation	**Studie (zitierte Referenz)**	**Biomarker**	**Einschluss-kriterium nicht erfüllt**	**Kommentar**
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) e. V. & Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP) e. V. (Fortsetzung)	ABCSG-6 (Dubsky 2013a) [99]	EndoPredict	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG-6 (Dubsky 2013b) [100]	EndoPredict	E3b	Endpunkte betrachten jeweils nicht den gesamten 10-Jahreszeitraum. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG-6+8 (Filipits 2011) [24]	EndoPredict	Einschluss (Prognos-estudie)	Studie ist im Abschlussbericht eingeschlossen. Sie wurde im Vorbericht aufgrund einer medianen Beobachtungszeit von unter 10 Jahren ausgeschlossen.
	ABCSG-8 (Dubsky 2013a) [99]	EndoPredict	E4b	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	ABCSG-8 (Dubsky 2013b) [100]	EndoPredict	E3b	Endpunkte betrachten jeweils nicht den gesamten 10-Jahreszeitraum. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	Geicam 9906 (Martin 2014) [18]	PAM50	Einschluss (Interven-tionsstudie)	als Prognosestudie ungeeignet, da in beiden Armen eine Chemotherapie verabreicht wurde
	Geicam9906 (Martin 2013)[103]	PAM50	E6a	Poster, keine Vollpublikation
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)	NSABP B14 NSABP B20 Tang 2011 [104]	Oncotype	E1a	Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt. Keine Subgruppenanalysen pro Studie.
	SWOG 8814 Albain 2010 [67]	Oncotype	E1a und E1b	Studie konnten nicht eingeschlossen werden, weil vom Hersteller die notwendige Analyse – beschränkt auf die relevante Teilpopulation der Studie – nicht vorgelegt wurde.
	NSABP B14 Paik 2004 [102]	Oncotype	E1b	Die Hälfte der Patientinnen in NSABP-B14 erhielt keine Hormonbehandlung; Studieneffekt in der Modellierung nicht berücksichtigt.
	NSABP B20 Paik 2006 [16]	Oncotype	Einschluss (Interven-tionsstudie)	Ergebnisse konnten nicht dargestellt werden, weil der Nichtberücksichtigungsanteil zu hoch war.

A5 Literatur

1. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.

2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011; 22(8): 1736-1747.

3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365(9472): 1687-1717.

4. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379(9814): 432-444.

5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011; 378(9793): 771-784.

6. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; (4): CD006243.

7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol 2007; 18(7): 1133-1144.

8. Wolters R, Wockel A, Wischnewsky M, Kreienberg R. Auswirkungen leitlinienkonformer Therapie auf das Überleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2011; 105(6): 468-475.

9. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. Per Med 2010; 7(1): 33-47.

10. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 2005; 23(9): 2020-2027.

11. Arndt T, Rothhämel S. Detektion von mRNA und Protein in situ. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 327-350.

12. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. Curr Med Chem 2010; 17(35): 4370-4377.

13. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). Breast cancer research protocols. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).

14. Kneitz S. Genexpressionsanalyse mit Microarrays. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 531-555.

15. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours: perspectives from clinical trials and clinical practice. Eur J Cancer 2014; 50(13): 2298-2302.

16. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(23): 3726-3734.

17. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89(22): 1673-1682.

18. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res 2014; 16(2): R38.

19. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(11): 805-814.

20. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.

21. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Natl Cancer Inst 2016; 108(11): djw149.

22. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet 2002; 359(9324): 2131-2139.

23. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1067-1076.

24. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011; 17(18): 6012-6020.

25. Schmid M, Jakesz R, Samonigg H, Kubista E, Gnant M, Menzel C et al. Randomized trial of tamoxifen versus tamoxifen plus aminoglutethimide as adjuvant treatment in postmenopausal breast cancer patients with hormone receptor-positive disease: Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6. J Clin Oncol 2003; 21(6): 984-990.

26. Dubsky PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 2012; 30(7): 722-728.

27. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 2005; 366(9484): 455-462.

28. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. Br J Cancer 2015; 112(8): 1405-1410.

29. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(5): 1298-1305.

30. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol 2014; 25(2): 339-345.

31. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180.

32. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2015; 373(21): 2005-2014.

33. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425.

34. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German study group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. J Clin Oncol 2016; 34(20): 2341-2349.

35. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009; 101(21): 1446-1452.

36. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiol 2009; 62(4): 364-373.

37. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. J Clin Oncol 2009; 27(24): 4027-4034.

38. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

39. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

40. Azim HA Jr, De Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Ann Oncol 2011; 22(9): 1939-1947.

41. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

42. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(1): 118-145.

43. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28(12): 873-879.

44. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2003; 138(1): W1-12.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

46. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. Cochrane Database Syst Rev 2010; (Suppl): 23.

47. Hayden JA, Van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. Ann Intern Med 2013; 158(4): 280-286.

48. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. BMJ 2001; 323(7306): 224-228.

49. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011; 155(8): 529-536.

50. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

51. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

52. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

53. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

54. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

55. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Genetic testing or clinical assessment in determining the need for chemotherapy in women with breast cancer that involves no more than 3 lymph nodes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433589.

56. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. MINDACT (microarray in node-negative and 1 to 3 positive lymph node disease may avoid chemotherapy): a prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31.

57. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. TAILORx tissue bank: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050750.

58. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. Program for the Assessment of Clinical Cancer Tests (PACCT-1): trial assigning individualized options for treatment; the TAILORx trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003810-32.

59. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037.

60. Geicam. A phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-Negative breast cancer with Recurrence Score (RS) of 25 or less [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000174-37.

61. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.

62. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.

63. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E.

64. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052.

65. NSABP Foundation. A clinical trial comparing the combination of TC Plus bevacizumab to TC alone and to TAC for women with node-positive or high-risk node-negative, HER2-negative breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2014 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00887536.

66. Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.

67. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11(1): 55-65.

68. Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination decision summary [online]. [Zugriff: 28.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

69. Nanostring Technologies. Prediction of late distant recurrence for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone using ABCSG-8 data: clinical study report [unveröffentlicht].

70. Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST); clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

71. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Kraemer S et al. Prospective WSG phase III PlanB trial: clinical outcome at 5 year follow up and impact of 21 gene recurrence score result, central/local-pathological review of grade, ER, PR and Ki67 in HR+/HER2- high risk node-negative and –positive breast cancer [online]. In: 10th European Breast Cancer Conference; 09.-11.03.2016; Amsterdam, Niederlande. [Zugriff: 02.09.2016]. URL: https://www.ecco-org.eu/Events/EBCC10/Abstract-search?abstractid=25372.

72. Women's Health Study Group. Studien: ADAPT [online]. [Zugriff: 21.10.2016]. URL: http://www.wsg-online.com/cms/default.aspx?ID=387&LID=1557&CID=4.

73. Hofmann D, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Schinkoethe T, Staib P et al. WSG ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer; study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial. Trials 2013; 14: 261.

74. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.

75. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010; 28(11): 1829-1834.

76. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4273-4278.

77. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1059-1065.

78. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch H, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Germering: Zuckschwerdt; 2008.

79. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2013; 17(44): 1-302.

80. Belgian Health Care Knowledge Centre. Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a rapid assessment [online]. 13.01.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. (KCE Reports; Band 237). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_237_Gene%20expression%20profiling_Report.pdf.

81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D13-02 [online]. 21.03.2014 [Zugriff: 07.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.

82. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. Eur J Cancer 2013; 49(8): 1825-1835.

83. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 08.02.2016 [Epub ahead of print].

84. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013; 31(22): 2783-2790.

85. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, Jannink I, Van de Velde CJ, Liefers GJ et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev 2014; 40(8): 1005-1018.

86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag D14-01 [online]. 15.07.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_DWA-Berichtsplan_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.

87. Müller BM, Keil E, Lehmann A, Winzer KJ, Richter-Ehrenstein C, Prinzler J et al. The EndoPredict gene-expression assay in clinical practice: performance and impact on clinical decisions. PLoS One 2013; 8(6): e68252.

88. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. J Clin Oncol 2008; 26(5): 729-735.

89. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. J Clin Oncol 2007; 25(15): 2127-2132.

90. Bartlett JMS, Stein RC, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell AF et al. Comparison of multiparameter tests in the UK OPTIMA-Prelim trial. Cancer Res 2014; 75(9 Suppl): P4-11-07.

91. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. Ann Oncol 2015; 26(8): 1685-1691.

92. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol 2015; 33(8): 916-922.

93. Ejlertsen B, Jensen MB, Eriksen JO, Kiboll T, Bruun Rasmussen B, Knoop AS et al. Validation of prediction of distant recurrence (DR) by Prosigna (PAM50) in subgroups of a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of node-positive (N1), hormone receptor positive (HR+), postmenopausal early breast cancer (EBC) patients allocated 5yr of endocrine therapy (ET) [Poster]. 2015 ASCO Annual Meeting; 29.05.-02.06.2015; Chicago, USA.

94. Lænkholm A, Jensen M, Eriksen J. Prediction of 10yr distant recurrence (DR) using the Prosigna (PAM50) assay in a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of postmenopausal Danish women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (EBC) allocated to 5yr of endocrine therapy (ET) alone. J Clin Oncol 2015; 33(Suppl): Abstract No 546.

95. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Kiboll T, Bruun Rasmussen B, Knoop AS et al. Prediction of late distant recurrence (DR) using the Prosigna (PAM50) test in a Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) cohort of postmenopausal women diagnosed with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (EBC) allocated to 5yr of endocrine therapy (ET) [Poster]. 2015 ASCO Annual Meeting; 29.05.-02.06.2015; Chicago, USA.

96. Ligibel JA, Cirrincione CT, Liu M, Citron M, Ingle JN, Gradishar W et al. Body mass index, PAM50 subtype, and outcomes in node-positive breast cancer: CALGB 9741 (Alliance). J Natl Cancer Inst 2015; 107(9): djv179.

97. Cheang MC, Voduc KD, Tu D, Jiang S, Leung S, Chia SK et al. Responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracycline substitution in the NCIC.CTG MA.5 randomized trial. Clin Cancer Res 2012; 18(8): 2402-2412.

98. Liu S, Chapman JAW, Burnell MJ, Levine MN, Pritchard KI, Whelan TJ et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 149(2): 439-448.

99. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(3): 640-647.

100. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Br J Cancer 2013; 109(12): 2959-2964.

101. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Kronenwett R, Denkert C, Krappmann K et al. EndoPredict (EPclin) score for estimating residual distant recurrence (DR) risk in ER+/HER2- breast cancer (br ca) patients treated with 5 years adjuvant endocrine therapy alone: validation and comparison with the oncotype DX recurrence score (RS). Cancer Res 2015; 76(4 Suppl): S3-01.

102. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004; 351(27): 2817-2826.

103. Martín M, Brase JC, Perou CM, Ruiz A, Prat A, Weber KE et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with EndoPredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: a GEICAM/ 9906 sub-study [Poster]. 36th San Antonio Breast Cancer Symposium; 10.-14.12.2013; San Antonio, USA.

104. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 133-142.

105. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. Lancet 2000; 356(9244): 1844-1847.

106. Bossuyt PMM, McCaffery K. Additional patient outcomes and pathways in evaluations of testing [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20(2).pdf.

107. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98(16): 1108-1117.

108. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(1): 41-47.

109. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

110. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. J Am Med Inform Assoc 2005; 12(4): 481-485.

111. Parker R, Tougas M, Hayden JA. Validating prognosis search filters using relative recall based on prognosis systematic reviews [Poster]. 21st Cochrane Colloquium; 19.-23.09.2013; Québec, Kanada.

A6 Studienlisten

A6.1 Studienlisten für RCTs

A6.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien (RCTs)

Martin 2014

Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. Breast Cancer Res 2014; 16(2): R38.

MINDACT

Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2016; 375(8): 717-729.

Paik 2006

Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.

Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(23): 3726-3734.

A6.1.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (RCTs)

Aguado Romeo MJ, Llanos Mendez A. Gene expression test for breast cancer: Oncotype. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-20_Oncotype.pdf.

Blue Cross and Blue Shield Association. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: BCBS; 2010. (TEC Assessments; Band 25(1)).

BlueCross BlueShield Association. Gene expression profiling in women with lymph node–negative breast cancer to select adjuvant chemotherapy [online]. 10.2014 [Zugriff: 11.09.2015]. (TEC Assessments; Band 25(1)). URL: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/29/29_3.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 24.01.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RC0517_OncotypeDX_NodePos%20Final.pdf.

Cuadros Celorrio M, Llanos Mendez A, Villegas Portero R. Mammaprint [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-17_Mammaprint.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D13-02 [online]. 21.03.2014 [Zugriff: 07.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.

Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of the clinical studies using the 21-gene assay. Oncologist 2010; 15(5): 447-456.

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes [online]. 01.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 160). URL: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/11102/cdc_11102_DS1.pdf.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. Ann Intern Med 2008; 148(5): 358-369.

Martínez Férez IM, Márquez Peláez S, Isabel Gómez R, Beltrán Calvo C. Prognostic genomic tests in early breast cancer: MammaPrint and Oncotype DX [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2013_3_Mammaprint.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010; 10(23): 1-57.

Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. HSAC Report 2010; 16(3): i-xvi; 1-102.

Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2013; 17(44): 1-302.

A6.1.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (RCTs)

E1 (Population)

1. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11(1): 55-65.

2. Ali AM, Provenzano E, Bartlett JMS, Abraham J, Driver K, Munro AF et al. Prognosis of early breast cancer by immunohistochemistry defined intrinsic sub-types in patients treated with adjuvant chemotherapy in the NEAT/BR9601 trial. Int J Cancer 2013; 133(6): 1470-1478.

3. Bartlett JM, Nielsen TO, Gao D, Gelmon KA, Quintayo MA, Starczynski J et al. TLE3 is not a predictive biomarker for taxane sensitivity in the NCIC CTG MA.21 clinical trial. Br J Cancer 2015; 113(5): 722-728.

4. Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D, Jarvinen T, Beauduin M, Vindevoghel A et al. HER-2 and topo-isomerase IIalpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. Ann Oncol 2001; 12(8): 1081-1089.

5. Erber R, Gluz O, Brunner N, Kreipe HH, Pelz E, Kates R et al. Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 150(2): 279-288.

6. Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O et al. HER2 and TOP2A in high-risk early breast cancer patients treated with adjuvant epirubicin-based dose-dense sequential chemotherapy. J Transl Med 2012; 10: 10.

7. Huang L, Chen T, Chen C, Chen S, Liu Y, Wu J et al. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. World J Surg Oncol 2013; 11: 307.

8. Irshad S, Gillett C, Pinder SE, A'Hern RP, Dowsett M, Ellis IO et al. Assessment of microtubule-associated protein (MAP)-Tau expression as a predictive and prognostic marker in TACT: a trial assessing substitution of sequential docetaxel for FEC as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(2): 331-341.

9. Liu S, Chapman JAW, Burnell MJ, Levine MN, Pritchard KI, Whelan TJ et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. Breast Cancer Res Treat 2015; 149(2): 439-448.

10. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol 2010; 28(10): 1677-1683.

11. Martin M, Prat A, Rodriguez-Lescure A, Caballero R, Ebbert MTW, Munarriz B et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 138(2): 457-466.

12. Pentheroudakis G, Batistatou A, Kalogeras KT, Kronenwett R, Wirtz RM, Bournakis E et al. Prognostic utility of beta-tubulin isotype III and correlations with other molecular and clinicopathological variables in patients with early breast cancer: a translational Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 179-193.

13. Pentheroudakis G, Kotoula V, Eleftheraki AG, Tsolaki E, Wirtz RM, Kalogeras KT et al. Prognostic significance of ESR1 gene amplification, mRNA/protein expression and functional profiles in high-risk early breast cancer: a translational study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). PLoS One 2013; 8(7): e70634.

14. Ross DT, Kim CY, Tang G, Bohn OL, Beck RA, Ring BZ et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody immunohistochemistry test in the NSABP B14 and B20 trials. Clin Cancer Res 2008; 14(20): 6602-6609.

15. Spears M, Yousif F, Lyttle N, Boutros PC, Munro AF, Twelves C et al. A four gene signature predicts benefit from anthracyclines: evidence from the BR9601 and MA.5 clinical trials. Oncotarget 2015; 6(31): 31693-31701.

16. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. J Clin Oncol 2011; 29(33): 4365-4372.

17. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 133-142.

18. Von Minckwitz G, Conrad B, Reimer T, Decker T, Eidtmann H, Eiermann W et al. A randomized phase 2 study comparing EC or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for nonfrail elderly patients with moderate to high-risk early breast cancer (ICE II-GBG 52). Cancer 20.06.2015 [Epub ahead of print].

19. Yamashita JI, Ogawa M, Sakai K. Prognostic significance of three novel biologic factors in a clinical trial of adjuvant therapy for node-negative breast cancer. Surgery 1995; 117(6): 601-608.

E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2013; 141(1): 13-22.

2. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2012; 104(14): 1068-1079.

3. Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. Cancer Invest 2009; 27(9): 885-890.

4. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van't Veer L, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. Eur J Cancer 2011; 47(18): 2742-2749.

E5 (Studientyp)

1. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. Breast 2009; 18(Suppl 3): S141-S145.

2. Bellocq JP, Luporsi E, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. UPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. Ann Pathol 2014; 34(5): 349-351.

3. Bertucci F, Borie N, Roche H, Bachelot T, Le Doussal JM, Macgrogan G et al. Gene expression profile predicts outcome after anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(2): 363-373.

4. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, Braga S, Loi S, Harrison JA et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3(10): 540-551.

5. Broder MS, Sing AP. A systematic review of the impact of molecular diagnostics on treatment decisions for patients with breast cancer. Journal of OncoPathology 2013; 1(2): 131-143.

6. Burke E, Trodden D, Plun-Favreau J, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay: a roadmap of clinical evidence. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S206.

7. Cardoso F. Microarray techology and its effect on breast cancer (re)classification and prediction of outcome. Breast Cancer Res 2003; 5(6): 303-304.

8. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. Mol Oncol 2007; 1(3): 246-251.

9. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. J Oncol Pharm Pract 2014; 20(1): 11-28.

10. Desmedt C, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ. Development and validation of gene expression profile signatures in early-stage breast cancer. Cancer Invest 2009; 27(1): 1-10.

11. Goldstein L, Ravdin P, Gray R, Yoshizawa C, Childs B, Rowley S. Prognostic utility of the 21-gene assay compared with Adjuvant! in hormone receptor (HR) positive operable breast cancer with 0-3 positive axillary nodes treated with adjuvant chemohormonal therapy (CHT): an analysis of intergroup trial E2197. 2007.

12. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. J Clin Oncol 2008; 26(25): 4063-4071.

13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). Arch Pathol Lab Med 2010; 134(7): e48-e72.

14. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33): 5287-5312.

15. Ingoldsby H, Webber M, Wall D, Scarrott C, Newell J, Callagy G. Prediction of Oncotype DX and TAILORx risk categories using histopathological and immunohistochemical markers by classification and regression tree (CART) analysis. Breast 2013; 22(5): 879-886.

16. Klem J, O'Shaughnessy JA. Gene expression profiling to predict outcome of chemotherapy for early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer 2003; 4(3): 176-178.

17. Knauer M, Mook S, Rutgers EJT, Bender RA, Hauptmann M, Van de Vijver MJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(3): 655-661.

18. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. Genet Med 2015; 17(7): 519-532.

19. Medical Services Advisory Committee. Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit [online]. 2014 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/023E081D1CAD7921CA257C8C00131BE5/$File/1342.1-PSD%20-%20MSACPSD-OncotypeDX%20(D14-1184441).PDF.

20. Mu K, Li L, Yang Q, Yun H, Kharaziha P, Ye DW et al. A standardized method for quantifying proliferation by Ki-67 and cyclin A immunohistochemistry in breast cancer. Ann Diagn Pathol 2015; 19(4): 243-248.

21. Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 299-306.

22. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? Breast 2011; 20(Suppl 3): S87-S91.

23. Paik S. Molecular profiling of breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18(1): 59-63.

24. Pultz BA, Da Luz FAC, De Faria PR, Oliveira APL, De Araujo RA, Silva MJB. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review. J Cancer 2014; 5(7): 559-571.

25. Reddy GK. Gene expression profiling predicts therapeutic response and prognosis in patients with breast cancer. Clin Breast Cancer 2005; 6(3): 199-201.

26. Retel VP, Groothuis-Oudshoorn CGM, Aaronson NK, Brewer NT, Rutgers EJT, Van Harten WH. Association between genomic recurrence risk and well-being among breast cancer patients. BMC Cancer 2013; 13: 295.

27. Rugo HS. New assay predicts response to chemotherapy and risk of recurrence in breast cancer patients. Oncology Report 2005; (Spring): 19-20.

28. Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, Recht A, Baehner FL, Shak S et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(2): 683-692.

29. Sparano JA, Goldstein LJ, Childs BH, Shak S, Brassard D, Badve S et al. Relationship between topoisomerase 2A RNA expression and recurrence after adjuvant chemotherapy for breast cancer. Clin Cancer Res 2009; 15(24): 7693-7700.

30. Teig B. Genomic signature in breast cancer: Oncotype DX [Französisch]. Ann Pathol 2013; 33(3): 225-228.

31. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. J Natl Cancer Inst 1997; 89(13): 917-931.

32. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Exp Clin Cancer Res 2013; 32: 105.

33. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. Clin Cancer Res 2013; 19(15): 4196-4205.

34. Ziogas DE. Genome-based approaches for the diagnosis of breast cancer: a review with perspective. Breast Cancer Manag 2014; 3(2): 173-193.

35. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. Future Oncol 2008; 4(5): 603-610.

