

IQWiG-Berichte – Nr. 238

**Bestimmung der
Antigenexpressionslevel von
uPA und PAI-1 beim
primären Mammakarzinom
mit intermediärem
Rückfallrisiko nach R0-
Primäroperation**

Abschlussbericht

Auftrag: D13-02
Version: 1.0
Stand: 22.08.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.01.2013

Interne Auftragsnummer:

D13-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

Externe Sachverständige

- Patrick M. M. Bossuyt, Academic Medical Center der Universität Amsterdam, Amsterdam
- Rolf Kreienberg, Universitätsklinikum Ulm, Frauenklinik, Ulm
- Anne W. S. Rutjes, Universität Bern, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Bern

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

Mitarbeiter des IQWiG¹

- Martina Markes
- Dorothea Gechter
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Inger Janßen
- Julia Kreis
- Fueloep Scheibler
- Stefan Sauerland

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	6
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	8
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiendauer	9
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	10
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	11
4.2.2.1 Systematische Übersichten	11
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	11
4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	11
4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	12
4.2.2.5 Informationen aus der Anhörung.....	12
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	12
4.3 Informationsbewertung	12
4.4 Informationssynthese und -analyse	14
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	14
4.4.2 Meta-Analysen	14

4.4.3	Sensitivitätsanalysen	15
4.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
4.5	Änderungen der Methodik.....	16
5	Ergebnisse.....	17
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	17
5.1.1	Bibliografische Literaturrecherche.....	17
5.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	18
5.1.2.1	Systematische Übersichten	18
5.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	19
5.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	20
5.1.2.4	Zusätzliche Informationen zu einer relevanten Studie aus einer Autorenanfrage	21
5.1.2.5	Informationen aus der Anhörung.....	21
5.1.3	Resultierender Studienpool	21
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	22
5.2.1	Studiendesign	22
5.2.2	Studienpopulation.....	26
5.2.3	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	27
5.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	28
5.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	28
5.3.2	Krankheitsfreies Überleben.....	29
5.3.3	Gesamtüberleben	30
5.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	31
5.3.5	Unerwünschte Ereignisse	31
5.3.6	Zusammenfassung der Beleglage.....	31
6	Diskussion.....	33
6.1	Diskussion des Abschlussberichts.....	33
6.1.1	Eingeschlossene Studien	33
6.1.2	Laufende Studien unklarer Relevanz	36
6.1.3	Ergebnisse	37
6.1.4	Vergleich mit Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften	38
6.1.5	Vergleich mit anderen HTAs.....	39
6.1.6	Vergleich mit anderen Biomarkern	39
6.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	39
6.2.1	Titel des Berichts.....	40
6.2.2	Ethische Probleme in der Durchführung von RCTs.....	40
6.2.3	Forderung zum Einschluss prospektiv geplanter retrospektiver Analysen	41

6.2.4	Forderung zum Einschluss einer weiteren Studie in die Nutzenbewertung	42
6.2.5	Übertherapie	42
7	Fazit.....	44
8	Liste der eingeschlossenen Studien	45
9	Literatur	47
Anhang A – Suchstrategien		53
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen		56
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten		63
Anhang D – Autorenanfragen.....		64
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	10
Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studie.....	19
Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	20
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	22
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	25
Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien	26
Tabelle 7: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation	27
Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	27
Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das krankheitsfreie Überleben	28
Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben.....	29
Tabelle 11: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben in der Chemo-N0-Studie – ITT- Population.....	30
Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Chemo-N0-Studie – ITT-Population...	31
Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen	64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	18
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	21
Abbildung 3: Patientinnenfluss der Chemo-NO-Studie.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
CMF	(Chemotherapie mit) Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil
EC	(Chemotherapie mit) Epirubicin und Cyclophosphamid
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
FEC	(Chemotherapie mit) Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	health technology assessment
HR	hazard ratio
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ITT	intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
R0-Resektion	Resektion eines Tumors im Gesunden

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Bestimmung der Antigenexpressionslevel des tumorassoziierten Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivators (uPA) und seines Inhibitor PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1 jeweils bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. In der eingeschlossenen Studie handelte es sich bei der adjuvanten Systemtherapie um Chemotherapie.

Es wurden RCTs mit einer Mindestdauer von einem Jahr eingeschlossen, die eine uPA- und PAI-1-basierte Strategie (nachgewiesen über ELISA [enzyme linked immunosorbent assay]) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation im Hinblick auf

- Gesamtüberleben,
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sollte anhand der konkreten Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie überprüft werden),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

untersuchten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 21.03.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem

wurden die Autoren der Publikation einer relevanten Studie zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen, und potenziell relevante Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnis-sicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft.

Ergebnisse

Insgesamt wurde 1 Studie als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Bei dieser Studie handelte es sich um eine Studie im Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Nachbeobachtung der nicht randomisierten Teilpopulation), die untersuchte, ob Patientinnen, die nach klinisch-pathologischen Faktoren der Gruppe mit einem intermediären Rezidivrisiko zugeordnet werden konnten, bei hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 im Tumorgewebe nach einer adjuvanten Chemotherapie mit CMF länger überleben als ohne Chemotherapie. Eine Studie dieses Designs eignet sich in erster Linie dazu, einen Teilaspekt der Fragestellung zu beantworten, und zwar die Frage zum Effekt einer Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen, die anhand hoher Konzentrationen von uPA / PAI-1 ausgewählt wurden.

Hierzu wurden die Patientinnen über die Konzentrationen von uPA und PAI-1 in eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko unterschieden. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko wurden randomisiert: Entweder wurde ihnen eine Behandlung mit einer Chemotherapie zugewiesen oder sie wurden nachbeobachtet. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, die einer Randomisierung nicht zustimmten, wurden separat ausgewertet. Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko auf Basis der Konzentrationen von uPA / PAI-1 wurden nachbeobachtet – erhielten also keine Chemotherapie.

In der Intention-to-treat-Analyse dieser Studie konnte in der randomisierten Gruppe der Patientinnen mit hohen uPA / PAI-1-Konzentrationen weder für das Gesamtüberleben noch für das krankheitsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – festgestellt werden. Die Studie lieferte keinen Beleg für einen patientenrelevanten Nutzen einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie.

Fazit

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom

mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

Schlagwörter: Urin-Plasminogenaktivator, Plasminogenaktivator-Inhibitor 1, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Urokinase-Type Plasminogen Activator, Plasminogen Activator Inhibitor 1, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

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

Rezidivrisiko nach der Primäroperation

Nach einer zunächst erfolgreich behandelten Brustkrebserkrankung kann der Tumor sowohl als isoliertes Rezidiv als auch als Rezidiv in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen wieder auftreten.

Es gibt hierfür 3 Risikogruppen: Bei Patientinnen mit operiertem invasivem Brustkrebs kann das Rezidivrisiko niedrig, intermediär oder hoch sein [2]. Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit einem intermediären Rezidivrisiko nach einer Primäroperation, bei der der Tumor „im Gesunden“, also mit tumorfreien Schnitträndern (R0-Resektion), entfernt wurde.

Bei Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen (negativer Nodalstatus) liegt ein intermediäres Rezidivrisiko dann vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist [2]:

- Tumorgröße mehr als 2 cm
- Grading 2 oder 3 (Malignitätsgrad entsprechend histologischen Kriterien und / oder zytologischen Veränderungen)
- Eindringen des Tumors in umgebende Gefäße
- Brustkrebs mit Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2/neu-positiver Brustkrebs)
- keine Hormonsensitivität (Östrogen- und Progesteronrezeptoren fehlen)
- Erkrankungsalter unter 35 Jahre

Patientinnen mit bis zu 3 Lymphknotenmetastasen haben ein intermediäres Rezidivrisiko, wenn der Tumor hormonsensitiv (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptoren sind vor-

handen) und HER2/neu-negativ ist (keine Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 vorhanden) [2].

Diese Kategorisierung des Rezidivrisikos wird zur Therapiesteuerung eingesetzt und ist einer steten Weiterentwicklung unterworfen. Dem Bericht liegt die Kategorie des intermediären Rezidivrisikos aus dem St. Gallen-Konsensus 2007 [2] zugrunde, obwohl Brustkrebs aktuell eher nach molekularen Subtypen klassifiziert wird [3]. Diese Orientierung ist möglich, weil die verwendete Definition die Patientinnen umfasst, für die auch nach heutiger Klassifizierung keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation

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

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

durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren [1,4-7].