E6 (Vollpublikation)

1. Blue Cross Blue Shield Association. Gene expression profiling for managing breast cancer treatment. Chicago: BCBS; 2005.

2. Blue Cross Blue Shield Association. Gene expression profiling of breast cancer to select women for adjuvant chemotherapy. Chicago: BCBS; 2007.

3. Hayes. Breast Cancer Index (BCI). Landsdale: Hayes; 2014.

4. Hayes. Gene expression profiling for prognosis of recurrence of primary breast cancer. Landsdale: Hayes; 2008. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010000100/frame.html.

5. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2013.

6. Hayes. Mammostrat for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2012.

7. Hayes. Oncotype DX for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2010.

8. Hayes. Oncotype DX for the prediction of recurrence of invasive breast cancer. Landsdale: Hayes; 2012.

9. Hayes. Prosigna breast cancer prognostic gene signature assay. Landsdale: Hayes; 2014.

10. Makinen E. Gene expression profiling tests for breast cancer (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 20.04.2015]. URL: http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010001443.

11. Martinez-Ferez I, Marquez-Peláez S, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Prognostic genomic tests in breast cancer: clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S200.

12. Medical Services Advisory Committee. Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer: application 1342; public summary document [online]. 28.11.2013 [Zugriff: 22.01.2016]. URL: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/0565498474138021CA257ABD00763D83/$File/1342-PSD-GeneExpressionProfiling-accessible%20(D14-2089675).pdf.

13. Nitz U, Gluz O, Kates RE, Hofmann D, Kreipe HH, Christgen M et al. Prognostic impact of discordance between different risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, central grade, Ki67): early outcome analysis from the prospective phase III WSG-PlanB trial. Cancer Res 2015; 75(9 Suppl 1): Abstract P4-11-01.

14. Nitz U, Gluz O, Kreipe H, Christgen M, Kates RE, Clemens M et al. Risk assessment by St.Gallen 2013 recommendation and Oncotype DX: results from the WSG PlanB trial. Breast 2015; 24(Suppl 1): S110.

15. Spears M, Lyttle NS, Yousif F, Munro AF, Twelves C, Pritchard KI et al. A four gene signature predicts anthracycline benefit: evidence from the BR9601 and MA5 breast cancer trials. Cancer Res 2015; 75(9 Suppl 1): Abstract P2-05-05.

16. Wuerstlein R, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Harbeck N. ADAPT: a WSG trial optimizing risk assessment and therapy response in early breast cancer. Breast 2013; 22(Suppl 1): S68.

A6.1.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Gluz O, Kreipe HH, Degenhardt T, Salem M, Kates RE, Shak S et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer: correlation analysis from the phase III WSG-plan B trial. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii18.

E5 (Studientyp)

1. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. London: NICE; 2013. (NICE Diagnostics Guidances; Band 10). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-oncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-1053623071429.

A6.2 Studienlisten für Prognosestudien

A6.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien (Prognosestudien)

Buus 2016

Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsky P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Natl Cancer Inst 2016; 108(11): djw149.

Filipits 2011

Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011; 17(18): 6012-6020.

Fitzal 2015

Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. Br J Cancer 2015; 112(8): 1405-1410.

Gnant 2014

Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. Clin Cancer Res 2014; 20(5): 1298-1305.

Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination decision summary [online]. [Zugriff: 28.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. Ann Oncol 2014; 25(2): 339-345.

Nanostring Technologies. Prediction of late distant recurrence for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone using ABCSG-8 data: clinical study report [unveröffentlicht].

Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST); clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Sgroi 2013

Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1067-1076.

A6.2.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Prognosestudien)

Blue Cross and Blue Shield Association. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: BCBS; 2010. (TEC Assessments; Band 25(1)).

Brufsky AM. Predictive and prognostic value of the 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer. Am J Clin Oncol 2014; 37(4): 404-410.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 24.01.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RC0517_OncotypeDX_NodePos%20Final.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive, HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node negative: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 20.04.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2014/RC0524%20Oncotype%20DX%20for%20node%20negative%20patients%20Final.pdf.

Cuadros Celorrio M, Llanos Mendez A, Villegas Portero R. Mammaprint [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-17_Mammaprint.pdf.

Cuadros M, Llanos A. Validation and clinical application of MammaPrint in patients with breast cancer [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2011; 136(14): 627-632.

Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. J Natl Cancer Inst 2012; 104(14): 1068-1079.

Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. Cancer Invest 2009; 27(9): 885-890.

Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism in breast cancer: a meta-analysis. Arch Med Res 2013; 44(1): 39-45.

Lyman GH, Kuderer NM. Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. Clin Breast Cancer 2006; 7(5): 372-379.

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes [online]. 01.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 160). URL: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/11102/cdc_11102_DS1.pdf.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. Ann Intern Med 2008; 148(5): 358-369.

Martínez Férez IM, Márquez Peláez S, Isabel Gómez R, Beltrán Calvo C. Prognostic genomic tests in early breast cancer: MammaPrint and Oncotype DX [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2013_3_Mammaprint.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2010; 10(23): 1-57.

Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. HSAC Report 2010; 16(3): i-xvi; 1-102.

Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2013; 17(44): 1-302.

A6.2.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Prognosestudien)

E1 (Population)

1. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. Int J Cancer 2005; 116(3): 340-350.

2. Abdel-Fatah TM, Arora A, Alsubhi N, Agarwal D, Moseley PM, Perry C et al. Clinicopathological significance of ATM-Chk2 expression in sporadic breast cancers: a comprehensive analysis in large cohorts. Neoplasia 2014; 16(11): 982-991.

3. Ahmed MA, Aleskandarany MA, Rakha EA, Moustafa RZ, Benhasouna A, Nolan C et al. A CD44-/CD24+ phenotype is a poor prognostic marker in early invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 133(3): 979-995.

4. Ahn SG, Lee HM, Lee HW, Lee SA, Lee SR, Leem SH et al. Prognostic discrimination using a 70-gene signature among patients with estrogen receptor-positive breast cancer and an intermediate 21-gene recurrence score. Int J Mol Sci 2013; 14(12): 23685-23699.

5. Akter S, Choi TG, Nguyen MN, Matondo A, Kim JH, Jo YH et al. Prognostic value of a 92-probe signature in breast cancer. Oncotarget 2015; 6(17): 15662-15680.

6. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11(1): 55-65.

7. Aleskandarany MA, Negm OH, Rakha EA, Ahmed MA, Nolan CC, Ball GR et al. TOMM34 expression in early invasive breast cancer: a biomarker associated with poor outcome. Breast Cancer Res Treat 2012; 136(2): 419-427.

8. Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MA, Powe DG, Paish EC, Macmillan RD et al. PIK3CA expression in invasive breast cancer: a biomarker of poor prognosis. Breast Cancer Res Treat 2010; 122(1): 45-53.

9. Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, Powe DG, Ellis IO, Green AR. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(3): 591-599.

10. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Aurora kinase A outperforms Ki67 as a prognostic marker in ER-positive breast cancer. Br J Cancer 2012; 106(11): 1798-1806.

11. Ambrogi F, Biganzoli E, Querzoli P, Ferretti S, Boracchi P, Alberti S et al. Molecular subtyping of breast cancer from traditional tumor marker profiles using parallel clustering methods. Clin Cancer Res 2006; 12(3 Pt 1): 781-790.

12. Andre F, Hatzis C, Anderson K, Sotiriou C, Mazouni C, Mejia J et al. Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2007; 13(7): 2061-2067.

13. Barry WT, Kernagis DN, Dressman HK, Griffis RJ, Hunter JD, Olson JA et al. Intratumor heterogeneity and precision of microarray-based predictors of breast cancer biology and clinical outcome. J Clin Oncol 2010; 28(13): 2198-2206.

14. Bartlett JM, Thomas J, Ross DT, Seitz RS, Ring BZ, Beck RA et al. Mammostrat as a tool to stratify breast cancer patients at risk of recurrence during endocrine therapy. Breast Cancer Res 2010; 12(4): R47.

15. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, Sorlie T, Hernandez-Boussard T, Lonning PE et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. Genes Chromosomes Cancer 2006; 45(11): 1033-1040.

16. Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A, Granjeaud S, Adelaide J, Tagett R et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. Hum Mol Genet 2000; 9(20): 2981-2991.

17. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, Vora HH, Suthar TP, Ghosh N et al. Prolactin as a local growth promoter in patients with breast cancer: GCRI experience. Eur J Surg Oncol 2000; 26(6): 540-547.

18. Bieche I, Tozlu S, Girault I, Lidereau R. Identification of a three-gene expression signature of poor-prognosis breast carcinoma. Mol Cancer 2004; 3(1): 37.

19. Bierie B, Chung CH, Parker JS, Stover DG, Cheng N, Chytil A et al. Abrogation of TGF-beta signaling enhances chemokine production and correlates with prognosis in human breast cancer. J Clin Invest 2009; 119(6): 1571-1582.

20. Bostner J, Skoog L, Fornander T, Nordenskjold B, Stal O. Estrogen receptor-alpha phosphorylation at serine 305, nuclear p21-activated kinase 1 expression, and response to tamoxifen in postmenopausal breast cancer. Clin Cancer Res 2010; 16(5): 1624-1633.

21. Bouchet C, Hacene K, Martin PM, Becette V, Tubiana-Hulin M, Lasry S et al. Breast cancer: prognostic value of a dissemination index based on 4 components of the urokinase-type plasminogen activator system [Französisch]. Pathol Biol (Paris) 2000; 48(9): 825-831.

22. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, Van Krimpen C et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; 117(3): 483-495.

23. Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, Van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. Ann Oncol 2011; 22(9): 2021-2030.

24. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98(17): 1183-1192.

25. Cadenas C, Franckenstein D, Schmidt M, Gehrmann M, Hermes M, Geppert B et al. Role of thioredoxin reductase 1 and thioredoxin interacting protein in prognosis of breast cancer. Breast Cancer Res 2010; 12(3): R44.

26. Cai H, Li X, Li J, Ao L, Yan H, Tong M et al. Tamoxifen therapy benefit predictive signature coupled with prognostic signature of post-operative recurrent risk for early stage ER+ breast cancer. Oncotarget 30.10.2015 [Epub ahead of print].

27. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. Clin Cancer Res 2006; 12(8): 2468-2475.

28. Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, Hastie T, Tibshirani R, Sorlie T et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(10): 3738-3743.

29. Chanrion M, Fontaine H, Rodriguez C, Negre V, Bibeau F, Theillet C et al. A new molecular breast cancer subclass defined from a large scale real-time quantitative RT-PCR study. BMC Cancer 2007; 7: 39.

30. Charpin-Taranger C, Dales JP, Garcia S, Andrac-Meyer L, Ramuz O, Carpentier-Meunier S et al. The immunohistochemical expression of CD105 is a marker for high metastatic risk and worse prognosis in breast cancers [Französisch]. Bull Acad Natl Med 2003; 187(6): 1129-1145.

31. Chen JQ, Litton J, Xiao L, Zhang HZ, Warneke CL, Wu Y et al. Quantitative immunohistochemical analysis and prognostic significance of TRPS-1, a new GATA transcription factor family member, in breast cancer. Hormones and Cancer 2010; 1(1): 21-33.

32. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2012; 18(16): 4465-4472.

33. Coates AS, Millar EK, O'Toole SA, Molloy TJ, Viale G, Goldhirsch A et al. Prognostic interaction between expression of p53 and estrogen receptor in patients with node-negative breast cancer: results from IBCSG trials VIII and IX. Breast Cancer Res 2012; 14(6): R143.

34. Conklin C, Huntsman D, Yorida E, Makretsov N, Turbin D, Bechberger JF et al. Tissue microarray analysis of connexin expression and its prognostic significance in human breast cancer. Cancer Lett 2007; 255(2): 284-294.

35. Dai H, Van't Veer L, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. Cancer Res 2005; 65(10): 4059-4066.

36. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Carpentier S, Djemli A et al. Prognostic significance of VEGF receptors, VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR/Flk-1) in breast carcinoma [Französisch]. Ann Pathol 2003; 23(4): 297-305.

37. Dales JP, Garcia S, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L, Haddad O, Lavaut MN et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor HIF-1alpha predicts early relapse in breast cancer: retrospective study in a series of 745 patients. Int J Cancer 2005; 116(5): 734-739.

38. Dalton L. Invasive breast cancer: stratification of histological grade by gene-based assays; a still relevant example from an older data set. Histopathology 2014; 65(3): 429-433.

39. Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. Clin Cancer Res 2007; 13(11): 3207-3214.

40. DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, Whalen SG, Moore D 2nd, Thor AD. Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23(6): 1152-1160.

41. Dorssers LC, Grebenchtchikov N, Brinkman A, Look MP, Van Broekhoven SP, De Jong D et al. The prognostic value of BCAR1 in patients with primary breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10(18 Pt 1): 6194-6202.

42. Drukker CA, Elias SG, Nijenhuis MV, Wesseling J, Bartelink H, Elkhuizen P et al. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer: a pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 2014; 148(3): 599-613.

43. Drukker CA, Van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJ, Bernards R, Van de Vijver MJ et al. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. Breast Cancer Res Treat 2014; 143(3): 587-592.

44. Eljuga D, Razumovic JJ, Bulic K, Petrovecki M, Draca N, Bulic SO. Prognostic importance of PAI-1 in node negative breast cancer patients--results after 10 years of follow up. Pathol Res Pract 2011; 207(5): 290-294.

45. Endo Y, Yamashita H, Takahashi S, Sato S, Yoshimoto N, Asano T et al. Immunohistochemical determination of the miR-1290 target arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) as a prognostic biomarker in breast cancer. BMC Cancer 2014; 14: 990.

46. Epping MT, Hart AA, Glas AM, Krijgsman O, Bernards R. PRAME expression and clinical outcome of breast cancer. Br J Cancer 2008; 99(3): 398-403.

47. Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ, Mihailovic A, Halfwerk H, Morozov P et al. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing. Cancer Res 2011; 71(13): 4443-4453.

48. Ferroni P, Roselli M, Portarena I, Formica V, Riondino S, La Farina F et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer: relationship with clinical outcome. Anticancer Res 2014; 34(3): 1153-1161.

49. Finek J, Holubec L Jr, Topolcan O, Elgrova L, Skalova A, Pecen L. The importance of prognostic factors in premenopausal women with breast cancer. Anticancer Res 2007; 27(4A): 1893-1896.

50. Fleischer T, Edvardsen H, Solvang HK, Daviaud C, Naume B, Borresen-Dale AL et al. Integrated analysis of high-resolution DNA methylation profiles, gene expression, germline genotypes and clinical end points in breast cancer patients. Int J Cancer 2014; 134(11): 2615-2625.

51. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. Cancer Res 2000; 60(3): 636-643.

52. Foekens JA, Ries C, Look MP, Gippner-Steppert C, Klijn JG, Jochum M. The prognostic value of polymorphonuclear leukocyte elastase in patients with primary breast cancer. Cancer Res 2003; 63(2): 337-341.

53. Franco R, Collina F, Di Bonito M, Botti G, Montanaro D, Di Maio L et al. HtrA1 loss is related to aggressive behavior parameters in sentinel node positive breast cancer. Histol Histopathol 2015; 30(6): 707-714.

54. Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, Gerteis A, Simon W, Aulitzky WE et al. c-erbB2 and topoisomerase IIalpha protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study. Breast Cancer Res 2005; 7(3): R374-R184.

55. Geng Q, Peng H, Chen F, Luo R, Li R. High expression of Sirt7 served as a predictor of adverse outcome in breast cancer. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8(2): 1938-1945.

56. Gerring Z, Pearson JF, Morrin HR, Robinson BA, Harris GC, Walker LC. Phosphohistone H3 outperforms Ki67 as a marker of outcome for breast cancer patients. Histopathology 2015; 67(4): 538-547.

57. Glynn SA, Boersma BJ, Dorsey TH, Yi M, Yfantis HG, Ridnour LA et al. Increased NOS2 predicts poor survival in estrogen receptor-negative breast cancer patients. J Clin Invest 2010; 120(11): 3843-3854.

58. Godoy P, Cadenas C, Hellwig B, Marchan R, Stewart J, Reif R et al. Interferon-inducible guanylate binding protein (GBP2) is associated with better prognosis in breast cancer and indicates an efficient T cell response. Breast Cancer 2014; 21(4): 491-499.

59. Gökmen-Polar Y, Neelamraju Y, Goswami CP, Gu X, Nallamothu G, Janga SC et al. Expression levels of SF3B3 correlate with prognosis and endocrine resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. Mod Pathol 2015; 28(5): 677-685.

60. Goyal S, Haffty BG. Development and validation of a gene profile predicting benefit of postmastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer; a study of gene expression in the DBCG82bc cohort: Tramm T, Mohammed H, Myhre S, et al (Aarhus Univ Hosp, Denmark; Univ of Oslo, Norway; Oslo Univ Hosp, Norway) Clin Cancer Res 20:5272-5280, 2014. Breast Diseases 2014; 26(2): 164-165.

61. Gravier E, Pierron G, Vincent-Salomon A, Gruel N, Raynal V, Savignoni A et al. A prognostic DNA signature for T1T2 node-negative breast cancer patients. Genes Chromosomes Cancer 2010; 49(12): 1125-1134.

62. Habashy HO, Rakha EA, Ellis IO, Powe DG. The oestrogen receptor coactivator CARM1 has an oncogenic effect and is associated with poor prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 307-316.

63. Hansen S, Overgaard J, Rose C, Knoop A, Laenkholm AV, Andersen J et al. Independent prognostic value of angiogenesis and the level of plasminogen activator inhibitor type 1 in breast cancer patients. Br J Cancer 2003; 88(1): 102-108.

64. Harbeck N, Alt U, Berger U, Krüger A, Thomssen C, Jänicke F et al. Prognostic impact of proteolytic factors (urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1, and cathepsins B, D, and L) in primary breast cancer reflects effects of adjuvant systemic therapy. Clin Cancer Res 2001; 7(9): 2757-2764.

65. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. Eur J Cancer 2013; 49(8): 1825-1835.

66. Hayashi N, Manyam GC, Gonzalez-Angulo AM, Niikura N, Yamauchi H, Nakamura S et al. Reverse-phase protein array for prediction of patients at low risk of developing bone metastasis from breast cancer. Oncologist 2014; 19(9): 909-914.

67. Hicks J, Muthuswamy L, Krasnitz A, Navin N, Riggs M, Grubor V et al. High-resolution ROMA CGH and FISH analysis of aneuploid and diploid breast tumors. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005; 70: 51-63.

68. Hildenbrand R, Schaaf A, Dorn-Beineke A, Allgayer H, Sutterlin M, Marx A et al. Tumor stroma is the predominant uPA-, uPAR-, PAI-1-expressing tissue in human breast cancer: prognostic impact. Histol Histopathol 2009; 24(7): 869-877.

69. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Huang CS, Huang CJ et al. Concurrent gene signatures for han chinese breast cancers. PLoS One 2013; 8(10): e76421.

70. Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. Lancet 2003; 361(9369): 1590-1596.

71. Huang S, Yee C, Ching T, Yu H, Garmire LX. A novel model to combine clinical and pathway-based transcriptomic information for the prognosis prediction of breast cancer. PLoS Comput Biol 2014; 10(9): e1003851.

72. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2012; 30(7): 729-734.

73. Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H et al. Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. Breast Cancer Res 2011; 13(5): R98.

74. Jegadeesh NK, Kim S, Prabhu RS, Oprea GM, Yu DS, Godette KG et al. The 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2015; 22(4): 1088-1094.

75. Jiang D, Zhao N. A clinical prognostic prediction of lymph node-negative breast cancer by gene expression profiles. J Cancer Res Clin Oncol 2006; 132(9): 579-587.

76. Jonsdottir K, Assmus J, Slewa A, Gudlaugsson E, Skaland I, Baak JP et al. Prognostic value of gene signatures and proliferation in lymph-node-negative breast cancer. PLoS One 2014; 9(3): e90642.

77. Kabir NN, Ronnstrand L, Kazi JU. Keratin 19 expression correlates with poor prognosis in breast cancer. Mol Biol Rep 2014; 41(12): 7729-7735.

78. Kerr DA 2nd, Wittliff JL. A five-gene model predicts clinical outcome in ER+/PR+, early-stage breast cancers treated with adjuvant tamoxifen. Hormones and Cancer 2011; 2(5): 261-271.

79. Keune WJ, Sims AH, Jones DR, Bultsma Y, Lynch JT, Jirstrom K et al. Low PIP4K2B expression in human breast tumors correlates with reduced patient survival: a role for PIP4K2B in the regulation of E-cadherin expression. Cancer Res 2013; 73(23): 6913-6925.

80. Kim MH, Koo JS, Lee S. FOXP3 expression is related to high Ki-67 index and poor prognosis in lymph node-positive breast cancer patients. Oncology 2013; 85(2): 128-136.

81. Klajic J, Fleischer T, Dejeux E, Edvardsen H, Warnberg F, Bukholm I et al. Quantitative DNA methylation analyses reveal stage dependent DNA methylation and association to clinico-pathological factors in breast tumors. BMC Cancer 2013; 13: 456.

82. Kotzsch M, Bernt K, Friedrich K, Luther E, Albrecht S, Gatzweiler A et al. Prognostic relevance of tumour cell-associated uPAR expression in invasive ductal breast carcinoma. Histopathology 2010; 57(3): 461-471.

83. Kotzsch M, Farthmann J, Meye A, Fuessel S, Baretton G, Tjan-Heijnen VC et al. Prognostic relevance of uPAR-del4/5 and TIMP-3 mRNA expression levels in breast cancer. Eur J Cancer 2005; 41(17): 2760-2768.