Die Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie beruht auf verschiedenen Faktoren: Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren erhalten zum Beispiel eine endokrine Therapie und Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs eine gezielte Anti-HER2/neu-Therapie, beispielsweise mit Trastuzumab [1,2]. Etablierte Faktoren, die für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen werden, sind u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading; bei den Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko kann diese Entscheidung jedoch nicht allein auf Basis dieser etablierten Faktoren getroffen werden: Ein großer Anteil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko und ohne Lymphknotenmetastasen wird auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden (ca. 70 bis 80 % nach 5 Jahren) [4]; daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde. Für diese Risikogruppe gibt es zurzeit weder eine klare Leitlinienempfehlung noch einen einheitlichen Versorgungsstandard hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie; es handelt sich also um eine Gruppe, für die bislang keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

uPA und PAI-1 als prädiktive Marker

Um die oben beschriebene Situation der unklaren Therapieempfehlung für die Gruppe von Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko zu verbessern, wurden mehrere unterschiedliche molekularbiologische Faktoren identifiziert und dahingehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Faktoren noch weitere Aussagen zum

Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen und somit als Biomarker dienen können. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [8]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen mit Tumoren, die einen bestimmten Marker exprimieren, haben zum Beispiel einen Nutzen von einer bestimmten Therapie, während Patientinnen mit Tumoren, die diesen Marker nicht exprimieren, keinen Nutzen von der Therapie haben [9].

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

Der tumorassoziierte Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und sein Inhibitor PAI-1 sind Biomarker, über die Aussagen zum voraussichtlichen Behandlungserfolg einer Chemotherapie getroffen werden sollen. Beide Proteine sind an einer Reihe von biologischen Prozessen (u. a. dem Abbau der extrazellulären Matrix) beteiligt, die es den Tumorzellen möglich machen, sich aus dem Gewebeverband zu lösen und die Metastasierung zu starten [10-12]. Erhöhte Konzentrationen von uPA / PAI-1 im Tumorgewebe sind mit einer schlechteren Prognose verbunden [13,14]. Es soll geprüft werden ob, diese beiden Marker auch im Sinne prädiktiver Marker zur Therapiesteuerung eingesetzt werden können.

Die Bestimmung der uPA- / PAI-1-Konzentrationen erfolgt über schockgefrorenes Tumorgewebe (100 bis 300 mg Frischgewebe) – in Deutschland in der Regel über den kommerziell erhältlichen Test FEMTELLE der Firma American Diagnostica GmbH. Es handelt sich bei diesem Test um einen ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), einem antikörperbasierten Nachweisverfahren zur Bestimmung der uPA / PAI-1 -Konzentration im Tumorgewebe. Ab einer Konzentration von 3 ng/mg Gesamtprotein im Tumorgewebeextrakt für uPA und / oder 14 ng/mg Gesamtprotein für PAI-1 wird das Rezidivrisiko der betreffenden Patientin innerhalb der Gruppe mit intermediärem Rezidivrisiko als vergleichsweise hoch betrachtet [11]. Wenn beide Werte, also sowohl die Konzentration für uPA als auch die für PAI-1 unter den jeweiligen Schwellenwerten liegen, wird das Rezidivrisiko der Patientin innerhalb der Gruppe mit intermediärem Rezidivrisiko als eher gering betrachtet.

Um bei Brustkrebspatientinnen die Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie zu verbessern, werden neben uPA und PAI-1 aktuell auch weitere der möglicherweise relevanten Biomarker mit vergleichbarer Fragestellung in großen randomisierten Studien untersucht [15-17].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war

- die Nutzenbewertung einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1

jeweils bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Es wurde davon ausgegangen, dass es sich bei der adjuvanten Systemtherapie in erster Linie um Chemotherapie handeln würde.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 03.01.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 21.03.2013 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.07.2013 wurde am 19.07.2013 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.08.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 19.12.2013) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 21.03.2014, wurde am 28.03.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 29.04.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 12.06.2014 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

In den Hintergrund wurden Definitionen für prognostische und prädiktive Faktoren aufgenommen; außerdem erfolgte dort eine Überarbeitung der Beschreibung der Rolle prognostischer und prädiktiver Faktoren.

In den Hintergrund wurde außerdem ein Hinweis auf weitere Biomarker, die das Ziel einer Verbesserung der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie haben, aufgenommen.

Weiterhin wurde im Hintergrund ein Satz dazu eingefügt, dass die Methoden der Kategorisierung des Rezidivrisikos einer steten Weiterentwicklung unterworfen sind. Die Kategorie des intermediären Rezidivrisikos enthält jedoch – ungeachtet der aktuellen Weiterentwicklungen – in jedem Fall die Patientinnengruppe, für die keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann und ist deshalb die Grundlage für die Beantwortung der Fragestellung.

Die Prüfintervention wurde dahin gehend spezifiziert, dass die uPA- und PAI-1-Bestimmung über einen ELISA erfolgen muss.

Außerdem wurde die Studienpopulation dahingehend spezifiziert, dass es sich hierbei um Patientinnen mit *invasivem* Mammakarzinom handelt.

Im Anhang wurde die Reihenfolge der für die Fragestellung geeigneten Studiendesigns geändert, um so der Bedeutung der verschiedenen Designs besser gerecht werden zu können. Außerdem erfolgte eine Ausrichtung der grafischen Darstellung des Anreicherungsdesigns sowie der textlichen Darstellung für das Interaktionsdesign auf die Fragestellung des Berichts: So wurde in der grafischen Darstellung des Anreicherungsdesigns die Randomisierung einer anderen Teilpopulation zugeordnet und in der textlichen Darstellung des Interaktionsdesigns wurde der Begriff der „Standarddiagnostik“ durch die allgemeinere Formulierung „Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie“ ersetzt.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan wurde im Vorbericht neben redaktionellen Änderungen eine methodische Änderung hinsichtlich der Einschätzung der Patientenrelevanz des Endpunkts „krankheitsfreies Überleben“ vorgenommen (siehe Abschnitt 5.3), die in Abschnitt 4.5 näher erläutert wird.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Im Vergleich zum Vorbericht werden im Abschlussbericht die folgenden Aspekte vertieft diskutiert:

- Einschluss nicht randomisierter Studien (siehe Abschnitt 6.1.1),
- Stellenwert von Per-Protokoll-Analysen (siehe Abschnitt 6.1.3) und

- Stellenwert prognostischer Evidenz für die Zielsetzung (siehe Abschnitt 6.1.1).

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In den Bericht wurden Studien mit Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation eingeschlossen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention war eine uPA- und PAI-1-basierte Strategie (nachgewiesen über ELISA) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie.

Die Vergleichsintervention konnte jegliche andere Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie sein, die unabhängig von uPA und PAI-1 erfolgte.

Für den Vergleich der beiden Entscheidungsstrategien war gefordert, dass in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare systemische Therapieregimes eingesetzt wurden – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis von uPA und PAI-1 getroffen worden war. So war gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf das Therapieregime) zurückgeführt werden konnte.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunkts sollte anhand der konkreten Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie überprüft werden)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

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

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer Intervention, die in diesem Fall eine Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Behandlung auf der Basis eines prädiktiven Biomarkers war.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Allerdings kann der Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie nicht über jeden RCT evaluiert werden. Inwieweit sich ein RCT hierfür eignet, wurde im Einzelfall geprüft.

Grundsätzlich konnten Studien eingeschlossen werden, die einem Interaktionsdesign folgten und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Systemtherapie oder keine – randomisiert werden. In diesem Design werden bei jeder teilnehmenden Patientin die Biomarker uPA und PAI-1 erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker und Therapie bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [9,18,19]. Möglich waren auch Studien im Strategiedesign [9,18,19], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also die uPA- und PAI-1-basierte Strategie oder eine von den uPA- und PAI-1-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Systemtherapie in der Regel nur innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [19]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign [18]) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten und konnten eingeschlossen werden.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: uPA- und PAI-1-basierte Strategie (nachgewiesen über ELISA) zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: jegliche Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie, die unabhängig von uPA und PAI-1 ist (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); uPA: tumorassoziiertes Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA</p>	

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Es war geplant, für solche Studien auf Analysen aus Subgruppenanalysen zurückzugreifen, sofern diese vorlagen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 21.03.2014 statt.