84. Koumoundourou D, Kassimatis T, Zolota V, Tzorakoeleftherakis E, Ravazoula P, Vassiliou V et al. Prognostic significance of TGFβ-1 and pSmad2/3 in breast cancer patients with T1-2,N0 tumours. Anticancer Res 2007; 27(4C): 2613-2620.

85. Kroenke CH, Sweeney C, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Habel LA et al. Race and breast cancer survival by intrinsic subtype based on PAM50 gene expression. Breast Cancer Res Treat 2014; 144(3): 689-699.

86. Langerod A, Zhao H, Borgan O, Nesland JM, Bukholm IR, Ikdahl T et al. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. Breast Cancer Res 2007; 9(3): R30.

87. Li Z, Peng L, Han S, Huang Z, Shi F, Cai Z et al. Screening molecular markers in early breast cancer of the same pathological types but with different prognoses using Agilent gene chip [Chinesisch]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2013; 33(10): 1483-1488.

88. Maciejczyk A, Lacko A, Ekiert M, Jagoda E, Wysocka T, Matkowski R et al. Elevated nuclear S100P expression is associated with poor survival in early breast cancer patients. Histol Histopathol 2013; 28(4): 513-524.

89. Magkou C, Nakopoulou L, Zoubouli C, Karali K, Theohari I, Bakarakos P et al. Expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the phosphorylated EGFR in invasive breast carcinomas. Breast Cancer Res 2008; 10(3): R49.

90. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. J Clin Oncol 2010; 28(10): 1677-1683.

91. Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin PM. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. Cancer Biol Ther 2011; 11(2): 277-283.

92. Mazouni C, Spyratos F, Romain S, Fina F, Bonnier P, Ouafik LH et al. A nomogram to predict individual prognosis in node-negative breast carcinoma. Eur J Cancer 2012; 48(16): 2954-2961.

93. McCabe A, Dolled-Filhart M, Camp RL, Rimm DL. Automated quantitative analysis (AQUA) of in situ protein expression, antibody concentration, and prognosis. J Natl Cancer Inst 2005; 97(24): 1808-1815.

94. McCarthy MM, Sznol M, DiVito KA, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM. Evaluating the expression and prognostic value of TRAIL-R1 and TRAIL-R2 in breast cancer. Clin Cancer Res 2005; 11(14): 5188-5194.

95. Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R, Sabel MS, Ghosh D et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. Cancer Res 2005; 65(24): 11259-11264.

96. Meunier-Carpentier S, Dales JP, Djemli A, Garcia S, Bonnier P, Andrac-Meyer L et al. Comparison of the prognosis indication of VEGFR-1 and VEGFR-2 and Tie2 receptor expression in breast carcinoma. Int J Oncol 2005; 26(4): 977-984.

97. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102(38): 13550-13555.

98. Mittempergher L, Saghatchian M, Wolf DM, Michiels S, Canisius S, Dessen P et al. A gene signature for late distant metastasis in breast cancer identifies a potential mechanism of late recurrences. Mol Oncol 2013; 7(5): 987-999.

99. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, Retel VP, Wesseling J, Linn SC et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. Ann Surg Oncol 2010; 17(5): 1406-1413.

100. Mook S, Schmidt MK, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, Floore A et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. Breast Cancer Res Treat 2009; 116(2): 295-302.

101. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, Van de Vijver MJ et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. Ann Oncol 2010; 21(4): 717-722.

102. Neri A, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, Mastrogiulio MG, Marrelli D et al. Is tissue inhibitor of metalloproteinase-1 a new prognosticator for breast cancer? An analysis of 266 cases. Hum Pathol 2012; 43(8): 1184-1191.

103. Nielsen TO, Andrews HN, Cheang M, Kucab JE, Hsu FD, Ragaz J et al. Expression of the insulin-like growth factor I receptor and urokinase plasminogen activator in breast cancer is associated with poor survival: potential for intervention with 17-allylamino geldanamycin. Cancer Res 2004; 64(1): 286-291.

104. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2010; 16(21): 5222-5232.

105. Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Shirane M et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has similar proliferation predictive power to various gene signatures in breast cancer. Cancer Sci 2012; 103(8): 1508-1512.

106. Nimeus-Malmström E, Krogh M, Malmström P, Strand C, Fredriksson I, Karlsson P et al. Gene expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without postoperative radiotherapy. Breast Cancer Res 2008; 10(2): R34.

107. Offersen BV, Alsner J, Ege Olsen K, Riisbro R, Brünner N, Sørensen FB et al. A comparison among HER2, TP53, PAI-1, angiogenesis, and proliferation activity as prognostic variables in tumours from 408 patients diagnosed with early breast cancer. Acta Oncol 2008; 47(4): 618-632.

108. O'Leary PC, Terrile M, Bajor M, Gaj P, Hennessy BT, Mills GB et al. Peroxiredoxin-1 protects estrogen receptor alpha from oxidative stress-induced suppression and is a protein biomarker of favorable prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res 2014; 16(4): R79.

109. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med 2004; 351(27): 2817-2826.

110. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(23): 3726-3734.

111. Pande M, Thompson PA, Do KA, Sahin AA, Amos CI, Frazier ML et al. Genetic variants in the vitamin D pathway and breast cancer disease-free survival. Carcinogenesis 2013; 34(3): 587-594.

112. Parisi F, Gonzalez AM, Nadler Y, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM et al. Benefits of biomarker selection and clinico-pathological covariate inclusion in breast cancer prognostic models. Breast Cancer Res 2010; 12(5): R66.

113. Patani N, Douglas-Jones A, Mansel R, Jiang W, Mokbel K. Tumour suppressor function of MDA-7/IL-24 in human breast cancer. Cancer Cell Int 2010; 10: 29.

114. Patani N, Jiang W, Mansel R, Newbold R, Mokbel K. The mRNA expression of SATB1 and SATB2 in human breast cancer. Cancer Cell Int 2009; 9: 18.

115. Patani N, Jiang W, Mokbel K. Prognostic utility of glycosyltransferase expression in breast cancer. Cancer Genomics and Proteomics 2008; 5(6): 333-340.

116. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. Anticancer Res 2011; 31(12): 4115-4125.

117. Pawitan Y, Bjohle J, Amler L, Borg AL, Egyhazi S, Hall P et al. Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. Breast Cancer Res 2005; 7(6): R953-R964.

118. Pelkonen M, Luostari K, Tengström M, Ahonen H, Berdel B, Kataja V et al. Low expression levels of hepsin and TMPRSS3 are associated with poor breast cancer survival. BMC Cancer 2015; 15: 431.

119. Pinheiro C, Sousa B, Albergaria A, Paredes J, Dufloth R, Vieira D et al. GLUT1 and CAIX expression profiles in breast cancer correlate with adverse prognostic factors and MCT1 overexpression. Histol Histopathol 2011; 26(10): 1279-1286.

120. Prechtl A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. Int J Biol Markers 2000; 15(1): 73-78.

121. Radke I, Gotte M, Kersting C, Mattsson B, Kiesel L, Wülfing P. Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL-1, PRL-2, and PRL-3 in breast cancer. Br J Cancer 2006; 95(3): 347-354.

122. Rakha EA, Soria D, Green AR, Lemetre C, Powe DG, Nolan CC et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. Br J Cancer 2014; 110(7): 1688-1697.

123. Redmond AM, Byrne C, Bane FT, Brown GD, Tibbitts P, O'Brien K et al. Genomic interaction between ER and HMGB2 identifies DDX18 as a novel driver of endocrine resistance in breast cancer cells. Oncogene 2015; 34(29): 3871-3880.

124. Remacle A, McCarthy K, Noel A, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N et al. High levels of TIMP-2 correlate with adverse prognosis in breast cancer. Int J Cancer 2000; 89(2): 118-121.

125. Rennstam K, McMichael N, Berglund P, Honeth G, Hegardt C, Ryden L et al. Numb protein expression correlates with a basal-like phenotype and cancer stem cell markers in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 122(2): 315-324.

126. Ring BZ, Seitz RS, Beck R, Shasteen WJ, Tarr SM, Cheang MC et al. Novel prognostic immunohistochemical biomarker panel for estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(19): 3039-3047.

127. Rothe F, Ignatiadis M, Chaboteaux C, Haibe-Kains B, Kheddoumi N, Majjaj S et al. Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer. PLoS One 2011; 6(6): e20980.

128. Sanchez-Navarro I, Gamez-Pozo A, Pinto A, Hardisson D, Madero R, Lopez R et al. An 8-gene qRT-PCR-based gene expression score that has prognostic value in early breast cancer. BMC Cancer 2010; 10: 336.

129. Santarpia L, Iwamoto T, Di Leo A, Hayashi N, Bottai G, Stampfer M et al. DNA repair gene patterns as prognostic and predictive factors in molecular breast cancer subtypes. Oncologist 2013; 18(10): 1063-1073.

130. Schmidt M, Petry IB, Böhm D, Lebrecht A, Von Törne C, Gebhard S et al. Ep-CAM RNA expression predicts metastasis-free survival in three cohorts of untreated node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 125(3): 637-646.

131. Schröder C, Schumacher U, Fogel M, Feuerhake F, Müller V, Wirtz RM et al. Expression and prognostic value of L1-CAM in breast cancer. Oncol Rep 2009; 22(5): 1109-1117.

132. Schröder C, Witzel I, Müller V, Krenkel S, Wirtz RM, Janicke F et al. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137(8): 1193-1201.

133. Schveigert D, Cicenas S, Bruzas S, Samalavicius NE, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival. Adv Med Sci 2013; 58(1): 73-82.

134. Servant N, Bollet MA, Halfwerk H, Bleakley K, Kreike B, Jacob L et al. Search for a gene expression signature of breast cancer local recurrence in young women. Clin Cancer Res 2012; 18(6): 1704-1715.

135. Siddiqui SF, Pawelek J, Handerson T, Lin CY, Dickson RB, Rimm DL et al. Coexpression of beta1,6-N-acetylglucosaminyltransferase V glycoprotein substrates defines aggressive breast cancers with poor outcome. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14(11 Pt 1): 2517-2523.

136. Silwal-Pandit L, Vollan HK, Chin SF, Rueda OM, McKinney S, Osako T et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. Clin Cancer Res 2014; 20(13): 3569-3580.

137. Simpson NE, Lambert WM, Watkins R, Giashuddin S, Huang SJ, Oxelmark E et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance. Cancer Res 2010; 70(21): 8446-8456.

138. Span PN, Manders P, Heuvel JJ, Thomas CM, Bosch RR, Beex LV et al. Expression of the transcription factor Ets-1 is an independent prognostic marker for relapse-free survival in breast cancer. Oncogene 2002; 21(55): 8506-8509.

139. Stefansson OA, Moran S, Gomez A, Sayols S, Arribas-Jorba C, Sandoval J et al. A DNA methylation-based definition of biologically distinct breast cancersubtypes. Mol Oncol 2015; 9(3): 555-568.

140. Stephen J, Murray G, Cameron DA, Thomas J, Kunkler IH, Jack W et al. Time dependence of biomarkers: non-proportional effects of immunohistochemical panels predicting relapse risk in early breast cancer. Br J Cancer 2014; 111(12): 2242-2247.

141. Sternlicht MD, Dunning AM, Moore DH, Pharoah PD, Ginzinger DG, Chin K et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15(11): 2107-2114.

142. Strand C, Ahlin C, Bendahl PO, Fjällskog ML, Hedenfalk I, Malmström P et al. Combination of the proliferation marker cyclin A, histological grade, and estrogen receptor status in a new variable with high prognostic impact in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 131(1): 33-40.

143. Sun B, Zhang F, Wu SK, Guo X, Zhang LL, Jiang ZF et al. Gene expression profiling for breast cancer prognosis in Chinese populations. Breast J 2011; 17(2): 172-179.

144. Symmans WF, Hatzis C, Sotiriou C, Andre F, Peintinger F, Regitnig P et al. Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4111-4119.

145. Szasz AM, Li Q, Eklund AC, Sztupinszki Z, Rowan A, Tokes AM et al. The CIN4 chromosomal instability qPCR classifier defines tumor aneuploidy and stratifies outcome in grade 2 breast cancer. PLoS One 2013; 8(2): e56707.

146. Talvinen K, Tuikkala J, Nevalainen O, Rantanen A, Hirsimaki P, Sundstrom J et al. Proliferation marker securin identifies favourable outcome in invasive ductal breast cancer. Br J Cancer 2008; 99(2): 335-340.

147. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. J Clin Oncol 2011; 29(33): 4365-4372.

148. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 133-142.

149. Teleki I, Szasz AM, Maros ME, Gyorffy B, Kulka J, Meggyeshazi N et al. Correlations of differentially expressed gap junction connexins Cx26, Cx30, Cx32, Cx43 and Cx46 with breast cancer progression and prognosis. PLoS One 2014; 9(11): e112541.

150. Tetu B, Brisson J, Wang CS, Lapointe H, Beaudry G, Blanchette C. Expression of cathepsin D, stromelysin-3, and urokinase by reactive stromal cells on breast carcinoma prognosis. Cancer 2001; 92(11): 2957-2964.

151. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. Cancer 2010; 116(13): 3112-3118.

152. Tokunaga E, Kimura Y, Oki E, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K et al. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. Int J Cancer 2006; 118(2): 284-289.

153. Toussaint J, Sieuwerts AM, Haibe-Kains B, Desmedt C, Rouas G, Harris AL et al. Improvement of the clinical applicability of the Genomic Grade Index through a qRT-PCR test performed on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. BMC Genomics 2009; 10: 424.

154. Tsutsui S, Yasuda K, Higashi H, Tahara K, Sugita S, Eguchi H et al. Prognostic implication of p53 protein expression in relation to nuclear pleomorphism and the MIB-1 counts in breast cancer. Breast Cancer 2004; 11(2): 160-168.

155. Turnbull AK, Arthur LM, Renshaw L, Larionov AA, Kay C, Dunbier AK et al. Accurate prediction and validation of response to endocrine therapy in breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33(20): 2270-2278.

156. Ullenhag GJ, Al-Attar A, Mukherjee A, Green AR, Ellis IO, Durrant LG. The TRAIL system is over-expressed in breast cancer and FLIP a marker of good prognosis. J Cancer Res Clin Oncol 2015; 141(3): 505-514.

157. Umemura S, Shirane M, Takekoshi S, Kusakabe T, Itoh J, Egashira N et al. Overexpression of E2F-5 correlates with a pathological basal phenotype and a worse clinical outcome. Br J Cancer 2009; 100(5): 764-771.

158. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347(25): 1999-2009.

159. Van den Broek AJ, Broeks A, Horlings HM, Canisius SV, Braaf LM, Langerod A et al. Association of the germline TP53 R72P and MDM2 SNP309 variants with breast cancer survival in specific breast tumor subgroups. Breast Cancer Res Treat 2011; 130(2): 599-608.

160. Van den Eynden GG, Smid M, Van Laere SJ, Colpaert CG, Van der Auwera I, Bich TX et al. Gene expression profiles associated with the presence of a fibrotic focus and the growth pattern in lymph node-negative breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(10): 2944-2952.

161. Van der Hage JA, Van den Broek LJ, Legrand C, Clahsen PC, Bosch CJ, Robanus-Maandag EC et al. Overexpression of P70 S6 kinase protein is associated with increased risk of locoregional recurrence in node-negative premenopausal early breast cancer patients. Br J Cancer 2004; 90(8): 1543-1550.

162. Vegran F, Boidot R, Bonnetain F, Cadouot M, Chevrier S, Lizard-Nacol S. Apoptosis gene signature of Survivin and its splice variant expression in breastcarcinoma. Endocr Relat Cancer 2011; 18(6): 783-792.

163. Vincent-Salomon A, Benhamo V, Gravier E, Rigaill G, Gruel N, Robin S et al. Genomic instability: a stronger prognostic marker than proliferation for early stage luminal breast carcinomas. PLoS One 2013; 8(10): e76496.

164. Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(2): 365-373.

165. Vuaroqueaux V, Urban P, Labuhn M, Delorenzi M, Wirapati P, Benz CC et al. Low E2F1 transcript levels are a strong determinant of favorable breast cancer outcome. Breast Cancer Res 2007; 9(3): R33.

166. Wang B, Li J, Sun M, Sun L, Zhang X. miRNA expression in breast cancer varies with lymph node metastasis and other clinicopathologic features. IUBMB Life 2014; 66(5): 371-377.

167. Wang C, Tran-Thanh D, Moreno JC, Cawthorn TR, Jacks LM, Wang DY et al. Expression of Abl interactor 1 and its prognostic significance in breast cancer: a tissue-array-based investigation. Breast Cancer Res Treat 2011; 129(2): 373-386.

168. Wang DY, Done SJ, Mc Cready DR, Leong WL. Validation of the prognostic gene portfolio, clinicomolecular triad classification, using an independent prospective breast cancer cohort and external patient populations. Breast Cancer Res 2014; 16: R71.

169. Wang L, Song LY, Liu YJ. Relationship between uPA/PAI-1 and clinical pathology factors in breast cancer tissues [Chinesisch]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment 2009; 16(22): 1765-1769.

170. Webster LR, Lee SF, Ringland C, Morey AL, Hanby AM, Morgan G et al. Poor-prognosis estrogen receptor-positive breast cancer identified by histopathologic subclassification. Clin Cancer Res 2008; 14(20): 6625-6633.

171. Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. Clin Cancer Res 2008; 14(10): 2988-2993.

172. Xia R, Chen S, Zhang W, Chen Y, Zhu R, Deng A. A 39-gene signature is associated with early occurrence of distant metastasis in primary lymph-node negative breast cancers. Neoplasma 2015; 62(5): 821-826.

173. Xu LP, Sun Y, Li W, Mai L, Guo YJ, Fan QX. MYC and MXI1 protein expression: potential prognostic significance in women with breast cancer in China. Oncol Res Treat 2014; 37(3): 118-123.

174. Yagmurdur MC, Atac FB, Tutar NU, Verdi H, Isiklar I, Ozdemir BH et al. Prognostic value of the PAI-1 4G/5G polymorphism in invasive ductal carcinoma of the breast. Int Surg 2008; 93(3): 163-168.

175. Yakirevich E, Samkari A, Holloway MP, Lu S, Singh K, Yu J et al. Total survivin and acetylated survivin correlate with distinct molecular subtypes of breast cancer. Hum Pathol 2012; 43(6): 865-873.

176. Yang X, Vasudevan P, Parekh V, Penev A, Cunningham JM. Bridging cancer biology with the clinic: relative expression of a GRHL2-mediated gene-set pair predicts breast cancer metastasis. PLoS One 2013; 8(2): e56195.

177. Yao K, Goldschmidt R, Turk M, Wesseling J, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. Molecular subtyping improves diagnostic stratification of patients with primary breast cancer into prognostically defined risk groups. Breast Cancer Res Treat 2015; 154(1): 81-88.

178. Yasuoka H, Kodama R, Tsujimoto M, Yoshidome K, Akamatsu H, Nakahara M et al. Neuropilin-2 expression in breast cancer: correlation with lymph node metastasis, poor prognosis, and regulation of CXCR4 expression. BMC Cancer 2009; 9: 220.

179. Ye L, Bokobza S, Li J, Moazzam M, Chen J, Mansel RE et al. Bone morphogenetic protein-10 (BMP-10) inhibits aggressiveness of breast cancer cells and correlates with poor prognosis in breast cancer. Cancer Sci 2010; 101(10): 2137-2144.

180. Yeh YT, Hou MF, Chung YF, Chen YJ, Yang SF, Chen DC et al. Decreased expression of phosphorylated JNK in breast infiltrating ductal carcinoma is associated with a better overall survival. Int J Cancer 2006; 118(11): 2678-2684.

181. Yin ZQ, Liu JJ, Xu YC, Yu J, Ding GH, Yang F et al. A 41-gene signature derived from breast cancer stem cells as a predictor of survival. J Exp Clin Cancer Res 2014; 33(1): 49.

182. Yuan Y, Failmezger H, Rueda OM, Ali HR, Graf S, Chin SF et al. Quantitative image analysis of cellular heterogeneity in breast tumors complements genomic profiling. Sci Transl Med 2012; 4(157): 157ra143.

183. Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21(6): 1022-1028.

184. Zhang B, Cao X, Liu Y, Cao W, Zhang F, Zhang S et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognoses of invasive breast cancer. BMC Cancer 2008; 8: 83.

185. Zhang X, Shu XO, Cai Q, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Functional plasminogen activator inhibitor-1 gene variants and breast cancer survival. Clin Cancer Res 2006; 12(20 Pt 1): 6037-6042.

186. Zhang Y, Martens JW, Yu JX, Jiang J, Sieuwerts AM, Smid M et al. Copy number alterations that predict metastatic capability of human breast cancer. Cancer Res 2009; 69(9): 3795-3801.

187. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Naume B, Langerod A, Frigessi A et al. Combining gene signatures improves prediction of breast cancer survival. PLoS One 2011; 6(3): e17845.

E2 (Index-Biomarker)

1. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyratos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. Clin Cancer Res 2000; 6(12): 4745-4754.

2. Green AR, Powe DG, Rakha EA, Soria D, Lemetre C, Nolan CC et al. Identification of key clinical phenotypes of breast cancer using a reduced panel of protein biomarkers. Br J Cancer 2013; 109(7): 1886-1894.

3. Irigoyen MA, Garcia FV, Iturriagagoitia AC, Beroiz BI, Martinez MS, Grima FG. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics [Spanisch]. An Sist Sanit Navar 2011; 34(2): 219-233.

4. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, De Snoo FA et al. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. Breast Cancer Res Treat 2012; 133(1): 37-47.

5. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2011; 128(3): 633-641.

6. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012; 379(9814): 432-444.

7. Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. Acta Oncol 2014; 53(10): 1337-1346.

8. Uji K, Naoi Y, Kagara N, Shimoda M, Shimomura A, Maruyama N et al. Significance of TP53 mutations determined by next-generation "deep" sequencing in prognosis of estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer Lett 2014; 342(1): 19-26.

9. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. J Clin Oncol 2010; 28(10): 1684-1691.

10. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. Clin Cancer Res 2013; 19(15): 4196-4205.

E3 (Zielgröße)

1. Dubsky P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. Br J Cancer 2013; 109(12): 2959-2964.

2. Fu W, Lobocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. J Surg Oncol 2001; 77(3): 171-178.

3. Janssen EA, Slewa A, Gudlaugsson E, Jonsdottir K, Skaland I, Soiland H et al. Biologic profiling of lymph node negative breast cancers by means of microRNA expression. Mod Pathol 2010; 23(12): 1567-1576.

4. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. BMC Cancer 2011; 11: 140.

5. Kurshumliu F, Gashi-Luci L, Kadare S, Alimehmeti M, Gozalan U. Classification of patients with breast cancer according to Nottingham Prognostic Index highlights significant differences in immunohistochemical marker expression. World J Surg Oncol 2014; 12(1).

6. Kurzik-Dumke U, Hörner M, Nicotra MR, Koslowski M, Natali PG. In vivo evidence of htid suppressive activity on ErbB-2 in breast cancers over expressing the receptor. J Transl Med 2010; 8: 58.

7. Lopez C, Callau C, Bosch R, Korzynska A, Jaen J, Garcia-Rojo M et al. Development of automated quantification methodologies of immunohistochemical markers to determine patterns of immune response in breast cancer: a retrospective cohort study. BMJ Open 2014; 4(8): e005643.

8. Milyavsky M, Tabach Y, Shats I, Erez N, Cohen Y, Tang X et al. Transcriptional programs following genetic alterations in p53, INK4A, and H-Ras genes along defined stages of malignant transformation. Cancer Res 2005; 65(11): 4530-4543.

9. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Veer LVL, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. Eur J Cancer 2011; 47(18): 2742-2749.

E4 (Studientyp)

1. Assessing the risk of breast cancer recurrence in node-positive patients with Oncotype DX and Adjuvant! Community Oncol 2008; 5(9): 485-487.

2. Abdel-Fatah TM, Perry C, Arora A, Thompson N, Doherty R, Moseley PM et al. Is there a role for base excision repair in estrogen/estrogen receptor-driven breast cancers? Antioxid Redox Signal 2014; 21(16): 2262-2268.

3. Abdel-Fatah TM, Russell R, Albarakati N, Maloney DJ, Dorjsuren D, Rueda OM et al. Genomic and protein expression analysis reveals flap endonuclease 1 (FEN1) as a key biomarker in breast and ovarian cancer. Mol Oncol 2014; 8(7): 1326-1338.

4. Abu-Khalf M, Pusztai L. Influence of genomics on adjuvant treatments for pre-invasive and invasive breast cancer. Breast 2013; 22(Suppl 2): S83-S87.

5. Acs G, Kiluk J, Loftus L, Laronga C. Comparison of Oncotype DX and Mammostrat risk estimations and correlations with histologic tumor features in low-grade, estrogen receptor-positive invasive breast carcinomas. Mod Pathol 2013; 26(11): 1451-1460.

6. Afentakis M, Dowsett M, Sestak I, Salter J, Howell T, Buzdar A et al. Immunohistochemical BAG1 expression improves the estimation of residual risk by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrazole or tamoxifen: a TransATAC study. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 253-262.

7. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. Breast 2009; 18(3): 171-174.

8. Al-azawi D, Leong S, Wong L, Kay E, Hill AD, Young L. HER-2 positive and p53 negative breast cancers are associated with poor prognosis. Cancer Invest 2011; 29(5): 365-369.

9. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. Breast 2009; 18(Suppl 3): S141-S145.

10. Albergaria A, Paredes J, Sousa B, Milanezi F, Carneiro V, Bastos J et al. Expression of FOXA1 and GATA-3 in breast cancer: the prognostic significance in hormone receptor-negative tumours. Breast Cancer Res 2009; 11(3): R40.

11. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Cancer stem cell markers in breast cancer: pathological, clinical and prognostic significance. Breast Cancer Res 2011; 13(6): R118.

12. Andres SA, Brock GN, Wittliff JL. Interrogating differences in expression of targeted gene sets to predict breast cancer outcome. BMC Cancer 2013; 13: 326.

13. Andres SA, Edwards AB, Wittliff JL. Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and inhibitor (PAI-1) in human breast carcinomas and their clinical relevance. J Clin Lab Anal 2012; 26(2): 93-103.

14. Aritake N, Tamaki Y, Masuda N, Nakano Y, Monden T, Noguchi S et al. High expression of two genes selected by iAFLP: a new prognostic factor of estrogen receptor-positive breast cancer. Oncol Rep 2004; 12(2): 381-387.

15. Arora A, Abdel-Fatah TM, Agarwal D, Doherty R, Moseley PM, Aleskandarany MA et al. Transcriptomic and protein expression analysis reveals clinicopathological significance of Bloom's syndrome helicase (BLM) in breast cancer. Mol Cancer Ther 2015; 14(4): 1057-1065.

16. Bai J, Yong HM, Chen FF, Song WB, Li C, Liu H et al. RUNX3 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139(11): 1813-1823.

17. Baker EA, Stephenson TJ, Reed MWR, Brown NJ. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. Mol Pathol 2002; 55(5): 300-304.

18. Barraclough DL, Sewart S, Rudland PS, Shoker BS, Sibson DR, Barraclough R et al. Microarray analysis of suppression subtracted hybridisation libraries identifies genes associated with breast cancer progression. Cell Oncol 2010; 32(1-2): 87-99.

19. Bartlett JM, Bloom KJ, Piper T, Lawton TJ, Van de Velde CJ, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. J Clin Oncol 2012; 30(36): 4477-4484.

20. Beck AH, Espinosa I, Gilks CB, Van de Rijn M, West RB. The fibromatosis signature defines a robust stromal response in breast carcinoma. Lab Invest 2008; 88(6): 591-601.

21. Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RH, Vincent AD, Wesseling J et al. Phosphorylated p-70S6K predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen versus no systemic treatment. Breast Cancer Res 2014; 16(1): R6.

22. Behjati F, Atri M, Najmabadi H, Nouri K, Zamani M, Mehdipour P. Prognostic value of chromosome 1 and 8 copy number in invasive ductal breast carcinoma among Iranian women: an interphase FISH analysis. Pathol Oncol Res 2005; 11(3): 157-163.

23. Bellocq JP, Luporsi E, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. Ann Pathol 2014; 34(5): 349-351.

24. Bergamaschi A, Christensen BL, Katzenellenbogen BS. Reversal of endocrine resistance in breast cancer: interrelationships among 14-3-3, FOXM1, and a gene signature associated with mitosis. Breast Cancer Res 2011; 13(3): R70.

25. Bergamaschi A, Madak-Erdogan Z, Kim YJ, Choi YL, Lu H, Katzenellenbogen BS. The forkhead transcription factor FOXM1 promotes endocrine resistance and invasiveness in estrogen receptor-positive breast cancer by expansion of stem-like cancer cells. Breast Cancer Res 2014; 16(5): 436.

26. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, Vora HH, Suthar TP, Chikhlikar PR et al. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis. Ann Surg Oncol 2000; 7(4): 305-311.

27. Bianchini G, Pusztai L, Karn T, Iwamoto T, Rody A, Kelly C et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. Breast Cancer Res 2013; 15(5): R86.

28. Bleckmann A, Leha A, Artmann S, Menck K, Salinas-Riester G, Binder C et al. Integrated miRNA and mRNA profiling of tumor-educated macrophages identifies prognostic subgroups in estrogen receptor-positive breast cancer. Mol Oncol 2015; 9(1): 155-166.

29. Bonuccelli G, Castello-Cros R, Capozza F, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Tsirigos A et al. The milk protein alpha-casein functions as a tumor suppressor via activation of STAT1 signaling, effectively preventing breast cancer tumor growth and metastasis. Cell Cycle 2012; 11(21): 3972-3982.

30. Bozhanov SS, Angelova SG, Krasteva ME, Markov TL, Christova SL, Gavrilov IG et al. Alterations in p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 genes and their effect in modifying clinicopathological characteristics and overall survival of Bulgarian patients with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136(11): 1657-1669.

31. Buffa FM, Camps C, Winchester L, Snell CE, Gee HE, Sheldon H et al. MicroRNA-associated progression pathways and potential therapeutic targets identified by integrated mRNA and microRNA expression profiling in breast cancer. Cancer Res 2011; 71(17): 5635-5645.

32. Calabro A, Beissbarth T, Kuner R, Stojanov M, Benner A, Asslaber M et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009; 116(1): 69-77.

33. Cao H, Yang ZX, Jiang GQ. Expression and clinical significance of activating transcription factor 3 in human breast cancer. Iran J Basic Med Sci 2013; 16(11): 1151-1154.

34. Carvalho ST, Stiepcich MM, Fregnani JH, Nonogaki S, Rocha R, Soares FA. Evaluation of prognostic factors in stage IIA breast tumors and their correlation with mortality risk. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66(4): 607-612.

35. Castagnetta LA, Granata OM, Traina A, Ravazzolo B, Amoroso M, Miele M et al. Tissue content of hydroxyestrogens in relation to survival of breast cancer patients. Clin Cancer Res 2002; 8(10): 3146-3155.

36. Cava C, Bertoli G, Ripamonti M, Mauri G, Zoppis I, Della Rosa PA et al. Integration of mRNA expression profile, copy number alterations, and microRNA expression levels in breast cancer to improve grade definition. PLoS One 2014; 9(5): e97681.

37. Chai JC, Park S, Seo H, Cho SY, Lee YS. Identification of cancer-specific biomarkers by using microarray gene expression profiling. Biochip J 2013; 7(1): 57-62.

38. Chanrion M, Negre V, Fontaine H, Salvetat N, Bibeau F, Mac Grogan G et al. A gene expression signature that can predict the recurrence of tamoxifen-treated primary breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(6): 1744-1752.

39. Chen JQ, Bao Y, Lee J, Murray JL, Litton JK, Xiao L et al. Prognostic value of the trichorhinophalangeal syndrome-1 (TRPS-1), a GATA family transcription factor, in early-stage breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(10): 2534-2542.

40. Cheng CW, Wang HW, Chang CW, Chu HW, Chen CY, Yu JC et al. MicroRNA-30a inhibits cell migration and invasion by downregulating vimentin expression and is a potential prognostic marker in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(3): 1081-1093.

41. Cheng SH, Horng CF, West M, Huang E, Pittman J, Tsou MH et al. Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(28): 4594-4602.

42. Cheng WY, Ou Yang TH, Anastassiou D. Development of a prognostic model for breast cancersurvival in an open challenge environment. Sci Transl Med 2013; 5(181): 181ra150.

43. Cho EY, Choi YL, Han JJ, Kim KM, Oh YL. Expression and amplification of Her2, EGFR and cyclin D1 in breast cancer: immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization. Pathol Int 2008; 58(1): 17-25.

44. Chooniedass-Kothari S, Hamedani MK, Troup S, Hube F, Leygue E. The steroid receptor RNA activator protein is expressed in breast tumor tissues. Int J Cancer 2006; 118(4): 1054-1059.

45. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. J Oncol Pharm Pract 2014; 20(1): 11-28.

46. Cornejo KM, Kandil D, Khan A, Cosar EF. Theranostic and molecular classification of breast cancer. Arch Pathol Lab Med 2014; 138(1): 44-56.

47. Coutant C, Rouzier R, Qi Y, Lehmann-Che J, Bianchini G, Iwamoto T et al. Distinct p53 gene signatures are needed to predict prognosis and response to chemotherapy in ER-positive and ER-negative breast cancers. Clin Cancer Res 2011; 17(8): 2591-2601.

48. Creighton CJ, Casa A, Lazard Z, Huang S, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG et al. Insulin-like growth factor-I activates gene transcription programs strongly associated with poor breast cancer prognosis. J Clin Oncol 2008; 26(25): 4078-4085.

49. Cufer T, Borstnar S, Vrhovec I. Prognostic and predictive value of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitors PAI-1 and PAI-2 in operable breast cancer. Int J Biol Markers 2003; 18(2): 106-115.

50. Cufer T, Vrhovec I, Borstnar S. Prognostic significance of plasminogen activator inhibitor-1 in breast cancer, with special emphasis on locoregional recurrence-free survival. Int J Biol Markers 2002; 17(1): 33-41.

51. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. Nature 2012; 486(7403): 346-352.

52. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(32): 4273-4278.

53. Dahl E, Kristiansen G, Gottlob K, Klaman I, Ebner E, Hinzmann B et al. Molecular profiling of laser-microdissected matched tumor and normal breast tissue identifies karyopherin alpha2 as a potential novel prognostic marker in breast cancer. Clin Cancer Res 2006; 12(13): 3950-3960.

54. Dales JP, Beaufils N, Silvy M, Picard C, Pauly V, Pradel V et al. Hypoxia inducible factor 1alpha gene (HIF-1alpha) splice variants: potential prognostic biomarkers in breast cancer. BMC Med 2010; 8: 44.

55. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Andrac-Meyer L, Ramuz O et al. CD105 expression is a marker of high metastatic risk and poor outcome in breast carcinomas: correlations between immunohistochemical analysis and long-term follow-up in a series of 929 patients. Am J Clin Pathol 2003; 119(3): 374-380.

56. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L et al. Tie2/Tek expression in breast carcinoma: correlations of immunohistochemical assays and long-term follow-up in a series of 909 patients. Int J Oncol 2003; 22(2): 391-397.

57. Damasco C, Lembo A, Somma MP, Gatti M, Di Cunto F, Provero P. A signature inferred from Drosophila mitotic genes predicts survival of breast cancer patients. PLoS One 2011; 6(2): e14737.

58. De Cremoux P, Grandin L, Dieras V, Savignoni A, Degeorges A, Salmon R et al. Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen-activator-inhibitor type 1 predict metastases in good prognosis breast cancer patients. Anticancer Res 2009; 29(5): 1475-1482.

59. De Witte JH, Foekens JA, Brunner N, Heuvel JJ, Van Tienoven T, Look MP et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in cytosols and pellet extracts derived from primary breast tumours. Br J Cancer 2001; 85(1): 85-92.

60. DeGrendele H. Gene expression patterns in breast cancer may identify specific tumor phenotypes and predict disease outcome. Clin Breast Cancer 2002; 3(4): 240-242.

61. Dellapasqua S, Bagnardi V, Regan MM, Rotmensz N, Mastropasqua MG, Viale G et al. A risk score based on histopathological features predicts higher risk of distant recurrence in premenopausal patients with lymph node-negative endocrine-responsive breast cancer. Breast 2012; 21(5): 621-628.

62. Deng L, Chen J, Zhong XR, Luo T, Wang YP, Huang HF et al. Correlation between activation of PI3K/AKT/mTOR pathway and prognosis of breast cancer in Chinese women. PLoS One 2015; 10(3): e0120511.

63. Descotes F, Riche B, Saez S, De Laroche G, Datchary J, Roy P et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is the most significant of the usual tissue prognostic factors in node-negative breast ductal adenocarcinoma independent of urokinase-type plasminogen activator. Clin Breast Cancer 2008; 8(2): 168-177.

64. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, Romain S, Martin PM, Berthois Y. Clinical relevance of amphiregulin and VEGF in primary breast cancers. Int J Cancer 2004; 111(5): 733-740.

65. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, Romain S, Martin PM, Berthois Y. Determination of TGFbeta1 protein level in human primary breast cancers and its relationship with survival. Br J Cancer 2006; 94(2): 239-246.

66. Dong H, Lin YP, Ying XX, He PQ. The expressions of uPA and PAI-1 in patients with breast cancer and their clinical significance [Chinesisch]. Tumor 2013; 33(4): 361-367.

67. Dos Anjos Pultz B, Da Luz FA, De Faria PR, Oliveira AP, De Araujo RA, Silva MJ. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review. J Cancer 2014; 5(7): 559-571.

68. Dos Santos PB, Zanetti JS, Ribeiro-Silva A, Beltrao EI. Beta 1 integrin predicts survival in breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. Diagn Pathol 2012; 7: 104.

69. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. J Clin Oncol 2010; 28(11): 1829-1834.

70. Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, Mallon E, Howell A, Buzdar AU et al. Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. Steroids 2011; 76(8): 777-780.

71. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol 2013; 31(22): 2783-2790.

72. Dublin E, Hanby A, Patel NK, Liebman R, Barnes D. Immunohistochemical expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in breast carcinoma: fibroblastic expression has strong associations with tumor pathology. Am J Pathol 2000; 157(4): 1219-1227.

73. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol 2013; 24(3): 640-647.

74. Eissa S, Matboli M, Shehata HH. Breast tissue-based microRNA panel highlights microRNA-23a and selected target genes as putative biomarkers for breast cancer. Transl Res 2015; 165(3): 417-427.

75. Ertel A, Dean JL, Rui H, Liu C, Witkiewicz AK, Knudsen KE et al. RB-pathway disruption in breast cancer: differential association with disease subtypes, disease-specific prognosis and therapeutic response. Cell Cycle 2010; 9(20): 4153-4163.

76. Espinosa E, Vara JA, Redondo A, Sanchez JJ, Hardisson D, Zamora P et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. J Clin Oncol 2005; 23(29): 7278-7285.

77. Fan C, Prat A, Parker JS, Liu Y, Carey LA, Troester MA et al. Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. BMC Med Genomics 2011; 4: 3.

78. Feng Y, Sun B, Li X, Zhang L, Niu Y, Xiao C et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2007; 103(3): 319-329.

79. Finetti P, Guille A, Adelaide J, Birnbaum D, Chaffanet M, Bertucci F. ESPL1 is a candidate oncogene of luminal B breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2014; 147(1): 51-59.

80. Fleischer T, Frigessi A, Johnson KC, Edvardsen H, Touleimat N, Klajic J et al. Genome-wide DNA methylation profiles in progression to in situ and invasive carcinoma of the breast with impact on gene transcription and prognosis. Genome Biol 2014; 15(8): 435.

81. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24(11): 1665-1671.

82. Forse CL, Yilmaz YE, Pinnaduwage D, O'Malley FP, Mulligan AM, Bull SB et al. Elevated expression of podocalyxin is associated with lymphatic invasion, basal-like phenotype, and clinical outcome in axillary lymph node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2013; 137(3): 709-719.

83. Fox SB, Taylor M, Grondahl-Hansen J, Kakolyris S, Gatter KC, Harris AL. Plasminogen activator inhibitor-1 as a measure of vascular remodelling in breast cancer. J Pathol 2001; 195(2): 236-243.

84. Frings O, Augsten M, Tobin NP, Carlson J, Paulsson J, Pena C et al. Prognostic significance in breast cancer of a gene signature capturing stromal PDGF signaling. Am J Pathol 2013; 182(6): 2037-2047.

85. Gabriel B, Fischer DC, Orlowska-Volk M, Zur Hausen A, Schüle R, Müller JM et al. Expression of the transcriptional coregulator FHL2 in human breast cancer: a clinicopathologic study. J Soc Gynecol Investig 2006; 13(1): 69-75.

86. Garimella V, Hussain T, Agarwal V, Radhakrishna S, Fox JN, Kneeshaw PJ et al. Clinical response to primary letrozole therapy in elderly patients with early breast cancer: possible role for p53 as a biomarker. Int J Surg 2014; 12(8): 821-826.

87. Geffen DB, Amir N, Sion-Vardy N, Ariad S, Kachko L, Bayme M et al. Stage I breast cancer in a regional oncology practice in Israel 2002-2006: clinicopathologic features, risk estimation and planned therapy of 328 consecutive patients. Breast 2009; 18(5): 316-321.

88. Gelsi-Boyer V, Orsetti B, Cervera N, Finetti P, Sircoulomb F, Rouge C et al. Comprehensive profiling of 8p11-12 amplification in breast cancer. Mol Cancer Res 2005; 3(12): 655-667.

89. Germain DR, Graham K, Glubrecht DD, Hugh JC, Mackey JR, Godbout R. DEAD box 1: a novel and independent prognostic marker for early recurrence in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 127(1): 53-63.

90. Gerson Cwilich R, Alban de la Torre LF, Villalobos Prieto A, Serrano Olvera JA. Clinicopathological features, prognosis and influence in the adjuvant treatment of the risk recurrence groups determined by the 21 gene expression profile, Oncotype Dx, in early breast cancer [Spanisch]. Gac Med Mex 2012; 148(2): 117-124.

91. Giannopoulou I, Mylona E, Kapranou A, Mavrommatis J, Markaki S, Zoumbouli C et al. The prognostic value of the topographic distribution of uPAR expression in invasive breast carcinomas. Cancer Lett 2007; 246(1-2): 262-267.

92. Ginestier C, Cervera N, Finetti P, Esteyries S, Esterni B, Adelaide J et al. Prognosis and gene expression profiling of 20q13-amplified breast cancers. Clin Cancer Res 2006; 12(15): 4533-4544.

93. Glinsky GV, Higashiyama T, Glinskii AB. Classification of human breast cancer using gene expression profiling as a component of the survival predictor algorithm. Clin Cancer Res 2004; 10(7): 2272-2283.

94. Gluz O, Hofmann D, Würstlein R, Liedtke C, Nitz U, Harbeck N. Genomic profiling in luminal breast cancer. Breast Care (Basel) 2013; 8(6): 414-422.

95. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG- 8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence score and intrinsic subtype. Ann Oncol 2015; 26(8): 1685-1691.

96. Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, Nibbe AM, Visscher DW, Reynolds CA et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. Clin Cancer Res 2006; 12(7 Pt 1): 2080-2087.

97. Gong SJ, Rha SY, Chung HC, Yoo NC, Roh JK, Yang WI et al. Tissue urokinase-type plasminogen activator receptor levels in breast cancer. Int J Mol Med 2000; 6(3): 301-305.

98. Gu Y, Li P, Peng F, Zhang M, Zhang Y, Liang H et al. Autophagy-related prognostic signature for breast cancer. Mol Carcinog 25.01.2015 [Epub ahead of print].

99. Guler G, Uner A, Guler N, Han SY, Iliopoulos D, Hauck WW et al. The fragile genes FHIT and WWOX are inactivated coordinately in invasive breast carcinoma. Cancer 2004; 100(8): 1605-1614.

100. Gurbuz I, Ferralli J, Roloff T, Chiquet-Ehrismann R, Asparuhova MB. SAP domain-dependent Mkl1 signaling stimulates proliferation and cell migration by induction of a distinct gene set indicative of poor prognosis in breast cancer patients. Mol Cancer 2014; 13: 22.

101. Hallett RM, Hassell JA. E2F1 and KIAA0191 expression predicts breast cancer patient survival. BMC Res Notes 2011; 4: 95.

102. Han S, Park K, Kim HY, Lee MS, Kim HJ, Kim YD et al. Clinical implication of altered expression of Mad1 protein in human breast carcinoma. Cancer 2000; 88(7): 1623-1632.

103. Han YC, Zeng XX, Wang R, Zhao Y, Li BL, Song M. Correlation of p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway to uPA expression in breast cancer [Chinesisch]. Ai Zheng 2007; 26(1): 48-53.

104. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. J Clin Oncol 2006; 24(13): 2113-2122.

105. Harbeck N, Alt U, Berger U, Kates R, Krüger A, Thomssen C et al. Long-term follow-up confirms prognostic impact of PAI-1 and cathepsin D and L in primary breast cancer. Int J Biol Markers 2000; 15(1): 79-83.

106. Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. Int J Biol Markers 2000; 15(1): 116-122.

107. Harbeck N, Schmitt M, Vetter M, Krol J, Paepke D, Uhlig M et al. Prospective biomarker trials chemo N0 and NNBC-3 Europe validate the clinical utility of invasion markers uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer. Breast Care (Basel) 2008; 3(Suppl 2): 11-15.

108. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, Brown PH. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. Breast Cancer Res Treat 2014; 146(1): 211-220.

109. Hautala LC, Greco D, Koistinen R, Heikkinen T, Heikkila P, Aittomaki K et al. Glycodelin expression associates with differential tumour phenotype and outcome in sporadic and familial non-BRCA1/2 breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2011; 128(1): 85-95.

110. Hein S, Müller V, Köhler N, Wikman H, Krenkel S, Streichert T et al. Biologic role of activated leukocyte cell adhesion molecule overexpression in breast cancer cell lines and clinical tumor tissue. Breast Cancer Res Treat 2011; 129(2): 347-360.

111. Helms MW, Kemming D, Pospisil H, Vogt U, Buerger H, Korsching E et al. Squalene epoxidase, located on chromosome 8q24.1, is upregulated in 8q+ breast cancer and indicates poor clinical outcome in stage I and II disease. Br J Cancer 2008; 99(5): 774-780.

112. Hillner BE. A gene expression profile independently predicted disease outcome in young women with breast cancer. ACP J Club 2003; 138(3): 82.

113. Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozikov J, Coric M, Belev B, Vrbanec D. Prognostic value of different factors in breast carcinoma. Tumori 2004; 90(1): 112-119.

114. Hua S, Kallen CB, Dhar R, Baquero MT, Mason CE, Russell BA et al. Genomic analysis of estrogen cascade reveals histone variant H2A.Z associated with breast cancer progression. Mol Syst Biol 2008; 4(1): 188.

115. Huang CC, Tu SH, Huang CS, Lien HH, Lai LC, Chuang EY. Multiclass prediction with partial least square regression for gene expression data: applications in breast cancer intrinsic taxonomy. Biomed Res Int 2013; 2013: 248648.

116. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Liu JS, Huang CS et al. Prediction consistency and clinical presentations of breast cancer molecular subtypes for Han Chinese population. J Transl Med 2012; 10(Suppl 1): S10.

117. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S et al. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosisof tamoxifen-treated breast cancer patients. Hormones and Cancer 2012; 3(4): 147-159.

118. Issa AM, Chaudhari VS, Marchant GE. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. Expert Rev Mol Diagn 2015; 15(2): 277-286.

119. Jacquemier J, Bertucci F, Finetti P, Esterni B, Charafe-Jauffret E, Thibult ML et al. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumour is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma. Int J Cancer 2012; 130(1): 96-104.

120. Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, Esterni B, Extra JM, Houvenaeghel G et al. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer. Breast Cancer Res 2009; 11(2): R23.

121. Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. Cancer Res 2005; 65(3): 767-779.

122. Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, Kotkansalo T, Kronqvist P, Collan Y. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification; proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. Histopathology 2006; 48(6): 674-682.

123. Jamshidi M, Bartkova J, Greco D, Tommiska J, Fagerholm R, Aittomaki K et al. NQO1 expression correlates inversely with NFkappaB activation in human breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 132(3): 955-968.

124. Jansen MP, Knijnenburg T, Reijm EA, Simon I, Kerkhoven R, Droog M et al. Hallmarks of aromatase inhibitor drug resistance revealed by epigenetic profiling in breast cancer. Cancer Res 2013; 73(22): 6632-6641.

125. Jerevall PL, Ma XJ, Li H, Salunga R, Kesty NC, Erlander MG et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. Br J Cancer 2011; 104(11): 1762-1769.

126. Jonsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringner M, Holm K, Hegardt C et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. Breast Cancer Res 2010; 12(3): R42.

127. Joshi H, Bhanot G, Borresen-Dale AL, Kristensen V. Potential tumorigenic programs associated with TP53 mutation status reveal role of VEGF pathway. Br J Cancer 2012; 107(10): 1722-1728.

128. Jung SY, Han W, Lee JW, Ko E, Kim E, Yu JH et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. Ann Surg Oncol 2009; 16(5): 1112-1121.

129. Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. BMC Cancer 2011; 11: 143.

130. Karlsson E, Delle U, Danielsson A, Olsson B, Abel F, Karlsson P et al. Gene expression variation to predict 10-year survival in lymph-node-negative breast cancer. BMC Cancer 2008; 8: 254.

131. Karn T, Ruckhäberle E, Hanker L, Müller V, Schmidt M, Solbach C et al. Gene expression profiling of luminal B breast cancers reveals NHERF1 as a new marker of endocrine resistance. Breast Cancer Res Treat 2011; 130(2): 409-420.

132. Kim C, Tang G, Pogue-Geile KL, Costantino JP, Baehner FL, Baker J et al. Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29(31): 4160-4167.

133. Kim HS. Leptin and leptin receptor expression in breast cancer. Cancer Res Treat 2009; 41(3): 155-163.

134. Kim S, Nam H, Lee D. Exploring molecular links between lymph node invasion and cancer prognosis in human breast cancer. BMC Syst Biol 2011; 5(Suppl 2): S4.

135. Klem J, O'Shaughnessy JA. Gene expression profiling to predict outcome of chemotherapy for early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer 2003; 4(3): 176-178.

136. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, Van de Vijver MJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(3): 655-661.

137. Knutson TP, Daniel AR, Fan D, Silverstein KA, Covington KR, Fuqua SA et al. Phosphorylated and sumoylation-deficient progesterone receptors drive proliferative gene signatures during breast cancer progression. Breast Cancer Res 2012; 14(3): R95.

138. Ko JH, Ko EA, Gu W, Lim I, Bang H, Zhou T. Expression profiling of ion channel genes predicts clinical outcome in breast cancer. Mol Cancer 2013; 12(1): 106.

139. Kobayashi T, Iwaya K, Moriya T, Yamasaki T, Tsuda H, Yamamoto J et al. A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. BMC Clin Pathol 2013; 13: 5.

140. Kok M, Linn S, Van de Vijver M. Estrogen receptor phenotypes defined by gene expression profiling. In: Fuqua SAW (Ed). Hormone receptors in breast cancer. New York: Springer; 2009. S. 231-248. (Cancer Treatment and Research; Band 147).

141. Konecny G, Untch M, Arboleda J, Wilson C, Kahlert S, Boettcher B et al. Her-2/neu and urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in breast cancer. Clin Cancer Res 2001; 7(8): 2448-2457.

142. Kotzsch M, Sieuwerts AM, Grosser M, Meye A, Fuessel S, Meijer-van Gelder ME et al. Urokinase receptor splice variant uPAR-del4/5-associated gene expression in breast cancer: identification of rab31 as an independent prognostic factor. Breast Cancer Res Treat 2008; 111(2): 229-240.

143. Kreike B, Hart G, Bartelink H, Van de Vijver MJ. Analysis of breast cancer related gene expression using natural splines and the Cox proportional hazard model to identify prognostic associations. Breast Cancer Res Treat 2010; 122(3): 711-720.

144. Krig SR, Frietze S, Simion C, Miller JK, Fry WH, Rafidi H et al. Lrig1 is an estrogen-regulated growth suppressor and correlates with longer relapse-free survival in ERα-positive breast cancer. Mol Cancer Res 2011; 9(10): 1406-1417.

145. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109(8): 2802-2807.

146. Lamelas ML, Vazquez J, Enguita MI, Rodriguez JC, Gonzalez LO, Merino AM et al. Apolipoprotein D expression in metastasic lymph nodes of breast cancer. Int J Surg Investig 2000; 2(4): 285-293.

147. Lamy PJ, Martin PM, Romieu G, Jacot W. Re: clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer; a systematic review. J Natl Cancer Inst 2013; 105(2): 149.

148. Lancashire LJ, Powe DG, Reis-Filho JS, Rakha E, Lemetre C, Weigelt B et al. A validated gene expression profile for detecting clinical outcome in breast cancer using artificial neural networks. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(1): 83-93.

149. Lane J, Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. The expression and prognostic value of the guanine nucleotide exchange factors (GEFs) Trio, Vav1 and TIAM-1 in human breast cancer. Int Semin Surg Oncol 2008; 5: 23.

150. Lee CH, Kuo WH, Lin CC, Oyang YJ, Huang HC, Juan HF. MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer. Int J Mol Sci 2013; 14(6): 11560-11606.

151. Lei H, Hemminki K, Johansson R, Altieri A, Enquist K, Henriksson R et al. PAI-1 -675 4G/5G polymorphism as a prognostic biomarker in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 109(1): 165-175.

152. Lembo A, Di Cunto F, Provero P. Shortening of 3'UTRs correlates with poor prognosis in breast and lung cancer. PLoS One 2012; 7(2): e31129.

153. Levicar N, Kos J, Blejec A, Golouh R, Vrhovec I, Frkovic-Grazio S et al. Comparison of potential biological markers cathepsin B, cathepsin L, stefin A and stefin B with urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 and clinicopathological data of breast carcinoma patients. Cancer Detect Prev 2002; 26(1): 42-49.

154. Li HC, Cao DC, Liu Y, Hou YF, Wu J, Lu JS et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2004; 88(1): 75-85.

155. Li J, Lenferink AE, Deng Y, Collins C, Cui Q, Purisima EO et al. Identification of high-quality cancer prognostic markers and metastasis network modules. Nat Commun 2010; 1: 34.

156. Liu J, Campen A, Huang S, Peng SB, Ye X, Palakal M et al. Identification of a gene signature in cell cycle pathway for breast cancer prognosis using gene expression profiling data. BMC Med Genomics 2008; 1: 39.

157. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. N Engl J Med 2007; 356(3): 217-226.

158. Liu Z, Zhang XS, Zhang S. Breast tumor subgroups reveal diverse clinical prognostic power. Sci Rep 2014; 4: 4002.

159. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. J Clin Oncol 2007; 25(10): 1239-1246.

160. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Wirapati P, Lallemand F, Tutt AM et al. Predicting prognosis using molecular profiling in estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. BMC Genomics 2008; 9: 239.

161. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. Thromb Haemost 2003; 90(3): 538-548.

162. Look MP. Pooled analysis of uPA and PAI-1 for prognosis in primary breast cancer patients. Int J Biol Markers 2000; 15(1): 70-72.

163. Look MP, Van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2002; 94(2): 116-128.

164. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB et al. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. Mod Pathol 2013; 26(4): 485-495.

165. Luporsi E, Bellocq JP, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. Oncologie 2014; 16(4): 196-206.

166. Luqmani YA, Temmim L, Parkar AH, Mathew M. Clinical implications of urokinase and tissue type plasminogen activators and their inhibitor (PAI-1) in breast cancer tissue. Oncol Rep 2002; 9(3): 645-651.

167. Luther T, Kotzsch M, Meye A, Langerholc T, Fussel S, Olbricht N et al. Identification of a novel urokinase receptor splice variant and its prognostic relevance in breast cancer. Thromb Haemost 2003; 89(4): 705-717.

168. Lyng MB, Laenkholm AV, Tan Q, Vach W, Gravgaard KH, Knoop A et al. Gene expression signatures that predict outcome of tamoxifen-treated estrogen receptor-positive, high-risk, primary breast cancer patients: a DBCG study. PLoS One 2013; 8(1): e54078.

169. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(9): 2601-2608.

170. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. Cancer Cell 2004; 5(6): 607-616.

171. Ma Y, Qian Y, Wei L, Abraham J, Shi X, Castranova V et al. Population-based molecular prognosis of breast cancer by transcriptional profiling. Clin Cancer Res 2007; 13(7): 2014-2022.

172. Maciejczyk A, Jagoda E, Wysocka T, Matkowski R, Gyorffy B, Lage H et al. ABCC2 (MRP2, cMOAT) localized in the nuclear envelope of breast carcinoma cells correlates with poor clinical outcome. Pathol Oncol Res 2012; 18(2): 331-342.

173. Madden SF, Clarke C, Gaule P, Aherne ST, O'Donovan N, Clynes M et al. BreastMark: an integrated approach to mining publicly available transcriptomic datasets relating to breast cancer outcome. Breast Cancer Res 2013; 15(4): R52.

174. Makretsov NA, Huntsman DG, Nielsen TO, Yorida E, Peacock M, Cheang MC et al. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10(18 Pt 1): 6143-6151.

175. Malmstrom P, Bendahl PO, Boiesen P, Brunner N, Idvall I, Ferno M. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(7): 2010-2019.

176. Manzano RG, Martinez-Navarro EM, Forteza J, Brugarolas A. Microarray phosphatome profiling of breast cancer patients unveils a complex phosphatase regulatory role of the MAPK and PI3K pathways in estrogen receptor-negative breast cancers. Int J Oncol 2014; 45(6): 2250-2266.

177. Marchionni L, Afsari B, Geman D, Leek JT. A simple and reproducible breast cancer prognostic test. BMC Genomics 2013; 14: 336.

178. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. Genet Med 2015; 17(7): 519-532.

179. Martin TA, Goyal A, Watkins G, Jiang WG. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer. Ann Surg Oncol 2005; 12(6): 488-496.

180. Mathioudaki K, Scorilas A, Ardavanis A, Lymberi P, Tsiambas E, Devetzi M et al. Clinical evaluation of PRMT1 gene expression in breast cancer. Tumor Biology 2011; 32(3): 575-582.

181. Mazouni C, Bonnier P, Romain S, Martin PM. A nomogram predicting the probability of primary breast cancer survival at 2- and 5-years using pathological and biological tumor parameters. J Surg Oncol 2011; 103(8): 746-750.

182. McKeen HD, Byrne C, Jithesh PV, Donley C, Valentine A, Yakkundi A et al. FKBPL regulates estrogen receptor signaling and determines response to endocrine therapy. Cancer Res 2010; 70(3): 1090-1100.

183. McLaughlin R, O'Hanlon D, McHale T, Connolly CE, Given HF. Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer. Ir J Med Sci 2001; 170(1): 11-13.

184. Mercier I, Casimiro MC, Wang C, Rosenberg AL, Quong J, Minkeu A et al. Human breast cancer-associated fibroblasts (CAFs) show caveolin-1 downregulation and RB tumor suppressor functional inactivation: implications for the response to hormonal therapy. Cancer Biol Ther 2008; 7(8): 1212-1225.

185. Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Dallol A, Buhmeida A, Al-Thubaity F et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis. Anticancer Res 2014; 34(3): 1355-1366.

186. Milde-Langosch K, Bamberger AM, Rieck G, Grund D, Hemminger G, Müller V et al. Expression and prognostic relevance of activated extracellular-regulated kinases (ERK1/2) in breast cancer. Br J Cancer 2005; 92(12): 2206-2215.

187. Miller PC, Clarke J, Koru-Sengul T, Brinkman J, El-Ashry D. A Novel MAPK-microRNA signature is predictive of hormone-therapy resistance and poor outcome in ER-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2015; 21(2): 373-385.

188. Modlich O, Bojar H. Can a 70-gene signature provide useful prognostic information in patients with node-negative breast cancer? Nat Clin Pract Oncol 2007; 4(4): 216-217.

189. Möllerström E, Delle U, Danielsson A, Parris T, Olsson B, Karlsson P et al. High-resolution genomic profiling to predict 10-year overall survival in node-negative breast cancer. Cancer Genet Cytogenet 2010; 198(2): 79-89.

190. Muranen TA, Greco D, Fagerholm R, Kilpivaara O, Kampjarvi K, Aittomaki K et al. Breast tumors from CHEK2 1100delC-mutation carriers: genomic landscape and clinical implications. Breast Cancer Res 2011; 13(5): R90.

191. Murray GI, Patimalla S, Stewart KN, Miller ID, Heys SD. Profiling the expression of cytochrome P450 in breast cancer. Histopathology 2010; 57(2): 202-211.

192. Muscat GE, Eriksson NA, Byth K, Loi S, Graham D, Jindal S et al. Research resource: nuclear receptors as transcriptome; discriminant and prognostic value in breast cancer. Mol Endocrinol 2013; 27(2): 350-365.

193. Mylona EE, Alexandrou PT, Giannopoulou IA, Rafailidis PI, Markaki S, Keramopoulos A et al. Study of the topographic distribution of ets-1 protein expression in invasive breast carcinomas in relation to tumor phenotype. Cancer Detect Prev 2006; 30(2): 111-117.

194. Naderi A, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG et al. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. Oncogene 2007; 26(10): 1507-1516.

195. Nagalla S, Chou JW, Willingham MC, Ruiz J, Vaughn JP, Dubey P et al. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. Genome Biol 2013; 14(4): R34.

196. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Prediction of pathologic complete response to sequential paclitaxel and 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide therapy using a 70-gene classifier for breast cancers. Cancer 2011; 117(16): 3682-3690.

197. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. High genomic grade index associated with poor prognosis for lymph node-negative and estrogen receptor-positive breast cancers and with good response to chemotherapy. Cancer 2011; 117(3): 472-479.

198. Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2013; 140(2): 299-306.

199. National Horizon Scanning Centre. Oncotype DX prognostic and predictive test for early breast cancer [online]. 01.04.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1148/1654.6134bfc3ac2e49e20f8e7d6b3fc0b4c0.pdf.

200. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. Am J Pathol 2010; 176(5): 2131-2138.

201. Nicolini A, Ferrari P, Fallahi P, Antonelli A. An iron regulatory gene signature in breast cancer: more than a prognostic genetic profile? Future Oncol 2012; 8(2): 131-134.

202. Nishio M, Naoi Y, Tsunashima R, Nakauchi C, Kagara N, Shimoda M et al. 72-gene classifier for predicting prognosis of estrogen receptor-positive and node-negative breast cancer patients using formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissues. Clin Breast Cancer 2014; 14(3): e73-e80.

203. Nuyten DS, Hastie T, Chi JT, Chang HY, Van de Vijver MJ. Combining biological gene expression signatures in predicting outcome in breast cancer: an alternative to supervised classification. Eur J Cancer 2008; 44(15): 2319-2329.

204. Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, Chi JT, Sneddon JB, Wessels LF et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. Breast Cancer Res 2006; 8(5): R62.

205. O'Brien SL, Fagan A, Fox EJ, Millikan RC, Culhane AC, Brennan DJ et al. CENP-F expression is associated with poor prognosis and chromosomal instability in patients with primary breast cancer. Int J Cancer 2007; 120(7): 1434-1443.

206. Offersen BV, Riisbro R, Knoop A, Brünner N, Overgaard J. Lack of association between level of plasminogen activator inhibitor-1 and estimates of tumor angiogenesis in early breast cancer. Acta Oncol 2007; 46(6): 782-791.

207. Oh E, Choi YL, Park T, Lee S, Nam SJ, Shin YK. A prognostic model for lymph node-negative breast cancer patients based on the integration of proliferation and immunity. Breast Cancer Res Treat 2012; 132(2): 499-509.

208. O'Leary PC, Penny SA, Dolan RT, Kelly CM, Madden SF, Rexhepaj E et al. Systematic antibody generation and validation via tissue microarray technology leading to identification of a novel protein prognostic panel in breast cancer. BMC Cancer 2013; 13: 175.

209. Oliveira-Costa JP, Zanetti J, Oliveira LR, Soares FA, Ramalho LZ, Silva Ramalho F et al. Significance of topoisomerase IIIbeta expression in breast ductal carcinomas: strong associations with disease-specific survival and metastasis. Hum Pathol 2010; 41(11): 1624-1630.