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

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

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

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>.

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 31.03.2014 statt.

4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es wurde eine Autorenanfrage gestellt, da nicht alle für die Bewertung der Studie erforderlichen Informationen aus den vorliegenden Studiendokumenten zu entnehmen waren.

4.2.2.5 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen konnten in die Nutzen-bewertung einfließen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

- öffentlich zugängliche Studienregister
- vom G-BA übermittelte Unterlagen

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, die dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet wurden; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

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

Diskrepanzen in einem der genannten Selektionsschritte wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich

ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, sollten über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt werden. Darüber hinaus erfolgte eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten sollten im Bericht vergleichend beschrieben werden.

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, insbesondere bei einem großen Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil größer als 30 %). In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [22].

Ausnahmen von dieser Regel hätten zum Beispiel dann gemacht werden können, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben worden wären und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [23].

Die Ergebnisse wären auch bei einem Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile von mehr als 15 Prozentpunkten zwischen den Gruppen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen worden.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar gewesen wären, war geplant, die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammenzufassen. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten erfolgen [24]. In begründeten Ausnahmefällen hätten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden können. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorgelegen hätten, wären diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt worden.

Für stetige Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen sollten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden [25].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität erfolgen [26]. Bei nicht bedeutsamer Heterogenität der Studienergebnisse ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise hätten erklären können. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3 und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalysen

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

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

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies hätten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein können. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen wäre hier das Ziel gewesen, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte sollte die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung sein. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise hätte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden können.

4.5 Änderungen der Methodik

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- keine Änderungen

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Ob das krankheitsfreie Überleben mit der spezifischen Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie patientenrelevant ist, wurde in Abweichung vom Berichtsplan nicht abschließend geprüft: Es war absehbar, dass das Ergebnis dieser Prüfung keinen Einfluss auf das Fazit haben würde.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

- keine Änderungen

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 185 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 590 zu screenenden Treffern.

530 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 60 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 47 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang B. Bei weiteren 2 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebenen 11 Publikationen zu 1 Studie erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

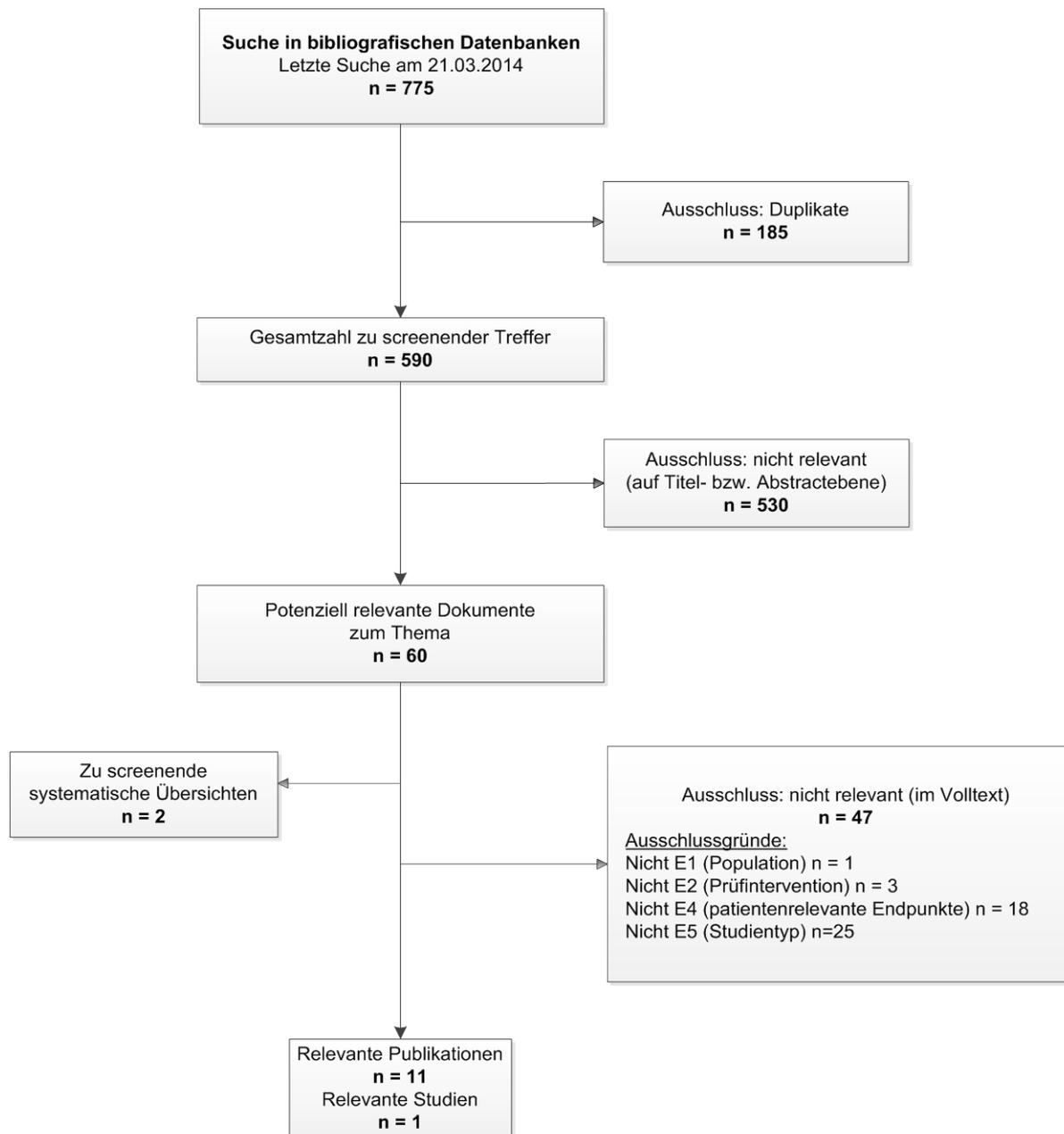


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

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

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 2 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen bzw. Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde die folgende relevante Studie identifiziert:

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studie

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01317108	Prognostic and predictive impact of uPA / PAI-1 (Chemo-N0)	Clinicaltrials.gov	nein

uPA: tumorassoziierter Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA

Insgesamt wurde eine relevante Studie über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Diese Studie konnte auch über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden.

Außerdem wurden 3 laufende Studien identifiziert [27-29], für die aktuell noch keine Ergebnisse aus Vollpublikationen, sondern lediglich vereinzelte Abstract-Publikationen vorliegen (siehe Tabelle 3). Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT01222052	6x Fluorouracil / Epirubicin/ Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients (NNBC3-Europe)	Clinicaltrials.gov	laufend	nein
EudraCT Number: 2008-004263-19	Randomized comparison of adjuvant Docetaxel / Cyclophosphamide with sequential adjuvant EC / Docetaxel chemotherapy in patients with HER2/neu negative early breast cancer (PLAN B)	EU Clinical Trials Register	laufend	nein
EudraCT Number: 2008-003995-23	An investigational randomized phase II-(III) study on Epirubicin plus Cyclophosphamide (or CMF) vs Nab-Paclitaxel plus Capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast (ICE II)	EU Clinical Trials Register	laufend	nein
CMF: (Chemotherapie mit) Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil; EC: (Chemotherapie mit) Epirubicin und Cyclophosphamid; FEC: (Chemotherapie mit) Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; vs: versus				

5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden nach Auftragserteilung 97 Referenzen vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 14 im Volltext zu sichtende Dokumente.

Alle Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds in Anhang B.