210. Onda M, Emi M, Nagai H, Nagahata T, Tsumagari K, Fujimoto T et al. Gene expression patterns as marker for 5-year postoperative prognosis of primary breast cancers. J Cancer Res Clin Oncol 2004; 130(9): 537-545.

211. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? Breast 2011; 20(Suppl 3): S87-S91.

212. Paik S. Molecular profiling of breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18(1): 59-63.

213. Parris TZ, Kovacs A, Aziz L, Hajizadeh S, Nemes S, Semaan M et al. Additive effect of the AZGP1, PIP, S100A8 and UBE2C molecular biomarkers improves outcome prediction in breast carcinoma. Int J Cancer 2014; 134(7): 1617-1629.

214. Pedersen AN, Mouridsen HT, Tenney DY, Brunner N. Immunoassays of urokinase (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) in detergent extracts of breast cancer tissue. Eur J Cancer 2003; 39(7): 899-908.

215. Pentheroudakis G, Kotoula V, Eleftheraki AG, Tsolaki E, Wirtz RM, Kalogeras KT et al. Prognostic significance of ESR1 gene amplification, mRNA/protein expression and functional profiles in high-risk early breast cancer: a translational study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). PLoS One 2013; 8(7): e70634.

216. Perez-Rivas LG, Jerez JM, Carmona R, De Luque V, Vicioso L, Claros MG et al. A microRNA signature associated with early recurrence in breast cancer. PLoS One 2014; 9(3): e91884.

217. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. Breast Cancer Res 2006; 8(2): R23.

218. Peurala H, Greco D, Heikkinen T, Kaur S, Bartkova J, Jamshidi M et al. MiR-34a expression has an effect for lower risk of metastasis and associates with expression patterns predicting clinical outcome in breast cancer. PLoS One 2011; 6(11): e26122.

219. Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R Jr, Kute T, Willingham MC et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. Sci Transl Med 2010; 2(43): 43ra56.

220. Potapenko IO, Luders T, Russnes HG, Helland A, Sorlie T, Kristensen VN et al. Glycan-related gene expression signatures in breast cancer subtypes: relation to survival. Mol Oncol 2015; 9(4): 861-876.

221. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. Ann Oncol 2012; 23(11): 2866-2873.

222. Prat A, Parker JS, Fan C, Perou CM. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 135(1): 301-306.

223. Pritchard KI. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. Breast Cancer Res Treat 2010; 121(3): 625-626.

224. Rahko E, Blanco G, Bloigu R, Soini Y, Talvensaari-Mattila A, Jukkola A. Adverse outcome and resistance to adjuvant antiestrogen therapy in node-positive postmenopausal breast cancer patients: the role of p53. Breast 2006; 15(1): 69-75.

225. Rajput AB, Hu N, Varma S, Chen CH, Ding K, Park PC et al. Immunohistochemical assessment of expression of centromere protein-a (CENPA) in human invasive breast cancer. Cancers (Basel) 2011; 3(4): 4212-4227.

226. Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. Tumori 2008; 94(3): 370-383.

227. Rathnagiriswaran S, Wan YW, Abraham J, Castranova V, Qian Y, Guo NL. A population-based gene signature is predictive of breast cancer survival and chemoresponse. Int J Oncol 2010; 36(3): 607-616.

228. Reddy GK. Gene expression profiling predicts therapeutic response and prognosis in patients with breast cancer. Clin Breast Cancer 2005; 6(3): 199-201.

229. Ree AH, Pacheco MM, Tvermyr M, Fodstad O, Brentani MM. Expression of a novel factor, com1, in early tumor progression of breast cancer. Clin Cancer Res 2000; 6(5): 1778-1783.

230. Resetkova E, Reis-Filho JS, Jain RK, Mehta R, Thorat MA, Nakshatri H et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. Breast Cancer Res Treat 2010; 123(1): 97-108.

231. Revillion F, Charlier M, Lhotellier V, Hornez L, Giard S, Baranzelli MC et al. Messenger RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers. Clin Cancer Res 2006; 12(7 Pt 1): 2088-2094.

232. Reynisdottir I, Arason A, Einarsdottir BO, Gunnarsson H, Staaf J, Vallon-Christersson J et al. High expression of ZNF703 independent of amplification indicates worse prognosis in patients with luminal B breast cancer. Cancer Med 2013; 2(4): 437-446.

233. Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V et al. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. Epigenomics 2015; 7(2): 1-13.

234. Romain S, Bendahl PO, Guirou O, Malmström P, Martin PM, Fernö M. DNA-synthesizing enzymes in breast cancer (thymidine kinase, thymidylate synthase and thymidylate kinase): association with flow cytometric S-phase fraction and relative prognostic importance in node-negative premenopausal patients. Int J Cancer 2001; 95(1): 56-61.

235. Roman-Perez E, Casbas-Hernandez P, Pirone JR, Rein J, Carey LA, Lubet RA et al. Gene expression in extratumoral microenvironment predicts clinical outcome in breast cancer patients. Breast Cancer Res 2012; 14(2): R51.

236. Ross DT, Kim CY, Tang G, Bohn OL, Beck RA, Ring BZ et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody immunohistochemistry test in the NSABP B14 and B20 trials. Clin Cancer Res 2008; 14(20): 6602-6609.

237. Royce ME, Xia W, Sahin AA, Katayama H, Johnston DA, Hortobagyi G et al. STK15/Aurora-A expression in primary breast tumors is correlated with nuclear grade but not with prognosis. Cancer 2004; 100(1): 12-19.

238. Ruckhäberle E, Karn T, Engels K, Turley H, Hanker L, Müller V et al. Prognostic impact of thymidine phosphorylase expression in breast cancer: comparison of microarray and immunohistochemical data. Eur J Cancer 2010; 46(3): 549-557.

239. Ruckhäberle E, Karn T, Hanker L, Gätje R, Metzler D, Holtrich U et al. Prognostic relevance of glucosylceramide synthase (GCS) expression in breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135(1): 81-90.

240. Ruckhäberle E, Rody A, Engels K, Gaetje R, Von Minckwitz G, Schiffmann S et al. Microarray analysis of altered sphingolipid metabolism reveals prognostic significance of sphingosine kinase 1 in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 112(1): 41-52.

241. Ruiz Martin J, Perez Sanchez C, De las Heras Camino A. Three molecular classifications surrogate to four immunohistochemical markers in 374 invasive breast carcinomas with long follow-up: which is better? Pathol Res Pract 2013; 209(6): 337-344.

242. Saadatmand S, De Kruijf EM, Sajet A, Dekker-Ensink NG, Van Nes JG, Putter H et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. Br J Surg 2013; 100(2): 252-260.

243. Sabatier R, Finetti P, Cervera N, Lambaudie E, Esterni B, Mamessier E et al. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(2): 407-420.

244. Sänger N, Ruckhäberle E, Bianchini G, Heinrich T, Milde-Langosch K, Müller V et al. OPG and PgR show similar cohort specific effects as prognostic factors in ER positive breast cancer. Mol Oncol 2014; 8(7): 1196-1207.

245. Schmidt M. Genexpressionssignaturen beim Mammakarzinom. Onkologe 2013; 19(6): 465-470.

246. Schmidt M, Bohm D, Von Torne C, Steiner E, Puhl A, Pilch H et al. The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. Cancer Res 2008; 68(13): 5405-5413.

247. Schmidt M, Hellwig B, Hammad S, Othman A, Lohr M, Chen Z et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin kappa C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. Clin Cancer Res 2012; 18(9): 2695-2703.

248. Schöndorf T, Eisele L, Göhring UJ, Valter MM, Warm M, Mallmann P et al. The V109G polymorphism of the p27 gene CDKN1B indicates a worse outcome in node-negative breast cancer patients. Tumour Biol 2004; 25(5-6): 306-312.

249. Schrohl AS, Holten-Andersen MN, Peters HA, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JG et al. Tumor tissue levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic marker in primary breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10(7): 2289-2298.

250. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. J Clin Oncol 2015; 33(8): 916-922.

251. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2013; 105(19): 1504-1511.

252. Shkurnikov MY, Galatenko VV, Lebedev AE, Podol'skii VE, Tonevitskii EA, Mal'tseva DV. On statistical relationship between ADRA2A expression and the risk of breast cancer relapse. Bull Exp Biol Med 2014; 157(4): 454-458.

253. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. Cancer Res 2008; 68(9): 3108-3114.

254. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(18): 10393-10398.

255. Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE, Sledge GW Jr, Gray R. TOP2A RNA expression and recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(2): 751-757.

256. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2015; 373(21): 2005-2014.

257. Spizzo G, Went P, Dirnhofer S, Obrist P, Simon R, Spichtin H et al. High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2004; 86(3): 207-213.

258. Srivastava M, Bubendorf L, Raffeld M, Bucher C, Torhorst J, Sauter G et al. Prognostic impact of ANX7-GTPase in metastatic and HER2-negative breast cancer patients. Clin Cancer Res 2004; 10(7): 2344-2350.

259. Sten-Linder M, Seddighzadeh M, Engel G, Rutqvist LE, Linder S, Skoog L et al. Prognostic importance of the uPa/PAI-1 complex in breast cancer. Anticancer Res 2001; 21(4B): 2861-2865.

260. Supernat A, Markiewicz A, Welnicka-Jaskiewicz M, Seroczynska B, Skokowski J, Sejda A et al. CD73 expression as a potential marker of good prognosis in breast carcinoma. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2012; 20(2): 103-107.

261. Surowiak P, Murawa D, Materna V, Maciejczyk A, Pudelko M, Ciesla S et al. Occurence of stromal myofibroblasts in the invasive ductal breast cancer tissue is an unfavourable prognostic factor. Anticancer Res 2007; 27(4C): 2917-2924.

262. Szekely B, Iwamoto T, Szasz AM, Qi Y, Matsuoka J, Symmans WF et al. A 3-gene proliferation score (TOP-FOX-67) can re-classify histological grade-2, ER-positive breast cancers into low- and high-risk prognostic categories. Breast Cancer Res Treat 2013; 138(3): 691-698.

263. Talieri M, Devetzi M, Scorilas A, Pappa E, Tsapralis N, Missitzis I et al. Human kallikrein-related peptidase 12 (KLK12) splice variants expression in breast cancer and their clinical impact. Tumour Biol 2012; 33(4): 1075-1084.

264. Tan BK, Tan LK, Yu K, Tan PH, Lee M, Sii LH et al. Clinical validation of a customized multiple signature microarray for breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(2): 461-469.

265. Teschendorff AE, Naderi A, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Ellis IO, Aparicio S et al. A consensus prognostic gene expression classifier for ER positive breast cancer. Genome Biol 2006; 7(10): R101.

266. Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F, Bak M, Cold S, Kruse TA. Prediction of metastasis from low-malignant breast cancer by gene expression profiling. Int J Cancer 2007; 120(5): 1070-1075.

267. Thomssen C, Manfred S, Martina V, Eva K, Fritz JM, Nadia H. UPA and PAI-1: clinically validated prognosis factors for individualized therapy decisions in early breast cancer. Tumor Biology 2011; 32(Suppl 1): S16.

268. Tobin NP, Lindström LS, Carlson JW, Bjöhle J, Bergh J, Wennmalm K. Multi-level gene expression signatures, but not binary, outperform Ki67 for the long term prognostication of breast cancer patients. Mol Oncol 2014; 8(3): 741-752.

269. Tokunaga E, Nakashima Y, Yamashita N, Hisamatsu Y, Okada S, Akiyoshi S et al. Overexpression of metadherin/MTDH is associated with an aggressive phenotype and a poor prognosis in invasive breast cancer. Breast Cancer 2014; 21(3): 341-349.

270. Tomes L, Emberley E, Niu Y, Troup S, Pastorek J, Strange K et al. Necrosis and hypoxia in invasive breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2003; 81(1): 61-69.

271. Troester MA, Herschkowitz JI, Oh DS, He X, Hoadley KA, Barbier CS et al. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer. BMC Cancer 2006; 6: 276.

272. Tuna M, Smid M, Martens JW, Foekens JA. Prognostic value of acquired uniparental disomy (aUPD) in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 132(1): 189-196.

273. Tutt A, Wang A, Rowland C, Gillett C, Lau K, Chew K et al. Risk estimation of distant metastasis in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer patients using an RT-PCR based prognostic expression signature. BMC Cancer 2008; 8: 339.

274. Van Laere S, Beissbarth T, Van der Auwera I, Van den Eynden G, Trinh XB, Elst H et al. Relapse-free survival in breast cancer patients is associated with a gene expression signature characteristic for inflammatory breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(22): 7452-7460.

275. Van 't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002; 415(6871): 530-536.

276. Van Vliet MH, Klijn CN, Wessels LF, Reinders MJ. Module-based outcome prediction using breast cancer compendia. PLoS One 2007; 2(10): e1047.

277. Vestey SB, Perks CM, Sen C, Calder CJ, Holly JM, Winters ZE. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in invasive breast cancers and ductal carcinoma in situ: implications for clinicopathology and patient outcome. Breast Cancer Res 2005; 7(1): R119-R129.

278. Vollan HKM, Rueda OM, Chin SF, Curtis C, Turashvili G, Shah S et al. A tumor DNA complex aberration index is an independent predictor of survival in breast and ovarian cancer. Mol Oncol 2015; 9(1): 115-127.

279. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is a novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. Hum Pathol 2009; 40(11): 1528-1533.

280. Wang C, Mayer JA, Mazumdar A, Brown PH. The rearranged during transfection/papillary thyroid carcinoma tyrosine kinase is an estrogen-dependent gene required for the growth of estrogen receptor positive breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat 2012; 133(2): 487-500.

281. Wang J, Xu L, Liu Y, Chen J, Jiang H, Yang S et al. Expression of cyclin kinase subunit 2 in human breast cancer and its prognostic significance. Int J Clin Exp Pathol 2014; 7(12): 8593-8601.

282. Wang L, Niu Z, Zhang L, Liu X, Wang X, Li F et al. Clinicopathological significance of mesothelin expression in invasive breast cancer. J Int Med Res 2012; 40(3): 909-916.

283. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. Lancet 2005; 365(9460): 671-679.

284. Wang Y, Zhe H, Ding Z, Gao P, Zhang N, Li G. Cancer stem cell marker Bmi-1 expression is associated with basal-like phenotype and poor survival in breast cancer. World J Surg 2012; 36(5): 1189-1194.

285. Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry. Breast Cancer Res 2010; 12(Suppl 4): S5.

286. Wennmalm K, Calza S, Ploner A, Hall P, Bjöhle J, Klaar S et al. Gene expression in 16q is associated with survival and differs between Sorlie breast cancer subtypes. Genes Chromosomes Cancer 2007; 46(1): 87-97.

287. Wittliff JL, Kruer TL, Andres SA, Smolenkova I. Molecular signatures of estrogen receptor-associated genes in breast cancer predict clinical outcome. In: Li JJ, Li SA, Mohla S, Rochefort H, Maudelonde T (Ed). Hormonal carcinogenesis V. New York: Springer; 2008. S. 349-357. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Band 617).

288. Witzel I, Milde-Langosch K, Schmidt M, Karn T, Becker S, Wirtz R et al. Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. Onco Targets Ther 2014; 7: 2205-2213.

289. Witzel ID, Milde-Langosch K, Wirtz RM, Roth C, Ihnen M, Mahner S et al. Comparison of microarray-based RNA expression with ELISA-based protein determination of HER2, uPA and PAI-1 in tumour tissue of patients with breast cancer and relation to outcome. J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136(11): 1709-1718.

290. Wu G, Stein L. A network module-based method for identifying cancer prognostic signatures. Genome Biol 2012; 13(12): R112.

291. Wu Y, Sarkissyan M, Elshimali Y, Vadgama JV. Triple negative breast tumors in African-American and Hispanic/Latina women are high in CD44+, low in CD24+, and have loss of PTEN. PLoS One 2013; 8(10): e78259.

292. Xiao JP, Yu XF, Xu XQ, Zhang L, He FR, Qi Y et al. Relation between angiogenesis, fibrinolysis and invasion/metastasis in breast cancer [Chinesisch]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2005; 27(4): 226-228.

293. Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Yamamoto S, Fujiwara S, Fu P, Honda Y et al. Comparison of prognostic values between combined immunohistochemical score of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, Ki-67 and the corresponding gene expression score in breast cancer. Mod Pathol 2013; 26(1): 79-86.

294. Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. RNA 2008; 14(11): 2348-2360.

295. Yan M, Xu H, Waddell N, Shield-Artin K, Haviv I, McKay MJ et al. Enhanced RAD21 cohesin expression confers poor prognosis in BRCA2 and BRCAX, but not BRCA1 familial breast cancers. Breast Cancer Res 2012; 14(2): R69.

296. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Exp Clin Cancer Res 2013; 32: 105.

297. Ye C, Cai Q, Dai Q, Shu XO, Shin A, Gao YT et al. Expression patterns of the ATM gene in mammary tissues and their associations with breast cancer survival. Cancer 2007; 109(9): 1729-1735.

298. Yoshimura N, Harada N, Bukholm I, Karesen R, Borresen-Dale AL, Kristensen VN. Intratumoural mRNA expression of genes from the oestradiol metabolic pathway and clinical and histopathological parameters of breast cancer. Breast Cancer Res 2004; 6(2): R46-R55.

299. You Y, Deng J, Zheng J, Hu M, Li N, Wu H et al. IL-21 gene polymorphism is associated with the prognosis of breast cancer in Chinese populations. Breast Cancer Res Treat 2013; 137(3): 893-901.

300. Yu JX, Sieuwerts AM, Zhang Y, Martens JW, Smid M, Klijn JG et al. Pathway analysis of gene signatures predicting metastasis of node-negative primary breast cancer. BMC Cancer 2007; 7: 182.

301. Yu M, Lin G, Arshadi N, Kalatskaya I, Xue B, Haider S et al. Expression profiling during mammary epithelial cell three-dimensional morphogenesis identifies PTPRO as a novel regulator of morphogenesis and ErbB2-mediated transformation. Mol Cell Biol 2012; 32(19): 3913-3924.

302. Yu P, Xiao NX, Chen YP. Expression of P-glycoprotein and lung resistance protein in breast carcinoma and its relationship with prognosis [Chinesisch]. Ai Zheng 2003; 22(12): 1339-1342.

303. Zhang H, Liu X, Warden CD, Huang Y, Loera S, Xue L et al. Prognostic and therapeutic significance of ribonucleotide reductase small subunit M2 in estrogen-negative breast cancers. BMC Cancer 2014; 14: 664.

304. Zhang JX, Huang XX, Cai MB, Tong ZT, Chen JW, Qian D et al. Overexpression of the secretory small GTPase Rab27B in human breast cancer correlates closely with lymph node metastasis and predicts poor prognosis. J Transl Med 2012; 10: 242.

305. Zhang KX, Ouellette BF. CAERUS: predicting CAncER oUtcomeS using relationship between protein structural information, protein networks, gene expression data, and mutation data. PLoS Comput Biol 2011; 7(3): e1001114.

306. Zhang L, Gong C, Lau SL, Yang N, Wong OG, Cheung AN et al. SpliceArray profiling of breast cancer reveals a novel variant of NCOR2/SMRT that is associated with tamoxifen resistance and control of ERα transcriptional activity. Cancer Res 2013; 73(1): 246-255.

307. Zhang Y, Sieuwerts AM, McGreevy M, Casey G, Cufer T, Paradiso A et al. The 76-gene signature defines high-risk patients that benefit from adjuvant tamoxifen therapy. Breast Cancer Res Treat 2009; 116(2): 303-309.

308. Zhang Z, Chen D, Fenstermacher DA. Integrated analysis of independent gene expression microarray datasets improves the predictability of breast cancer outcome. BMC Genomics 2007; 8: 331.

309. Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, Sugiura H, Omoto Y, Ando Y et al. HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10(20): 6962-6968.

310. Zhao W, Luo J, Jiao S. Comprehensive characterization of cancer subtype associated long non-coding RNAs and their clinical implications. Sci Rep 2014; 4: 6591.

311. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Vollan HK, Russnes HG, Kristensen VN et al. Systematic assessment of prognostic gene signatures for breast cancer shows distinct influence of time and ER status. BMC Cancer 2014; 14: 211.

312. Zhou T, Wang T, Garcia JG. Expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase-influenced genes predicts recurrence-free survival in lung and breast cancers. Sci Rep 2014; 4: 6107.

313. Zhou X, Tan M, Stone Hawthorne V, Klos KS, Lan KH, Yang Y et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers. Clin Cancer Res 2004; 10(20): 6779-6788.

314. Zhou Y, Eppenberger-Castori S, Marx C, Yau C, Scott GK, Eppenberger U et al. Activation of nuclear factor-kappaB (NFkappaB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. Int J Biochem Cell Biol 2005; 37(5): 1130-1144.

315. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. Future Oncol 2008; 4(5): 603-610.

316. Zwart W, Theodorou V, Kok M, Canisius S, Linn S, Carroll JS. Oestrogen receptor-co-factor-chromatin specificity in the transcriptional regulation of breast cancer. EMBO J 2011; 30(23): 4764-4776.

E5 (Vollpublikation)

1. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ 2010; 25(1): 1-4.

2. Acharya CR, Hsu DS, Anders CK, Anguiano A, Salter KH, Walters KS et al. Gene expression signatures, clinicopathological features, and individualized therapy in breast cancer. JAMA 2008; 299(13): 1574-1587.

3. Bartlett JMS, Bloom KJ, Robson T, Lawton TJ, Van de Velde CJH, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the TEAM pathology study. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl).

4. Benedetti G, Finicelli M, Squillaro T, Pistilli B, Marcellusi A, Mariani P et al. Stemness gene expression profile and correlation with clinicopathologic features (CPfs) in breast cancer (BC) patients (pts). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 1064.