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

5.1.2.4 Zusätzliche Informationen zu einer relevanten Studie aus einer Autorenanfrage

Für die vorliegende Bewertung wurde für 1 Studie eine Autorenanfrage versendet. Eine Übersicht zu dieser Autorenanfrage befindet sich in Tabelle 13 in Anhang D. Die Informationen aus der eingegangenen Antwort sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.2.5 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden insgesamt 2 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Diese beiden Studien waren bereits über andere Rechenschritte identifiziert worden. Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.3 Resultierender Studienpool

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

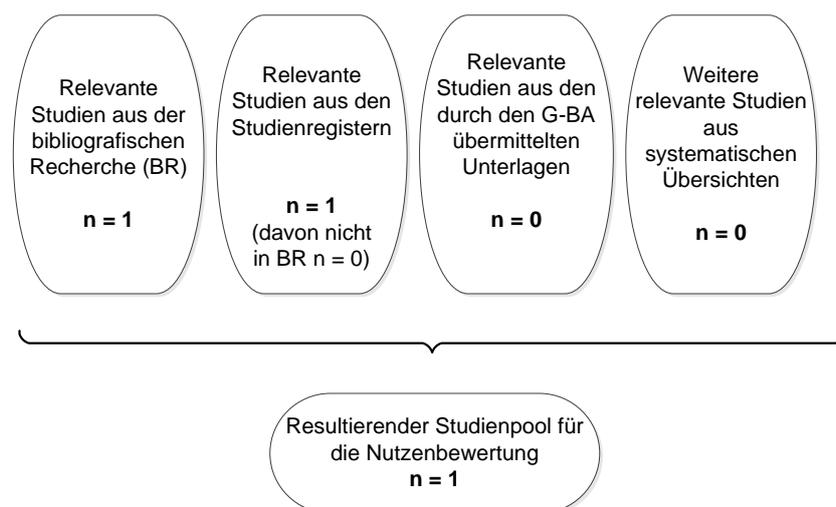


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnte insgesamt 1 relevante Studie (11 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 4). Die Ergebnisse dieser Studie wurden über mehrere Abstracts und 3 Vollpublikationen veröffentlicht.

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Abstracts
Chemo-N0	ja [30-32]	[33-40]

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign

Bei der Studie Chemo-N0 handelt es sich um einen RCT, der im Hybriddesign durchgeführt wurde. Bei diesem Design wird nur eine bestimmte Teilpopulation randomisiert; alle Patientinnen werden jedoch nachbeobachtet (im Unterschied zum Anreicherungsdesign auch diejenigen, die nicht randomisiert wurden) [19]. Mit dieser Studie sollte die Frage beantwortet werden, ob Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 im Tumorgewebe nach einer adjuvanten Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil (CMF) länger überleben als ohne adjuvante Chemotherapie. Es gab noch eine weitere Studienfrage (prognostische Fragestellung), für die jedoch wegen der fehlenden Relevanz in diesem Bericht keine Ergebnisse dargestellt werden (vgl. auch [41]).

In dieser Studie wurden die Patientinnen über die Konzentrationen von uPA / PAI-1 in eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko unterschieden. Dabei galten solche Patientinnen als uPA- / PAI-hoch, welche erhöhte Konzentrationen von uPA (Schwellenwert von 3 ng/mg Gesamtprotein im Tumorgewebeextrakt) und/oder PAI-1 (Schwellenwert von 14 ng/mg Gesamtprotein) hatten. Um als uPA- / PAI-1-niedrig eingestuft zu werden, mussten die Konzentrationen von uPA und PAI-1 niedrig sein. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (hohe Konzentrationen von uPA / PAI-1) wurden randomisiert – entweder wurde ihnen eine Behandlung mit einer Chemotherapie zugewiesen oder sie wurden nachbeobachtet. Die Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko, die einer Randomisierung nicht zustimmten, wurden separat ausgewertet. Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko wurden nachbeobachtet – erhielten also keine adjuvante Systemtherapie. Der Patientinnenfluss der Studie bis zur Zuteilung der Behandlung ist in Abbildung 3 dargestellt.

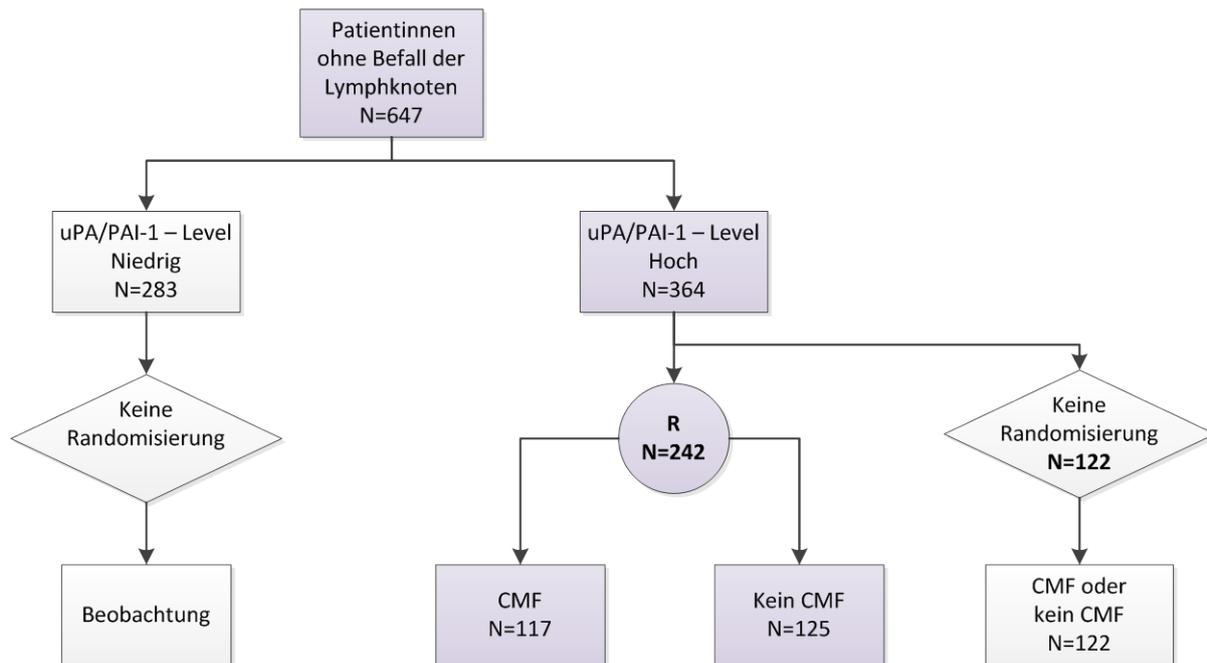


Abbildung 3: Patientinnenfluss der Chemo-N0-Studie

Aus der für die Fragestellung der Studie relevanten Gruppe der 364 Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko wurden nur 242 (66 %) randomisiert; 122 (34 %) der Patientinnen widersprachen einer randomisierten Behandlungszuweisung. Die Fallzahlplanung der Studie sah vor, 900 Patientinnen einzuschließen. Die Rekrutierung weiterer Patientinnen wurde jedoch im Jahr 1998 eingestellt, sodass für die Auswertung nur Daten von 647 Patientinnen zur Verfügung standen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung gab es für Mammakarzinompatientinnen ohne befallene Lymphknoten keine Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie. Deshalb war zu diesem Zeitpunkt eine Randomisierung der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 in einen Studienarm mit Chemotherapie oder in einen Studienarm mit Beobachtung möglich. Das änderte sich jedoch 1998 dadurch, dass der Chemotherapie in dieser Studienpopulation auf der Basis neuerer Studienergebnisse im Expertenkonsens von St. Gallen ein höherer Stellenwert beigemessen wurde [42]. Darüber hinaus wurde in dieser Zeit auch der Nutzen einer Tamoxifen-Behandlung bei hormon-sensitiven Tumoren gezeigt [43] und nicht zuletzt ging man nach der ersten Interimsanalyse davon aus, dass die Anzahl der bereits eingeschlossenen Patientinnen ausreichen würde, um eine Überlegenheit der Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens zeigen zu können [31]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass die Chemo-N0-Studie vor Erreichen des Rekrutierungsziels abgebrochen wurde. Für das Verzerrungspotenzial der Studie ist dieser Schritt nicht von Bedeutung; Probleme können sich jedoch für die statistische Trennschärfe (Power) ergeben.

Darüber hinaus kam es nach der Zwischenauswertung vermutlich aus organisatorischen Gründen zum Ausschluss von 2 der 14 Studienzentren (siehe Anhang D). Alle Patientinnen dieser beiden Zentren blieben danach unberücksichtigt.

In Tabelle 5 werden die Studiencharakteristika der Chemo-N0-Studie dargestellt.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkt
Chemo-N0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ multizentrischer RCT, durchgeführt im Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Beobachtung nicht randomisierter Patientinnen) ▪ Kategorisierung des Rezidivrisikos auf Basis der uPA- / PAI-1-Konzentrationen in Niedrig- und Hochrisiko ▪ Randomisierung: in der Patientinnen-Gruppe mit hohen uPA / PAI-1-Konzentrationen 	Frauen mit invasivem Mammakarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Befall der Lymphknoten ▪ Tumorgroße 1 bis 5 cm ▪ nach einer lokoregionalen Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie: 6 Zyklen intravenös CMF (500 g/m² Cyclophosphmid, 40 mg/m² Methotrexat und 600 mg/m² Fluorouracil) an Tag 1 und Tag 8; Wiederholung des Protokolls nach 28 Tagen ▪ keine Chemotherapie 	10 Jahre Nachbeobachtung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Follow-ups alle 6 bis 12 Monate ▪ Interimsanalysen: geplant 4,5; 6,5 und 8,5 Jahren nach Aufnahme der 1. Patientin (die 2. und 3. Analyse wurden zu einer Analyse 7,5 Jahre nach Aufnahme der 1. Patientin zusammengelegt) ▪ Endauswertung: 10,5 Jahre nach Aufnahme der letzten Patientin in die Studie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 Studienzentren^a ▪ Rekrutierungszeitraum: 6/93 bis 12/98 ▪ 2007: letzte Patientinnenuntersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primärer Endpunkt: krankheitsfreies Überleben ▪ sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben
<p>a: Ausschluss von 2 Studienzentren nach erster Interimsanalyse, siehe Abschnitt 5.2.1</p> <p>CMF: (Chemotherapie mit) Cyclophosphmid, Methotrexat und Fluorouracil; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); uPA: tumorassoziierter Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA</p>						

5.2.2 Studienpopulation

In der Chemo-N0-Studie wurden 647 Frauen mit invasivem Mammakarzinom ohne Befall der Lymphknoten nach einer lokoregionalen Therapie mit entweder brusterhaltender Therapie und Bestrahlung oder modifiziert radikaler Mastektomie ausgewertet. Relevante Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Chemo-N0	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: bis 70 Jahre ▪ Tumorgöße: 1 bis 5 cm ▪ kein Befall der axillären Lymphknoten ▪ vorangegangene lokoregionale Therapie mit brusterhaltender Therapie und Bestrahlung oder modifiziert radikaler Mastektomie Der Einschluss erfolgte unabhängig von Menopausen- und Hormonrezeptorstatus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorheriges kontralaterales Mammakarzinom oder Karzinom anderer Ursache ▪ simultane zweite Krebserkrankung ▪ Strahlentherapie, Chemotherapie oder Tamoxifen-Therapie vor der Gewebeentnahme ▪ postoperative Tamoxifen- oder Progestin-Therapie ▪ infektiöse Erkrankung ▪ Schwangerschaft ▪ Teilnahme an einer anderen Studie zur Therapie des Mammakarzinoms ▪ Blutbildveränderungen: Leukozytenzahl < 3000/µl und Thrombozytenzahl < 100000/µl
µl: Mikroliter		

Aus den verschiedenen Studienarmen der Chemo-N0-Studie werden im Rahmen dieses Berichts nur die beiden Studienarme mit den insgesamt 242 Patientinnen, die zu einer bzw. keiner Chemotherapie randomisiert wurden, betrachtet. Nur aus diesem Studienarm können Informationen für Teilaspekte der Fragestellung des Berichts herangezogen werden. Basis der Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse) für die randomisierten Patientinnen in den Studienarmen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1. Eine Charakterisierung der Patientinnen der beiden Behandlungsgruppen im randomisierten Studienarm ist (auf Basis von Daten aus einer Autorenanfrage) in Tabelle 7 dargestellt. Ergebnisse aus der ebenfalls durchgeführten Per-Protokoll-Analyse sind für diesen Bericht nicht relevant und werden deshalb nicht dargestellt.

Tabelle 7: Charakterisierung der ITT-Studienpopulation

Studie	N	Alter (< 50 / ≥ 50) (%)	Meno- pausen- status pre- / postmeno- pausal (%)	pT- Stadium pT1 / ≥ pT2 (%)	Grade G1 / G2 / G3 / unklar (%)	lokoregionale Behandlung Brust- erhaltend / Mastektomie (%)	Hormonre- zeptorstatus positiv / negativ (%)
Intervention							
Studie Chemo-N0							
CMF	117	70/30	38/62	50/50	11/49/39 ^a /1	66/34	76/24
keine CMF	125	63/37	42/58	52/48	5/54 ^a /40/1	73/27	65/35
a: eigene Berechnung ITT: intention to treat; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen; pT-Stadium: Tumorstadium; G: Entartungsgrad							

5.2.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Aspekte zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Chemo-N0-Studie sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte lediglich für die beiden randomisierten Studienarme, also für 242 der 364 Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1, da nur die hieraus resultierenden Daten für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird trotz der fehlenden Verblindung auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Ein verzerrender Einfluss durch diesen Aspekt wird auf Endpunktebene bewertet. Auch der Ausschluss von 2 der 14 Studienzentren wird nicht als verzerrender Aspekt bewertet, da vermutlich organisatorische Probleme hierfür verantwortlich sind (siehe Anhang D).

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung von Patientinnen	Verblindung von Behandlern	Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Chemo-N0	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die vorliegende Bewertung des Nutzens der uPA- / PAI-1-basierten Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beruht auf den Ergebnissen wissenschaftlicher Untersuchungen zur Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Als patientenrelevant wird in diesem Zusammenhang verstanden, wie eine Patientin fühlt, ihre Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie überlebt [44]. Grundsätzlich müssen patientenrelevante Endpunkte krankheitsspezifisch definiert und entsprechende Methoden zur Erhebung entwickelt werden. Im Berichtsplan war vorab festgelegt worden, dass krankheitsfreies Überleben nicht per se patientenrelevant ist, sondern dass die Patientenrelevanz dieses Endpunkts anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien zu überprüfen ist [45]. Aus der oben genannten Definition ergibt sich, dass ein Rezidiv im Kontext dieses Berichts dann unmittelbar relevant für die Patientin ist, wenn es symptomatisch ist. Darüber hinaus kann unter bestimmten und jeweils zu prüfenden Voraussetzungen auch ein asymptomatisches Rezidiv patientenrelevant sein.

Im Kontext der diesem Bericht zugrunde liegenden Fragestellung und angesichts der zur Verfügung stehenden Evidenz war im Rahmen der Vorberichtserstellung absehbar, dass die Einschätzung, ob das krankheitsfreie Überleben in der spezifischen Operationalisierung der eingeschlossenen Studie als patientenrelevant zu betrachten ist oder nicht, keine Auswirkung auf das Fazit haben würde. Deswegen wurde die geplante Prüfung anhand der Operationalisierung nicht abschließend vorgenommen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind deshalb in Abschnitt 5.3.2 lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

5.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial für das krankheitsfreie Überleben wird wegen der fehlenden Verblindung der Endpunkterheber als hoch betrachtet und ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das krankheitsfreie Überleben

Studie	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Chemo-N0	nein	ja	ja	ja	hoch
ITT: intention to treat					

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird ebenso wie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig betrachtet (siehe Tabelle 10). Bei diesem Endpunkt hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Ergebnis. Eine ITT-Auswertung zu diesem Endpunkt wurde im Rahmen der Autorenanfrage vorgelegt.

Tabelle 10: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben

Studie	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts	Fehlen sonstiger (Aspekte, die Verzerrungen verursachen können)	Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt
Chemo-N0	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: intention to treat					

5.3.2 Krankheitsfreies Überleben

Die Ergebnisse aus der Chemo-N0-Studie sind Tabelle 11 zu entnehmen. Bei den Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CMF-Chemotherapie. Das hazard ratio (HR) betrug 0,74 (95 %-KI: [0,44; 1,27]; $p = 0,278$). Die krankheitsfreie Überlebensrate nach 10 Jahren betrug 79,0 % in der Gruppe mit Chemotherapie und 71,9 % in der Gruppe ohne Chemotherapie. Für die Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 wurde kein entsprechender Vergleich (mit randomisierter Zuteilung der Chemotherapie oder keiner Chemotherapie) durchgeführt, sodass für diese Gruppe keine Daten zu den Effekten einer Chemotherapie vorliegen.