5. Bianchini G, Pusztai L, Iwamoto T, Kelly CM, Zambetti M, Fasolo A et al. Molecular tumor characteristics influence adjuvant endocrine treatment outcome. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): S1-7.

6. Borresen-Dale A. Role of TP53 and other tumour suppressors in breast cancer development and progression. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 5): S16.

7. Buechler S, Badve SS. Prediction of late relapse in patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 11065.

8. Burke E, Trodden D, Plun-Favreau J, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay: a roadmap of clinical evidence. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S206.

9. Chavez-Mac GM, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Rastogi P, Mamounas EP, Ganz PA et al. A phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy +/-one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor-HR) positive and HER2-negative breast cancer: SWOG/NSABP s1207. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): OT2-2-04.

10. Cheng WY, Ou Yang TH, Maurer M, Anastassiou D. BCAM (breast cancer attractor metagenes): a new tool for assessing breast cancer prognosis. Cancer Res 2014; 74(19 Suppl): 2878.

11. Connell LC, Teo M, O'Reilly S, Beamish R, Moylan EJ. Does Oncotype DX recurrence score correlate with survival benefit in "good prognosis" patients as estimated by AdjuvantOnline!? J Clin Oncol 2011; 29(27 Suppl): 38.

12. Cristofanilli M, Turk M, Kaul K, Weaver J, Wesseling J, Stork-Sloots L et al. Molecular subtyping improves stratification of patients into diagnostically more meaningful risk groups. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P3-05-01.

13. Cuzick J, Sestak I, Ferree S, Cowens JW, Dowsett M. Prediction of late breast cancer recurrence by the ROR (PAM50) score in postmenopausal women in the TransATAC cohort. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix75-ix76.

14. Dowsett M, Afentakis M, Pineda S, Salter J, Howell A, Buzdar A et al. Immunohistochemical (IHC) BAG1 expression improves the estimation of residual risk (RR) by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P2-12-01.

15. Dowsett M, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Pineda S, Cowens JW, Ferree S et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score with oncotypedx and IHC4 for predicting residual risk of RFS and distant-(D)RFS after endocrine therapy: a TransATAC study. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): S4-5.

16. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Lopez-Knowles E, Cuzick J. Oestrogen module of 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for ER+HER2-breast cancer. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S105-S106.

17. Drukker CA, Nijenhuis MV, Elias SG, Wesseling J, Russell NS, De Snoo F et al. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P2-10-42.

18. Drukker CA, Van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJT, Van de Vijver MJ, Van 't Veer LJ. Impact of the 70-gene signature on long term breast cancer outcome. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S203.

19. Dubsky P, Brase JC, Fisch K, Jakesz R, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score identifies late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): S4-3.

20. Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. J Clin Oncol 2006; 24(18 Suppl): 534.

21. Evans WE. Gene expression microarrays as a prognostic test. Clin Adv Hematol Oncol 2005; 3(12): 902-904.

22. Filipits M, Dubsky PC, Rudas M, Brase JC, Kronenwett R, Weber KE et al. Impact of the EndoPredict-clin score on risk stratification in ER-positive, HER2-negative breast cancer after considering clinical guidelines. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): 542.

23. Fitzal F, Filipits M, Fesl C, Rudas M, Dubsky PC, Bartsch R et al. Predicting local recurrence using PAM50 in postmenopausal endocrine responsive breast cancer patients. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl).

24. Fitzal F, Filipits MF, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. Tailoring local therapy in post-menopausal endocrine responsive HER2neu negative breast cancer patients based on their genetic risk profile using Endopredict. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S97.

25. Fumagalli D, Metzger O, Veys I, Catteau A, Michiels S, Sandy H et al. Use of genomic grade index to improve tumor grading of invasive lobular breast carcinoma. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl).

26. Fyles A, McCready D, Pintilie M, Shi W, Done S, Miller N et al. Luminal a subtype predicts radiation response in patients with T1N0 breast cancer enrolled in a randomized trial of tamoxifen with or without breast radiation. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): S2-2.

27. Giampaolo B, Pusztai L, Qi Y, Iwamoto T, Kelly CM, Zambetti M et al. A dendritic metagene that predicts prognosis and endocrine resistance in breast cancer. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): 545.

28. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Liedtke C, Christgen M et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138(Suppl 1): 11-12.

29. Gnant M, Dowsett M, Filipits M, Lopez-Knowles E, Greil R, Balic M et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups in node-positive postmenopausal HR+ early breast cancer patients treated with endocrine therapy: a combined analysis of 2,485 patients from ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score and intrinsic subtype. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): 506.

30. Gnant M, Filipits M, Mlineritsch B, Dubsky P, Jakesz R, Kwasny W et al. Clinical validation of the PAM50 risk of recurrence (ROR) score for predicting residual risk of distant-recurrence (DR) after endocrine therapy in postmenopausal women with ER+ early breast cancer (EBC): an ABCSG study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P2-10-02.

31. Goldstein L, Ravdin P, Gray R, Yoshizawa C, Childs B, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay compared with Adjuvant! in hormone receptor (HR) positive operable breast cancer with 0-3 positive axillary nodes treated with adjuvant chemohormonal therapy (CHT): an analysis of intergroup trial E2197. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(Suppl 1): S17.

32. Gregor MCM, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Rastogi P, Mamounas EP, Ganz PA et al. Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy with or without one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor-(HR) positive and HER2-neu-negative breast cancer: SWOG/NSABP S1207. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): TPS657.

33. Harbeck N, Gluz O, Hofmann D, Kreipe HH, Christgen M, Svedman C et al. Run-in phase of prospective WSG ADAPT HR+/HER2-trial demonstrates feasibility of early endocrine sensitivity prediction by Recurrence Score and conventional parameters in clinical routine. Oncol Res Treat 2014; 37(Suppl 1): 9.

34. Harbeck N, Hofmann D, Gluz O, Kates RE, Kummel S, Nuding B et al. ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): TPS655.

35. Harbeck N, Meisner C, Prechtl A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. Breast Cancer Res Treat 2001; 69(3): 213-213.

36. Hayes. Gene expression profiling for prognosis of recurrence of primary breast cancer. Lansdale: Hayes; 2008.

37. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2011.

38. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2013.

39. Hayes. Mammostrat for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2012.

40. Hayes. Oncotype DX for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2010.

41. Hayes. Oncotype DX for the prediction of recurrence of invasive breast cancer. Lansdale: Hayes; 2012.

42. Hisamatsu Y, Tokunaga E, Akiyoshi S, Okada S, Yamashita N, Oki E et al. The expression of GATA-3 and FOXA1 in breast cancer: the biomarkers of hormone sensitivity in luminal-type tumors. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl).

43. Jaggi R, Quabius S, Krupp G. A case study: Molecular profiling of breast cancer from formalin-fixed, archival material-gene expression profiles from FFPE samples with improved RNA decrosslinking technology. J Biomol Tech 2011; 22(Suppl): S45.

44. Janicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126(Suppl 1): R21.

45. Karn T, Hatzis C, Symmans F, Pusztai L, Ruckhaberle E, Schmidt M et al. SET index predicts response to endocrine therapy rather than prognosis independently of other genomic signatures in a blinded validation study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P2-10-17.

46. Karn T, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Ruckhaberle E, Schmidt M et al. Independent blinded validation of the genomic index of sensitivity to endocrine therapy (SET). Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii18.

47. Larsen MS, Bjerre KD, Laenkholm AV, Giobbie Hurder A, Ejlertsen B, Lykkesfeldt AE et al. Bcl-2 as a prognostic marker in breast cancer patients receiving endocrine therapy. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P2-12-08.

48. Linderholm B, Klintman M, Ferno M, Grabau D, Look MP, Bendahl PO et al. Triple negative breast cancer: prognostic implications of factors involved in angiogenesis and invasion in node-negative patients. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S199.

49. Lisette SS, Yao K, Turk M, Kaul K, Weaver JE, De Snoo F et al. Molecular subtyping using MammaPrint and BluePrint as an outcome predictor in 180 U.S. breast cancer (BC) patients. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): 577.

50. London S. PAM50 predicts metastasis in early node-positive disease. Oncology Report 2013; 9(August): 5.

51. Lyng MB, Laenkholm AV, Tan Q, Vach W, Gravgaard KH, Knoop A et al. Gene expression profile that predict outcome of tamoxifen-treated estrogen receptor-positive high-risk, primary breast cancer patients: a DBCG study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P4-09-04.

52. Makinen E. Gene expression profiling tests for breast cancer [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 27.02.2015]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001443/frame.html.

53. Martinez-Ferez I, Marquez-Peláez S, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Prognostic genomic tests in breast cancer: clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S200.

54. Mazouni C, Spyratos F, Romain S, Fina F, Bonnier P, Ouafik L et al. A nomogram to predict prognosis in node-negative breast carcinoma. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P4-09-29.

55. McCullough A, Dueck A, Ocal T, Lidner T, Gray R, Nabil W et al. Back to basics: traditional Nottingham grade mitotic scores alone are significant in predicting survival. Ann Surg Oncol 2014; 21(Suppl 2): 81-82.

56. Metzger O, Michiels S, Singhal SK, Bertucci F, Desmedt C, Fumagalli D et al. Urokinase-type plasminogen activator gene (PLAU) to predict clinical outcome in invasive lobular carcinoma. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl 1): e21010.

57. National Horizon Scanning Centre. MammaPrint (gene test) for breast cancer - prognostic test: horizon scanning technology briefing [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 27.02.2015]. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32008100372/frame.html.

58. Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, Kumaki N, Shirane M, Mori K et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has a similar proliferation predictive power as various first-generation gene signatures in breast cancer. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 9): ix112.

59. Nijenhuis MV, Drukker CD, Elias SG, Wesseling J, Bartelink H, Whitworth P et al. The 70-gene signature predicts the risk of locoregional recurrence after adequate breast surgery. Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S400.

60. Nitz U, Gluz O, Krepe H, Liedtke B, Aktas B, Henschen S et al. First interim toxicity analysis of the randomized phase III WSG plan B trial comparing 4xEC-4xDoc versus 6xTC in breast cancer patients with HER2 negative breast cancer (BC). Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P5-18-03.

61. Park YH, Im SA, Cho EY, Ahn JH, Woo SY, Kim S et al. Validation and comparison of CS-IHC4 score with a nomogram based on Ki67 index, Adjuvant! Online and St. Gallen risk stratification to predict recurrence in early Hormone Receptor (HR)-positive breast cancers. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P2-05-20.

62. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Prognostic utility of histone modifier gene expression profiles in human breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P1-05-05.

63. Rakha E, Soria D, Lemetre C, Green A, Powe D, Nolan C et al. Nottingham prognostic index plus (NPI+): a modern clinical decision-making tool in breast cancer. J Pathol 2013; 231(Suppl 1): S19.

64. Ramsey SD, Barlow WE, Moinpour C, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Veenstra DL et al. Incorporating comparative effectiveness research study endpoints into the treatment for positive-node, endocrine-responsive breast cancer (RxPONDER) study. J Clin Oncol 2011; 29(15 Suppl): TPS101.

65. Russell CA, Stoppler MC, Rothney M, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay in small (<1cm) tumors. J Clin Oncol 2014; 32(26 Suppl): 33.

66. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van 't Veer LJ, Rubio IT et al. Baseline results of the EORTC 10041/MINDACT TRIAL (microarray in node 0-3 positive disease may avoid chemotherapy). Eur J Cancer 2013; 49(Suppl 2): S464-S465.

67. Schmitt M, Kiechle M, Schwarz-Boeger U, Langer R, Nakayama S, Matsushima T et al. Clinical value of combination assay for quantitative determination of cancer biomarkers C2P and uPA/PAI-1 for disease recurrence prediction of early breast cancer patients. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P2-11-08.

68. Schnabel CA, Zhang Y, Kesty NC, Erlander MG. Prognostic utility of breast cancer index for late relapse in patients with early stage breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P2-12-12.

69. Schroeder C, Witzel I, Müller V, Wirtz R, Schumacher U, Milde-Langosch K. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138(Suppl 1): 82-83.

70. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Filipits M, Dubsky P, Cowens W et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of 2485 patients from the ABCSG-8 and transATAC studies using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl): S6-04.

71. Sestak I, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Erlander M, Goss PE et al. Clinical impact of differential risk stratification by breast cancer index (BCI) versus recurrence score (RS) in HR+ early-stage breast cancer: a TransATAC study. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 532.

72. Sgroi D, Goss PE, Chapman JAW, Richardson E, Binns SN, Zhang Y et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the breast cancer index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl): 561.

73. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG et al. Comparative performance of breast cancer index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in hormonal receptor-positive lymph node-negative breast cancer patients: a TransATAC Study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): S1-9.

74. Sgroi DC, Sestak I, Zhang Y, Erlander MG, Schnabel CA, Goss PE et al. Evaluation of prognostic and predictive performance of breast cancer index and its components in hormonal receptor-positive breast cancer patients: a TransATAC study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P2-10-15.

75. Sotiriou C, Ignatiadis M, Desmedt C, Azim HA Jr, Veys I, Larsimont D et al. Independent validation of Genomic Grade in the BIG 1-98 study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr S4-4.

76. Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE Jr, Sledge GW, Gray R. Topoisomerase 2 alpha (TOP2A) RNA expression provides prognostic information in hormone receptor positive breast cancer that is complementary to a simulated algorithm for recurrence score. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P2-12-13.

77. Stein R, Makris A, Hughes-Davies L, Campbell AF, Marshall A, Bartlett JMS et al. OPTIMA prelim: optimal personalized treatment of early breast cancer using multiparameter tests. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): TPS656.

78. Szasz A, Li Q, Sztupinszki Z, Tokes AM, Szekely B, Szendroi M et al. Gene expression signature topfox reflecting chromosomal instability refines prediction of prognosis in grade 2 breast cancer. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S180.

79. Tang P, Chen H, Wang J, Skinner K, Shayne M, Ling M et al. Modified magee equations predict clinical outcome for breast cancer patients. Lab Invest 2015; 95(Suppl 1): 69A.

80. Van den Eynden GG, Van Laere SJ, Smid M, Martens JW, Foekens JA, Vermeulen PB et al. The presence of a fibrotic focus adds significant prognostic information to the prognostic 76-gene relapse score in lymph node negative breast cancer. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P5-14-14.

81. Viale G, Bogaerts J, Van't Veer L, Rutgers E, Piccart M, De Snoo F et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER-2 only) and microarray readout (by TargetPrint) of ER/PR/HER2: results from the MINDACT trial. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): P1-07-06.

82. Vollan HKM, Rueda OM, Borresen-Dale AL, Aparicio S, Caldas C. A tumor DNA complexity index is an independent predictor of survival in a dataset of 1950 breast cancers: a METABRIC group study. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P2-10-20.

83. Witzel I, Milde-Langosch K, Schmidt M, Karn T, Rody A, Wirtz R et al. Role of uPA and PAI-1 mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl): P6-06-44.

84. Yang HH, Lee MP. Robust feature selection and gene committee predictor for breast cancer patient survival prediction. Cancer Res 2014; 74(19 Suppl): 4125.

85. Yao K, Turk M, Goldschmidt R, Kaul K, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. MammaPrint as a predictor of local-regional recurrence: findings from a United States early-stage breast cancer patient cohort. Ann Surg Oncol 2014; 21(Suppl 2): 128.

86. Yao K, Turk M, Kaul K, Weaver J, De Snoo F, Stork-Sloots L et al. Molecular subtyping using MammaPrint and BluePrint as an outcome predictor in U.S. breast cancer (BC) patients. J Clin Oncol 2012; 30(27 Suppl): 9.

87. Yao K, Turk M, Kaul K, Wesseling J, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. MammaPrint and BluePrint in early breast cancer: clinical implications of prognostic stratification and molecular subtyping. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl): P2-11-23.

88. Zardavas D, Fumagalli D, Borwn DN, Desmedt C, Metzger-Filho O, Piccart M et al. Understanding the biology and prognosis of PIK3CA gene mutations in primary breast cancer using gene expression profiling: a pooled analysis. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl): P2-11-02.

89. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Jerevall PL, Jankowitz RC, Stal O et al. Prediction of early and late distant recurrence in early-stage breast cancer with Breast Cancer Index. J Clin Oncol 2013; 31(15 Suppl): 594.

A6.2.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen (Prognosestudien)

E1 (Population)

1. Martin M, Brase JC, Perou CM, Ruiz A, Prat A, Weber KE et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with EndoPredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: a GEICAM/ 9906 sub-study. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl): P2-11-06.

E2 (Index-Biomarker)

1. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011; 378(9793): 771-784.

E4 (Studientyp)

1. Dowsett M, Pineda S, Cuzick J. Reply to M. Rosman et al. J Clin Oncol 2010; 28(31): e648.

2. Ettl J, Grosse-Lackmann K, Hapfelmeier A, Klein E, Paepke S, Petry C et al. Prospective comparison of uPA/PAI-1 and EndoPredict-clin score in the management of primary ER-positive, HER2-negative breast cancer: impact on risk stratification and treatment decisions. J Clin Oncol 31(15 Suppl): 581.

3. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. London: NICE; 2013. (NICE Diagnostics Guidances; Band 10). URL: http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-oncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-1053623071429.

E5 (Vollpublikation)

1. Produktdokumentation zur CE-Markierung des EndoPredicts.

2. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston R, Yeh I et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer (S8814, INT0100). Breast Cancer Res Treat 2008; 109(3): 585.

3. Gluz O, Hofmann D, Kates RE, Harbeck N, Nitz U. ADAPT: Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [Poster]. 35th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 04.-08.12.2012; San Antonio, USA.

4. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Christgen M, Liedtke C et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): S4-3.

5. Liebermann N, Baehner R, Soussan-Gutmann L, Klang S, Yoshizawa C, Shak S et al. Evaluation of recurrence score and traditional clinicopathologic assessments in a large estrogen receptor-positive, lymph node-negative patient cohort [Poster]. ASCO Annual Meeting; 03.-07.06.2011; Chicago, USA.

6. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG et al. Comparative performance of breast cancer index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in hormonal receptor-positive lymph node-negative breast cancer patients: a TransATAC Study. Cancer Res 72(24 Suppl): 92s-93s.

7. Shivers SC, Clark L, Esposito N, Howard N, King J, Acs G et al. Direct comparison of risk classification between MammaPrint, Oncotype DX and MammoStrat assays in patients with early stage breast cancer. Cancer Res 2013; 73(24 Suppl): P6-06-02.

8. Shivers SC, Vice M, Glancy J, Esposito N, Acs G, Vrcelj V et al. Molecular Subtypes of cases discordant between risk classification assays in patients with ER+, N0-N1 breast cancer [online]. In: 31st Annual Miami Breast Cancer Conference; 06.-09.03.2015; Miami, USA. URL: http://health.usf.edu/nocms/publicaffairs/now/pdfs/Miami%20Breast%20CC_Cox_Shivers_poster%20abstract.pdf.

A7 Studiendesigns

Im Folgenden werden die Studiendesigns beschrieben, die sich dazu eignen, den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu evaluieren [10,36,37,105].

Interaktionsdesign (Marker by Treatment Interaction Design)

Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die Biomarker-Ausprägungen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Marker-Ausprägung und Therapie herangezogen werden [10,36,37]. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Interaktionsdesign

Bei diesem Design kann ein Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und der Therapie besteht. In diesem Design können auch mehrere Biomarker verglichen werden. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [35] an archivierten Tumorproben geeignet.

Die Hauptlimitation von Studien im Interaktionsdesign ist, dass aus deren Ergebnissen eine Aussage zum Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidungsstrategien im Vergleich zu der bisherigen Entscheidungsfindung nur unter Zuhilfenahme bestimmter Annahmen beziehungsweise indirekter Vergleiche abgeleitet werden kann. Eine solche Annahme ist

zum Beispiel die, dass auch in der Praxis die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie aufgrund fehlender Kriterien zufällig getroffen wird.

Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder aber einer auf einem anderen Marker basierenden Therapie oder einer vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [10,36,37,105].

Über dieses Design kann ein (Zusatz-)Nutzen für die Bestimmung der Biomarker abgeleitet werden. Der Vorteil dieses Designs im Vergleich zum Interaktionsdesign ist, dass die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette untersucht werden kann. Außerdem kann in diesem Design untersucht werden, welche weiteren (Neben-)Wirkungen, unabhängig von der gewählten Therapie, die Durchführung des Tests auf die Patientinnen hat (zum Beispiel Angst vor einem Rezidiv bei entsprechendem Markerlevel) [106].

Abbildung 12: Strategiedesign

Anreicherungsdesign

Anreicherungsdesigns (Targeted oder Enrichment Designs) im Kontext dieser Untersuchung basieren auf der Annahme, dass eine Teilpopulation der Patientinnen die adjuvante Chemotherapie nicht benötigt, also nicht von ihr profitiert. Der Biomarker wird bei diesem Design bei allen Patientinnen bestimmt und nur eine Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung wird in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 13).

Dieses Studiendesign eignet sich in erster Linie dazu, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung zu bestimmen [37], selbst wenn auch für die nicht randomisierte Teilpopulation Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben werden.