Tabelle 11: Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben in der Chemo-N0-Studie – ITT-Population

Intervention Zeitpunkt	Chemotherapie		Keine Chemotherapie		Chemotherapie vs. keine Chemotherapie
	N	Krankheitsfreie Überlebensrate ^c [95 %-KI] %	N	Krankheitsfreie Überlebensrate ^c [95 %-KI] %	HR [95 %-KI]; p-Wert ^d
3 Jahre ^a	117	89,5 [82,3; 93,9]	125	85,4 [77,8; 90,5]	0,74 [0,44; 1,27] 0,278
5 Jahre ^a	117	83,9 [75,7; 89,6]	125	78,5 [70,0; 84,8]	
10 Jahre ^b	117	79,0 [69,6; 85,8]	125	71,9 [62,4; 79,4]	
<p>a: Die ITT-Daten für die Zeitpunkte 3 und 5 Jahre stammen aus Antworten zur Autorenanfrage. b: eigene Berechnung; aus den Angaben zum Gegenereignis (Rezidivrate) c: Kaplan-Meier-Schätzer d: Log-Rank-Test HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; vs.: versus</p>					

5.3.3 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse aus der Chemo-N0-Studie sind Tabelle 12 zu entnehmen. Bei den Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CMF-Chemotherapie (HR: 1,09; 95 %-KI: [0,66; 1,81]; p = 0,730). Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 71,9 % in der Gruppe mit Chemotherapie und 75,0 % in der Gruppe ohne Chemotherapie.

Für die Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 wurde kein entsprechender Vergleich (mit randomisierter Zuteilung der Chemotherapie oder keiner Chemotherapie) durchgeführt, sodass für diese Gruppe keine Daten zum Effekt einer Chemotherapie auf das Gesamtüberleben vorliegen.

Tabelle 12: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Chemo-N0-Studie – ITT-Population

Intervention Zeitpunkt	Chemotherapie		Keine Chemotherapie		Chemotherapie vs. keine Chemotherapie
	N	Überlebensrate ^b [95 %-KI] %	N	Überlebensrate ^b [95 %-KI] %	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
3 Jahre ^a	117	90,5 [83,4; 94,6]	125	90,2 [83,4; 94,3]	1,09 [0,66; 1,81]; 0,730
5 Jahre ^a	117	86,0 [78,1; 91,2]	125	83,3 [75,3; 88,9]	
10 Jahre	117	71,9 [61,7; 79,7]	125	75,0 [65,7; 82,2]	

a: Die ITT-Daten zum Gesamtüberleben stammen aus Antworten zur Autorenanfrage.
b: Kaplan-Meier-Schätzer
c: Log-Rank-Test
HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
vs.: versus

5.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Bewertung lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

5.3.5 Unerwünschte Ereignisse

Für die Bewertung lagen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vor.

5.3.6 Zusammenfassung der Beleglage

Es sollte der Nutzen einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1 bewertet werden. Eingeschlossen werden konnte eine Studie, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen uPA- / PAI-1-Konzentrationen untersuchte (RCT im Hybriddesign). In dieser Gruppe konnte weder für das Gesamtüberleben noch für das krankheitsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – festgestellt werden. In der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA- / PAI-1-Konzentrationen wurde kein Vergleich der beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – durchgeführt. Die eingeschlossene Studie kann also zur Beantwortung eines Teilaspekts der Fragestellung des Berichts beitragen, nämlich zu der Frage, ob Patientinnen, die anhand der hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 ausgewählt wurden, einen Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie mit CMF haben. Dies konnte nicht gezeigt werden.

Welchen Nutzen eine Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA- / PAI-1-Konzentrationen hätte, kann mit der Chemo-N0-Studie nicht beantwortet werden und

deshalb auch nicht die Frage, wie gut sich die beiden Biomarker uPA und PAI-1 eignen, die Gruppe der Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko in Teilgruppen, die von einer Chemotherapie profitieren und die von einer solchen Therapie nicht profitieren, zu unterteilen. Wie ein grundsätzlich geeignetes Studiendesign aussehen könnte, wird in der Diskussion dargestellt (siehe Kapitel 6).

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1 bei Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung diskutiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt 6.2. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in Abschnitt 6.1 noch nicht adressiert wurden.

6.1 Diskussion des Abschlussberichts

6.1.1 Eingeschlossene Studien

Für die Fragestellung dieser Nutzenbewertung konnte eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert und eingeschlossen werden: Die Chemo-N0-Studie untersuchte den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 (RCT im Hybriddesign).

Eine Studie mit einem solchen Design kann einen Teilaspekt der Berichtsfragestellung dadurch beantworten, dass der Effekt der Chemotherapie innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit der spezifischen Markerausprägung hoher uPA- und PAI-1-Konzentrationen bestimmt wird. Ein grundsätzliches Problem des Hybriddesigns im Kontext der Berichtsfragestellung ist, dass die Interpretation der Ergebnisse eines solchen RCTs von Voraussetzungen bezüglich der involvierten Therapien abhängt. Ein Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Nachbeobachtung der nicht randomisierten Teilpopulation) könnte dann die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfassend beantworten, wenn sichergestellt wäre, dass Frauen mit niedrigen Werten der beiden Biomarker uPA und PAI-1 von einer Chemotherapie nicht profitieren können. Welchen Effekt die Chemotherapie in dem Studienarm der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 zeigt, wurde in der Studie nicht untersucht. Um sicherzustellen, dass in der nicht randomisierten Teilpopulation der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 kein Nutzen einer Chemotherapie vorhanden ist, hätte es auch ausreichend sein können, wenn sich in der Nachbeobachtung dieser Population kein einziger Fall eines Rezidivs gefunden hätte (bzw. nur bei einem vernachlässigbar geringen Anteil von Fällen). Jedoch wurden in der Chemo-N0-Studie auch in dieser Population bei immerhin 12,9 % (95 %-KI = [9,1 %; 18,1 %]) der Patientinnen innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv beobachtet. Da in der einzigen eingeschlossenen Studie – der Chemo-N0-Studie – weder für das krankheitsfreie Überleben noch das Gesamtüberleben ein Effekt der Chemotherapie in der Teilpopulation der Patientinnen mit hohem uPA / PAI-1-Konzentrationen nachgewiesen werden konnte, sind die

oben beschriebenen kritischen Aspekte des Studiendesigns eher theoretischer Natur und daher auch eher von Bedeutung für zukünftige Biomarker-Studien.

Geeignete Studiendesigns zur umfassenden Beantwortung der Berichtsfragestellung können das Strategiedesign oder das Interaktionsdesign sein [9,18,19,46]. Ein möglicher Zusatznutzen einer Therapieentscheidung basierend auf Biomarkern wie den Markern uPA und PAI-1 kann über das Strategiedesign abgeleitet werden. Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder z. B. einer vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [9]. Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich in seiner klassischen Form um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die uPA- / PAI-1- Konzentrationen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Markerkonzentration und Therapie herangezogen werden. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis. Bei diesem Design kann ein Nutzen der uPA- und PAI-1-basierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und dem Behandlungseffekt besteht. Während bei einer qualitativen Interaktion (positiver Effekt in der einen, negativer oder kein Effekt in der anderen Gruppe) ein klarer Nutzen der Erhebung der Markerinformation, also z. B. der Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA abgeleitet werden kann, besteht bei der quantitativen Interaktion (großer Effekt in der einen, kleiner Effekt in der anderen Gruppe) das Problem, dass bei Anwendung einer solchen Entscheidungsstrategie einigen Patientinnen eine effektive Therapie vorenthalten bliebe. Ein Interaktionsdesign kann grundsätzlich auch retrospektiv eingesetzt werden, sofern eine retrospektive Analyse archivierter Gewebeproben prospektiv geplant wurde; hierbei können jedoch unter Umständen sowohl die Vollzähligkeit als auch die (fehlende) Aktualität der Therapieregimes ein Problem sein.