Abbildung 13: Anreicherungsdesign

A8 Konkordanzstudie

Konkordanzstudien sind Querschnittsstudien oder Kohortenstudien mit entsprechenden Querschnittsauswertungen. Die Biomarkerausprägungen werden bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend wird (für jeweils 2 Biomarker) die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen mittels sowohl positiver als auch negativer Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker Positiven / Negativen an Referenz-Biomarker Positiven / Negativen) untersucht (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14: Diagnostische Konkordanzstudie

A9 Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Produktname	Breast Cancer Index
Hersteller	bioTheranostics, Inc.
Verfahren / Technik	RT-PCR Kombination aus dem Theros index (2 Gene) und dem Theros Molecular grade Index (5 Gene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	Negative Lymphknoten, ER-positiv

Produktname	EndoPredict
Hersteller	Sividon Diagnostics GmbH
Verfahren / Technik	Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR 12 Gene (8 krankheitsrelevante Gene, 3 RNA-Normalisierungsgene, 1 DNA-Referenz) „EPclinScore“: etablierte klinische Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus kombiniert mit dem EndoPredict-Score
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Stanzbiopsie oder formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, HER2/neu-negativ, 0-3 positive Lymphknoten, G1-3, T1-3

Produktname	Femtelle
Hersteller	Sekisui Diagnostics (vormals American Diagnostica GmbH)
Verfahren / Technik	ELISA (enyme linked immunosorbent assay) Bestimmung der uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) Werte
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, HER2/neu-negativ, T1-T2

Produktname	MammaPrint (zusätzlich BluePrint, TargetPrint möglich)
Hersteller	Agendia, Inc.
Verfahren / Technik	▪ Microarray Genexpressionsanalyse oder RT-qPCR ▪ 70 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches oder formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

Produktname	Mammostrat
Hersteller	Clarient Diagnostic Services, Inc.
Verfahren / Technik	▪ Immunhistochemisches Assay ▪ 5 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2 (< 3 cm), M0

Produktname	MapQuant Dx Genomic Grade Index
Hersteller	QIAGEN Marseille SA
Verfahren / Technik	Der Test wird laut Auskunft der Firma QIAGEN seit 2013 nicht mehr hergestellt und nicht mehr vertrieben.

Produktname	Oncotype DX
Hersteller	Genomic Health, Inc.
Verfahren / Technik	▪ Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR ▪ 21 Gene (16 krankheitsrelevante Gene, 5 Normalisierungsgene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Gewebeblock oder 6 Schnitte formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten

Produktname	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature
Hersteller	NanoString Technologies, Inc.
Verfahren / Technik	▪ nCounter Genexpressionsanalyse ▪ 58 Gene (50 krankheitsrelevante Gene, 8 Normalisierungsgene) ▪ Bestimmung von intrinsischen Subtypen Luminal A, Luminal B, Her2-enriched und Basal-like ▪ Risk Of Recurrence Score: Der Score kombiniert Genexpressionsdaten, Tumorgröße und Lymphknotenstatus
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER- und / oder PR-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

Produktname	Randox BCA (Breast Cancer Array)
Hersteller	Randox Laboratories Limited
Verfahren / Technik	▪ Microarray-Genexpressionsanalyse ▪ 23 Gene ▪ Bestimmung von Basal-Typ, Luminal Typ, ErbB2 Typ
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten

Produktname	Rotterdam 76 gene signature
Hersteller	Janssen Diagnostics, LLC
Verfahren / Technik	▪ Microarray Genexpressionsanalyse ▪ 76 Gene (60 Gene in ER-positiven Tumoren und 16 Gene in ER negativen Tumoren)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Nicht spezifiziert
Indikation und Population	Negative Lymphknoten

A10 Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko

Eine Chemotherapie hat das Ziel, Rezidive zu verhindern und die Mortalität zu senken. Es ist daher plausibel, dass bei einem sehr geringen Ausgangsrisiko die Chemotherapie kaum einen Nutzen erzielen kann. In der Erörterung des vorläufigen Berichtsplans wurde von den Stellungnehmenden eine Grenze von 10 % für das 10-Jahres-Rezidivrisiko genannt, ab dem eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen wird. Diese Grenze berücksichtigt chemotherapiebedingte SUEs (Angabe in der Erörterung: 3 %) und geht davon aus, dass durch die Chemotherapie das Rezidivrisiko um 30 % gesenkt wird (Angabe in der Erörterung). Bei einem Rezidivrisiko von 10 % würde der Nutzen der Chemotherapie in etwa dem Schaden durch SUEs entsprechen, bei einem niedrigeren Risiko würde der Schaden unter den oben genannten Annahmen den Nutzen überwiegen (Angabe in der Erörterung). Um auch die Effekte auf die Gesamtmortalität zu berücksichtigen, werden anhand von Annahmen vereinfachte Szenarien modelliert, um einen Grenzwert für die Nutzenbewertung in diesem Bericht festzulegen.

Die Festlegung des Grenzwerts ist mit der Schwierigkeit verbunden, die angenommene Reduktion von Mortalität bzw. Rezidiven einerseits (Nutzen) und die angenommene Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie andererseits (Schaden) gegeneinander abzuwägen. Die Annahmen sind angelehnt an publizierte Punktschätzungen ohne Berücksichtigung der Schätzunsicherheit. Die Zeit bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses bleibt ebenfalls unberücksichtigt.

Das Modell basiert auf den folgenden stark vereinfachten Annahmen:

- Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren sei bei testnegativen Patientinnen 10 %, 5 %, 2,5 % oder 1 %.
- Das Gesamtmortalitätsrisiko stehe in einem Verhältnis von 65 % zum Rezidivrisiko (basierend auf 5-Jahres-Raten; von R. Kreienberg zur Verfügung gestellte unpublizierte Subgruppenanalyse aus [8]), betrage also korrespondierend zum Rezidivrisiko 6,5 %, 3,25 %, 1,625 % oder 0,65 %. Das Verhältnis von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko wird als konstant angenommen.
- Eine Chemotherapie verringere das Rezidivrisiko (und damit auch das Gesamtmortalitätsrisiko) in der Zielpopulation um 20 %, da die oben genannte Verringerung um 30 % nicht in der hier relevanten Subgruppe zu erwarten ist.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte zusätzliche Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose betrage 10 % [107].
- Diese Wahrscheinlichkeiten seien in allen Subgruppen, stratifiziert nach Ausgangsrisiken, konstant.

- Bei Rezidiv werde eine (ggf. erneute) Chemotherapie durchgeführt. In diesem Fall werden dieselben Annahmen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für oben genannte Ereignisse nach einer Chemotherapie getroffen.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte Mortalität ist dabei bereits in der Veränderung der Gesamtmortalität enthalten.

Bei einer angenommenen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren von 10 % würden unter den genannten Annahmen bei 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie etwa 20 Rezidive und 13 Todesfälle weniger erwartet (Tabelle 28). Die erwartbare Anzahl der zusätzlichen Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche durch SUEs liegt bei 98. Als Grenzwert erscheint ein Rezidivrisiko von 10 % daher angesichts der 13 vermeidbaren Todesfälle in diesem Modell als zu hoch, um davon ausgehen zu können, dass bis zu diesem Grenzwert der Schaden einer Chemotherapie ihren Nutzen überwiegt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das Rezidivrisiko ein Grenzwert von 5 % festgelegt. Bei diesem Grenzwert müssten unter den genannten Annahmen von 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie 99 zusätzliche Hospitalisierungen in Kauf genommen werden, um 10 Rezidive bzw. 7 Todesfälle zu verhindern.

Tabelle 28: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko

Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren	Vermiedene Rezidive	Vermiedene Todesfälle	Zusätzliche chemotherapie-bedingte Hospitalisierungen
1 %	2	1,3	99,8
2,5 %	5	3,25	99,5
5 %	10	6,5	99
10 %	20	13	98

Dem hier angesetzten Modell liegt die Annahme zugrunde, dass eine Chemotherapie im Durchschnitt das Rezidivrisiko um 20 % senkt. Aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen können auch Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen [4]. Bei Annahme einer höheren Effektivität erhöhten sich die vermiedenen Todesfälle und Rezidive entsprechend. Bei Annahme unveränderter Häufigkeiten von Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuchen müsste der Grenzwert entsprechend nach unten korrigiert werden (also zum Beispiel 2,5 % 10-Jahres-Rezidivrisiko als Grenzwert).

Bei der Festlegung eines Grenzwerts sind neben Abwägungen zu Nutzen und Schaden einer Chemotherapie auch Entscheidungsmuster und Präferenzen von betroffenen Frauen zu berücksichtigen. Hier ist zu beachten, dass der für Patientinnen akzeptable Grenzwert vermutlich sehr niedrig angesetzt werden muss, worauf publizierte Daten zu

Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs hinweisen [85]. Gespräche mit Betroffenen haben zudem ergeben, dass ihnen eine hohe Sicherheit der Aussage des Testergebnisses sehr wichtig ist.

Der vorgeschlagene Grenzwert von 5 % ist daher als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) zu verstehen (das heißt, das Rezidivrisiko liegt mit hoher Sicherheit unter 5 %) und nicht als Grenzwert für die Punktschätzung (das heißt, das Rezidivrisiko läge im Durchschnitt unter 5 %). Um von einem Nutzen des Tests auszugehen, muss dieser also in der Lage sein, Patientinnen zu identifizieren, deren Rezidivrisiko mit hoher Wahrscheinlichkeit niedriger als 5 % ist (obere KI-Grenze, aufgrund der einseitigen Fragestellung als einseitiges 95 %-KI).

Anteil testnegativer Patientinnen

Der Test muss in der Lage sein, einen relevanten Anteil an Patientinnen unterhalb des festgelegten Grenzwerts von 5 % zu erkennen (Anteil der testnegativen Patientinnen), um von einem relevanten Effekt für die Zielpopulation ausgehen zu können. Eine rechnerische Abschätzung dieses Grenzwertes ist nicht möglich. Bei einem Rezidivrisiko von ca. 20 % (in 10 Jahren) ohne Chemotherapie in der betreffenden Population (nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse) erscheint jedoch im Rahmen der vorliegenden Fragestellung ein Anteil von mindestens 15 % testnegativer Patientinnen angemessen. Die untere Grenze eines 95 %-KI (einseitiges KI) muss also im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung oberhalb von 15 % liegen.

A11 Suchstrategien

A11.1 Suchstrategien für RCTs

A11.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 November 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [108] – High sensitivity strategy

#	**Searches**
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Mammaprint*.ab,ti.
5	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
6	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
7	Endopredict*.ab,ti.
8	Breast Cancer Index*.ab,ti.
9	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
10	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
11	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
12	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
13	Mammostrat*.ab,ti.
14	or/1-13
15	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
16	exp Breast cancer/
17	or/15-16
18	random*.tw.
19	clinical trial*.mp.
20	exp health care quality/
21	or/18-20
22	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
23	or/21-22
24	and/14,17,23
25	24 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 04, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 5 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 04, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [109] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	**Searches**
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Mammaprint*.ab,ti.
5	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
6	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
7	Endopredict*.ab,ti.
8	Breast Cancer Index*.ab,ti.
9	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
10	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
11	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
12	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
13	Mammostrat*.ab,ti.
14	or/1-13
15	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
16	Breast Neoplasms/
17	or/15-16
18	randomized controlled trial.pt.
19	controlled clinical trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21
23	exp animals/ not humans.sh.

#	Searches
24	22 not 23
25	meta analysis.mp,pt.
26	search*.tw.
27	review.pt.
28	or/25-27
29	24 or 28
30	and/14,17,29

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (gene[TIAB] AND expression*[TIAB] AND (signature*[TIAB] OR profil*[TIAB]))
#2	Search (immunohistochemi*[TIAB] AND (marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR test[TIAB] OR assay*[TIAB])))
#3	Search Mammaprint*[TIAB]
#4	Search (70 gene[TIAB] AND (signatur*[TIAB] OR profil* [TIAB]))
#5	Search (Oncotype*[TIAB] OR 21 gene[TIAB] OR recurrence score[TIAB])
#6	Search Endopredict*[TIAB]
#7	Search Breast Cancer Index*[TIAB]
#8	Search (pam50[TIAB] OR pam 50[TIAB] OR 50 gene[TIAB] OR Breast Cancer Prognostic Gene Signature*[TIAB])
#9	Search (76 gene[TIAB] AND signatur*[TIAB])
#10	Search Randox
#11	Search ((gene[TIAB] OR genomic*[TIAB]) AND grade index[TIAB])
#12	Search Mammostrat*[TIAB]
#13	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	Search ((breast[TIAB] AND cancer*[TIAB]) OR breast cancer)
#15	Search (#13 AND #14)

Search	Query
#16	Search (#15 not medline[sb])
#17	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#18	Search (meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab])
#19	Search (#16 AND (#17 OR #18))

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] explode all trees
#2	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*))
#3	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*)):ab,ti
#4	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*))
#5	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)):ab,ti
#6	Mammaprint*
#7	Mammaprint*:ab,ti
#8	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*))
#9	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*)):ab,ti
#10	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score)
#11	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score):ab,ti
#12	Endopredict*
#13	Endopredict*:ab,ti
#14	"Breast Cancer Index"
#15	"Breast Cancer Index":ab,ti
#16	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*)
#17	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*):ab,ti
#18	(76 gene* near/5 signatur*)
#19	(76 gene* near/5 signatur*):ab,ti
#20	Randox or "Breast Cancer Array"
#21	(Randox or "Breast Cancer Array"):ab,ti

ID	Search
#22	((gene* or genomic*) near/3 grade index)
#23	((gene* or genomic*) near/3 grade index):ab,ti
#24	Mammostrat*
#25	Mammostrat*:ab,ti
#26	#1 or #2 or #4 or #6 or #8 or #10 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #22 or #24
#27	#1 or #3 or #5 or #7 or #9 or #11 or #13 or #15 or #17 or #19 or #21 or #23 or #25
#28	breast near/3 cancer*
#29	(breast near/3 cancer*):ab,ti
#30	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#31	#28 or #30
#32	#29 or #30
#33	#26 and #31 Publication Year from 2014 to 2015, in Other Reviews and Technology Assessments
#34	#27 and #32 Publication Year from 2014 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#35	#33 or #34

Update Recherche uPA/PAI

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 November 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [108] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp breast cancer/

#	Searches
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	random*.tw.
11	clinical trial*.mp.
12	exp health care quality/
13	or/10-12
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	6 and 9 and (13 or 14)
16	15 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 04, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 5 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 04, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [108] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [109] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Breast Neoplasms/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.

#	Searches
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	(animals not (humans and animals)).sh.
17	15 not 16
18	meta analysis.mp,pt.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	10 and (17 or 21)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (urokinase[TIAB] AND plasminogen[TIAB] AND activat*[TIAB])
#2	Search (plasminogen[TIAB] AND activator[TIAB] AND inhibitor*[TIAB])
#3	Search (upa[TIAB] OR pai-1[TIAB])
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (breast[TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR tumor*[TIAB]))
#8	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#9	Search (meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab])
#10	Search (#8 OR #9)
#11	Search (#4 AND #5 AND #10)
#12	Search (#11 NOT medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2015

- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015

ID	Search
#1	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#2	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#3	urokinase near/3 plasminogen activat*
#4	plasminogen activator inhibitor*
#5	"upa" or "pai-1"
#6	{or #1-#5}
#7	[mh "Breast Neoplasms"]
#8	breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)
#9	#7 or #8
#10	#6 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

A11.1.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
breast cancer AND (Mammaprint OR "70 gene" OR Oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR Endopredict OR "Breast Cancer Index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR "76 gene" OR Randox OR "Breast cancer array" OR "gene grade index" OR "genomic grade index" OR Mammostrat)

Suchstrategie
breast cancer AND (biomarkers OR gene expression OR Immunohistochemistry) AND (prognostic OR predictive OR prognosis OR prediction OR predicting)

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator OR upa OR pai-1 OR Plasminogen activator inhibitor) AND breast cancer

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: http://apps.who.int/trialsearch/
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Mammaprint OR 70 gene OR Oncotype OR 21 gene OR recurrence score OR Endopredict OR Breast Cancer Index OR pam50 OR pam 50 OR breast cancer prognostic gene signature OR 76-gene OR Randox OR Breast cancer array OR gene grade index OR genomic grade index OR Mammostrat

Suchstrategie
gene expression AND breast cancer OR immunohistochemistry AND breast cancer OR biomarkers AND breast cancer

Suchstrategie
urokinase plasminogen activator AND breast cancer OR Plasminogen activator inhibitor AND breast cancer OR upa* AND breast cancer OR pai-1* AND breast cancer

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Mammaprint OR "70 gene" OR Oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR Endopredict OR "Breast Cancer Index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR "76 gene" OR Randox OR "Breast cancer array" OR "gene grade index" OR "genomic grade index" OR Mammostrat) AND breast cancer

Suchstrategie
((gene expression) OR immunohistochemistry OR (biomarkers)) AND breast cancer AND (prognostic OR predict* OR prognosis)

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator) OR (Plasminogen activator inhibitor) OR upa* OR (pai-1*) OR (pai 1*)

A11.2 Suchstrategien für Prognosestudien

A11.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 November 06

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Prognosestudien: Wilczynski [110] – Best sensitivity

#	**Searches**
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	*Gene Expression Profiling/

#	**Searches**
8	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ti,kw.
9	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ti,kw.
10	Mammaprint*.ab,ti.
11	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
12	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
13	Endopredict*.ab,ti.
14	Breast Cancer Index*.ab,ti.
15	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
16	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
17	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
18	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
19	Mammostrat*.ab,ti.
20	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
21	or/6-20
22	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
23	exp Breast cancer/
24	or/22-23
25	exp disease course/
26	risk*.mp.
27	diagnos*.mp.
28	follow-up.mp.
29	ep.fs.
30	outcome.tw.
31	or/25-30
32	and/21,24,31
33	32 and human.sh.
34	33 not medline*.cr.
35	limit 34 to yr="2000 -Current"

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 06, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 5 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 06, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Prognosestudien: Parker [111] – Inclusive general

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	Gene Expression Profiling/
8	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
9	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
10	Mammaprint*.ab,ti.
11	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
12	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
13	Endopredict*.ab,ti.
14	Breast Cancer Index*.ab,ti.
15	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
16	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
17	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
18	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
19	Mammostrat*.ab,ti.
20	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
21	or/6-20
22	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
23	Breast Neoplasms/
24	or/22-23
25	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history").mp.
26	and/21,24-25

#	Searches
27	limit 26 to yr="2000 -Current"
28	remove duplicates from 27
29	exp animals/ not humans.sh.
30	28 not 29

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#26	Search (urokinase[TIAB] AND plasminogen activat*[TIAB])
#27	Search plasminogen activator inhibitor*[TIAB]
#28	Search (upa[TIAB] OR "pai-1"[TIAB])
#29	Search (gene*[TI] AND expression*[TI] AND (signature*[TI] or profil*[TI]))
#30	Search (immunohistochemi*[TI] AND (marker*[TI] or biomarker*[TI] or test*[TI] or assay*[TI]))
#31	Search Mammaprint*
#32	Search (70 gene* AND (signatur* OR profil*))
#33	Search (Oncotype* OR 21 gene* OR "recurrence score")
#34	Search Endopredict*
#35	Search Breast Cancer Index*
#36	Search (pam50 OR pam 50 OR 50 gene* OR "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*")
#37	Search (76 gene* AND signatur*)
#38	Search (Randox OR "Breast Cancer Array")
#39	Search ((gene* OR genomic*) AND grade index)
#40	Search Mammostrat*
#41	Search ("Nottingham prognostic index plus" or "NPI plus")
#42	Search (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41)
#43	Search (cohort[TIAB] or incidence[TIAB] or mortality[TIAB] or "follow-up study"[TIAB] or "follow-up studies"[TIAB] or prognos*[TIAB] or predict*[TIAB] or course*[TIAB] or "natural history"[TIAB])

Search	Query
#44	Search breast cancer[TIAB]
#45	Search (#42 AND #43 AND #44)
#46	Search (#45 NOT medline[sb])
#47	Search (#45 NOT medline[sb]) Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database : Issue 4 of 4, October 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 10 of 12, October 2015

ID	Search
#1	[mh "gene Expression profiling"]
#2	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#3	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#4	(urokinase near/3 plasminogen near/1 activat*):ab,ti
#5	(plasminogen activator inhibitor*):ab,ti
#6	(upa or pai-1):ab,ti
#7	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*)):ti,ab
#8	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)):ti,ab
#9	Mammaprint*:ab,ti
#10	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score):ab,ti
#11	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*)):ab,ti
#12	Endopredict*:ab,ti
#13	"Breast Cancer Index*":ab,ti
#14	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*"):ab,ti
#15	(76 gene* near/5 signatur*):ab,ti
#16	(Randox or "Breast Cancer Array"):ab,ti
#17	((gene* or genomic*) near/3 grade index):ab,ti
#18	Mammostrat*:ab,ti
#19	((Nottingham prognostic index or NPI) near/1 plus):ab,ti
#20	urokinase near/3 plasminogen near/1 activat*

ID	Search
#21	plasminogen activator inhibitor*
#22	upa or pai-1
#23	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*))
#24	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*))
#25	Mammaprint*
#26	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*))
#27	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score)
#28	Endopredict*
#29	"Breast Cancer Index*"
#30	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*")
#31	(76 gene* near/5 signatur*)
#32	Randox or "Breast Cancer Array"
#33	((gene* or genomic*) near/3 grade index)
#34	Mammostrat*
#35	(Nottingham prognostic index or NPI) near/1 plus
#36	[78-#19]
#37	[78-#3, #20-#35]
#38	[mh "Breast neoplasms"]
#39	(breast near/3 cancer*):ab,ti
#40	breast near/3 cancer*
#41	[38-#39]
#42	[38, #40]
#43	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"):ab,ti,kw
#44	cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"
#45	[37, #42, #44] in Other Reviews and Technology Assessments
#46	{and #36, #41, #43} in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#47	#45 or #46

A11.2.2 Suche in Studienregistern

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A11.1.2.

A12 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rolf Kreienberg	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Anne W. S. Rutjes	nein	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung[2], für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

[2] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.