In einigen Situationen kann es – wie im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht vorgetragen wurde – sinnvoll sein, auch nicht randomisierte Studien (Non-RCTs) mit in die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention einzubeziehen, obwohl RCTs hierfür die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Der Nachweis der Kausalität einer Intervention über nicht randomisierte Studien ist an besondere Voraussetzungen gebunden [44]: Nicht randomisierte Interventionsstudien können zum Beispiel dann einbezogen werden, wenn sie hochwertig sind oder so große Effekte zeigen, dass diese nicht mehr als allein durch Confounder verursacht angesehen werden können. Als hochwertig wird ein Non-RCT eingestuft, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Dabei muss die Gruppenzuteilung aktiv nach einer vorab für die Studie festgelegten Regel erfolgen und darf keine offensichtlich prognostisch relevanten Patientinnenmerkmale beinhalten. In die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine nicht randomisierte Studie eingeschlossen, da keine Studie identifiziert wurde, die die oben beschriebenen Voraussetzungen (hochwertige Interventionsstudie oder große Effekte) erfüllen würde. Darüber hinaus könnten Non-RCTs

die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, sondern diese allenfalls bestärken.

Ebenso wenig wie nicht randomisierte Interventionsstudien wurden Prognosestudien in diese Nutzenbewertung einbezogen, also Studien, in denen in einer nicht mit Chemotherapie behandelten Patientinnenkohorte patientenrelevante Endpunkte prospektiv erfasst werden. Auch die Berücksichtigung dieses Studiendesigns war im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht gefordert worden. Unter bestimmten Voraussetzungen könnte zwar auch die Kenntnis der Prognose Grundlage der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie sein; diese Voraussetzungen waren jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht erfüllt, wie im Folgenden weiter ausgeführt wird:

Um als prognostischer Faktor eine Therapieentscheidung steuern zu können, müssten die Biomarker uPA und PAI-1 die Patientinnen in 2 distinkte Gruppen einteilen können, für die jeweils klar eine unterschiedliche Therapieentscheidung getroffen wird (Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie). Das erfordert auf der einen Seite einen Grenzwert für das Rezidivrisiko, unterhalb dessen die Patientinnen keine Chemotherapie erhalten. Auf der anderen Seite erfordert dies, dass das Rezidivrisiko der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen an uPA / PAI-1 unterhalb dieses Grenzwerts liegt.

Für die Überlegungen zu einem potenziellen Grenzwert für das Rezidivrisiko ist zusätzlich auch die Betrachtung der durch Chemotherapie zu erzielenden absoluten Risikoreduktion erforderlich: Je geringer das Rezidivrisiko für die Patientin ist, desto geringer ist auch der absolute Effekt der Chemotherapie. Bei einem hypothetischen Rezidivrisiko von 4 % ohne Chemotherapie und einer relativen Risikoreduktion durch Chemotherapie um 25 % würde sich das Risiko durch die Gabe von Chemotherapie absolut lediglich um 1 % verringern. Bei einem Ausgangsrisiko in Höhe von 40 % würde sich das Risiko für ein Rezidiv durch die Gabe von Chemotherapie bereits um 10 % reduzieren. Ein klarer Grenzwert könnte festlegen, ab welchem Rezidivrisiko der mögliche Nutzen einer Chemotherapie gegenüber den zu erwartenden Nebenwirkungen überwiegen würde. Allerdings gibt es keinen Konsens dazu, unterhalb welchen Rezidivrisikos den Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann. Auch Studien, in denen Mammakarzinom-Patientinnen befragt wurden, ab welchem zusätzlichen Überlebensbenefit sie sich einer Chemotherapie mit ihren toxischen Nebenwirkungen unterziehen würden, erbrachten heterogene Ergebnisse [47-51]. Teilweise war jedoch ein großer Anteil der Frauen bereit, auch für einen sehr kleinen zusätzlichen Überlebensbenefit (zum Beispiel einer um 3 % höheren Überlebensrate) die möglichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie in Kauf zu nehmen [48]. Ohne einen gemeinsam getragenen Grenzwert für das Rezidivrisiko muss die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie für jede Patientin individuell also auch unter Berücksichtigung ihrer Präferenzen und weiterer, die Entscheidung beeinflussende Faktoren getroffen werden.

Die Vorhersagekraft (also die prognostische Güte) der beiden Biomarker in Hinblick auf das Auftreten eines Rezidivs oder in Hinblick auf die Mortalität bleibt auch angesichts der

diversen, von den Stellungnehmenden genannten Prognosestudien unklar. Auch wenn es also einen gemeinsam getragenen Grenzwert für das Rezidivrisiko gäbe, bliebe damit immer noch unklar, ob das Rezidivrisiko der Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe tatsächlich unterhalb dieses Grenzwerts liegt. Das liegt sowohl an einer fehlenden Vergleichbarkeit der in den Studien eingesetzten Biomarker-Tests beziehungsweise der dort untersuchten Populationen als auch an heterogenen Ergebnissen: In einigen dieser Prognosestudien wurden andere als die heute üblichen Schwellenwerte von 3 ng/mg Gesamtprotein im Tumorgewebeextrakt für uPA und / oder 14 ng/mg Gesamtprotein für PAI-1 verwendet [52-54]. Außerdem wird uPA / PAI-1 dort in Patientinnengruppen untersucht, bei denen nicht klar ist, ob die Patientinnen tatsächlich ein intermediäres Rezidivrisiko entsprechend der für diesen Bericht verwendeten Definition haben (siehe Kapitel 1). In den wenigen Studien, in denen die heute üblichen Schwellenwerte für uPA / PAI-1 verwendet wurden, lag das Rezidivrisiko in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe zwischen 3 % [55] und etwa 8 % [30] nach 5 Jahren sowie zwischen etwa 11 % [56] und 13 % [30] nach 10 Jahren.

Solange weder ein breit getragener Konsens für einen Grenzwert, unterhalb dessen die Patientinnen keine Chemotherapie erhalten, noch Evidenz dafür existiert, dass das Rezidivrisiko in der Gruppe der Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen im Tumorgewebe unterhalb dieses Grenzwerts liegt, können Prognosestudien keinen Beitrag für eine Nutzenbewertung leisten.

6.1.2 Laufende Studien unklarer Relevanz

Im Rahmen der systematischen Suche in Studienregistern wurden noch drei laufende Studien identifiziert, deren Relevanz aufgrund fehlender Vollpublikationen für die Fragestellung des Berichts noch unklar ist: Es bleibt abzuwarten, inwieweit für diese Studien der Effekt der Chemotherapie in Abhängigkeit zu den uPA / PAI-1-Konzentrationen dargestellt wird. Außerdem werden die Patientinnen in diesen 3 laufenden Studien zu 2 unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen randomisiert. Auf dieser Basis kann nicht bewertet werden, ob es eine Gruppe von Patientinnen gibt, denen eine Chemotherapie möglicherweise erspart werden könnte.

Es handelt sich um diese Studien:

- ICE-II: randomisierte Phase-II-(III) Studie zur Untersuchung der Wirkung von Epirubicin plus Cyclophosphamide (EC) oder CMF im Vergleich zu Nab-Paclitaxel plus Capecitabine als adjuvante Chemotherapie bei fitten, älteren Patientinnen und Patienten mit erhöhten Rezidivrisiko bei einem primären Karzinom der Brust
- NNBC-3: randomisierter Vergleich adjuvanter Chemotherapieschemata 6x FEC vs. 3x FEC gefolgt von 3x Docetaxel bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko

- Plan B: randomisierter Vergleich der adjuvanten Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid mit der sequenziellen Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel bei Patientinnen mit HER2/neu-negativem primären Brustkrebs

6.1.3 Ergebnisse

In der einzigen eingeschlossenen Studie – der Chemo-N0-Studie – konnte (in der Gruppe der Patientinnen mit hohen uPA- / PAI-1-Konzentrationen) weder für das krankheitsfreie Überleben (dessen Patientenrelevanz für diesen Bericht unklar ist) noch für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen – Chemotherapie oder keine Chemotherapie – festgestellt werden. Hierfür kann es verschiedene Gründe geben: Möglicherweise wurden zu wenige Patientinnen eingeschlossen oder die Wirksamkeit der CMF-Chemotherapie war zu gering. Darüber hinaus kann es auch sein, dass durch uPA und PAI-1 nicht hinreichend gut differenziert werden kann, welche Patientinnen von einer Chemotherapie eher profitieren und welche eher nicht.

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde darauf hingewiesen, dass die ITT-Analyse den „wahren“ Effekt einer Behandlung möglicherweise eher unterschätze. Daher wurde gefordert, auch die Ergebnisse der Per-Protokoll-Auswertung zu betrachten. Im Unterschied zur ITT-Analyse zeigte sich in der Per-Protokoll-Analyse der Chemo-N0-Studie bei den Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 nach 10 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne CMF-Chemotherapie. Das hazard ratio (HR) betrug 0,48 (95 %-KI: [0,26; 0,88]; $p = 0,019$). Die krankheitsfreie Überlebensrate nach 10 Jahren betrug 78,7 % in der Gruppe mit Chemotherapie und 67,9 % in der Gruppe ohne Chemotherapie.

Es ist durchaus möglich, dass die ITT-Auswertung den Behandlungseffekt aufgrund der Protokollverletzungen unterschätzt. Dies rechtfertigt jedoch nicht die Verwendung von Ergebnissen aus einer Per-Protokoll-Auswertung, da die Nichtberücksichtigung von Protokollverletzungen und Studienaustritten das Studienergebnis möglicherweise zugunsten der zu überprüfenden Intervention verzerrt. Ursache hierfür kann sein, dass Protokollverletzungen oftmals nicht zufällig sind, sondern mit der Prognose oder der Behandlung selbst zusammenhängen. Die Auswertung auf Basis der ITT-Population gilt als die geeignetste Form der Analyse, wenn mit der interessierenden Studie eine Überlegenheit gezeigt werden soll. Aus diesem Grund kann eine Betrachtung der Per-Protokoll-Auswertung allenfalls ergänzend erfolgen, die Nutzenbewertung kann hierauf jedoch nicht basieren.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen Versorgungskontext kann angesichts der nicht mehr aktuellen Therapieoptionen in der Chemo-N0-Studie eingeschränkt sein: Im Unterschied zu den Therapieoptionen der Studie erhalten Patientinnen mit einem hormonsensitiven Tumor derzeit eine endokrine Therapie und Patientinnen, die HER2-positiv sind, erhalten derzeit eine entsprechende zielgerichtete Antikörper-Therapie (mit Trastuzumab). Beides war zur Zeit der Chemo-N0-Studie noch nicht Standard. Die Über-

tragbarkeit der Ergebnisse auf den aktuellen Versorgungskontext kann auch angesichts der in die Chemo-N0-Studie eingeschlossenen Patientinnen eingeschränkt sein: In der Chemo-N0-Studie wurden die Patientinnen entsprechend des damaligen Behandlungsstandards unabhängig von ihrem Hormonrezeptor- und HER2-Status eingeschlossen. Aktuell bestehen Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie allerdings nur für die Patientinnengruppe mit einem Tumor, der hormonrezeptorpositiv und HER2-negativ ist [3]. Darüber hinaus ist ein CMF-Chemotherapieregime heute nur ein Regime unter vielen.

6.1.4 Vergleich mit Empfehlungen wissenschaftlicher Fachgesellschaften

Sowohl in der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) aus dem Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V. [1] wie auch in den Therapieempfehlungen (2013) der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO), einer selbständigen Gemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. [57] wird darauf hingewiesen, dass die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern kann. Die Therapieempfehlungen der AGO zählen die beiden Biomarker uPA und PAI-1 darüber hinaus auch zu den prädiktiven Faktoren für adjuvante Chemotherapie, während die S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms zu der prädiktiven Bedeutung der beiden Marker keine Aussagen macht.

Die Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) hat in ihrer Aktualisierung von 2007 ebenfalls die Aussage aufgenommen, dass die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA prognostische Informationen liefern kann [58]. Darüber hinaus werden in dieser Leitlinie Effekte der Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen von uPA / PAI-1 auf das krankheitsfreie Überleben beschrieben. Basis hierfür ist die erste Zwischenauswertung der Chemo-N0-Studie.

Es gibt also 2 Leitlinien, in denen uPA und PAI-1 auch als mögliche prädiktive Faktoren betrachtet werden – im Unterschied zu den Ergebnissen dieses Berichts. In einer dieser beiden Leitlinien beziehen sich die Autoren ausdrücklich auf die Chemo-N0-Studie als Grundlage ihrer Aussage – was im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung steht: die Ergebnisse aus den ITT-Analysen der Chemo-N0-Studie sind weder für das Gesamtüberleben noch für das krankheitsfreie Überleben statistisch signifikant; Ergebnisse aus den Per-Protokoll-Analysen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Protokollverletzungen oder Studienaustritte bei Nichtberücksichtigung das Studienergebnis systematisch verzerren können. Eine adäquate Auswertung erfolgt nach dem ITT-Prinzip [44].

In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zu Brustkrebs (2013) hingegen werden uPA und PAI-1 nicht erwähnt [59]. Andere Biomarker, wie zum Beispiel Mammaprint oder Oncotype werden in dieser Leitlinie als mögliche prädiktive Marker genannt. Für diese Marker wird keine Empfehlung ausgesprochen, sondern auf die ausstehenden Ergebnisse aus laufenden prospektiven Studien verwiesen.

Auch im Rahmen des Expertenkonsenses von St. Gallen wurden uPA und PAI-1 als prädiktive Marker zur Unterstützung einer Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nicht akzeptiert: 50 % der Konsensusteilnehmenden sprachen sich 2011 dagegen aus, für diese beiden Biomarker eine Empfehlung zu geben [60]. 53 % der Teilnehmenden hielten in 2013 eine Indikationsstellung zur Chemotherapie auf Basis der konventionellen klinisch-pathologischen Definition von Subtypen des Mammakarzinoms für ausreichend [61].

6.1.5 Vergleich mit anderen HTAs

In einem aktuellen systematischen Review (2013) des National Institute for Health Research (NIHR), das sich mit Genexpressionsprofilen und immunhistochemisch bestimmten Proteinexpressionsprofilen zur Unterstützung einer Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie auseinandersetzte, wurden uPA und PAI-1 (die über ELISA bestimmt werden) nicht berücksichtigt [62].

Das health technology assessment (HTA) des European Network for Health Technology Assessment (EUNetHTA), in dem neben uPA und PAI-1 auch andere Biomarker bewertet wurden (2013), kam zu dem Ergebnis, dass für uPA und PAI-1 keine qualitativ hochwertige Evidenz aus Studien zur Beurteilung des Nutzens dieser beiden Marker in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie vorliegt [63].

6.1.6 Vergleich mit anderen Biomarkern

Neben uPA und PAI-1 werden derzeit noch weitere Biomarker dahingehend geprüft, ob sie als Grundlage einer Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie geeignet sind. Evidenz aus prospektiven Studien wird für verschiedene Genexpressionsprofile in den kommenden Jahren zum Beispiel aus den Studien MINDACT, TAILORx und RxPONDER [15-17,64] erwartet.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG im April 2014 mit der Bewertung weiterer biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. Ergebnisse dazu werden für Ende 2015 erwartet.

6.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf Punkte der projektspezifischen Methodik, die bereits im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan ausführlich diskutiert wurden (siehe Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan D13-02) [41]. Auf diese wird nicht erneut eingegangen.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in Abschnitt 6.1 adressiert wurden:

- geeignete Studiendesigns und in die Nutzenbewertung einzuschließende Studientypen (hier: nicht randomisierte Interventionsstudien und Prognosestudien)
- Ergebnisse aus der eingeschlossenen Studie (hier: ergänzende Auswertungen zur ITT-Analyse)

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten 6.2.1 bis 6.2.5 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt 3.2 dargestellt.

6.2.1 Titel des Berichts

In einer Stellungnahme wird kritisch angemerkt, dass sich der Titel des IQWiG-Berichts von der Auftragsformulierung des G-BA durch die vorgenommene Kürzung inhaltlich unterscheidet.

Die Kürzung besteht in dem Weglassen der Formulierung „zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie“. Aus Sicht des IQWiG gibt es hier keinen inhaltlichen Unterschied, denn der gesamte Bericht zielt auf die Bewertung des Nutzens einer auf uPA / PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Das gewählte methodische Vorgehen einer Begrenzung auf die Bewertung der beiden Biomarker als prädiktive Faktoren (und nicht als prognostische Faktoren) ist unabhängig von der Formulierung des Titels des Berichts.

Daraus ergibt sich keine Notwendigkeit für eine Änderung des Titels oder der Methodik.

6.2.2 Ethische Probleme in der Durchführung von RCTs

In einer Stellungnahme wird argumentiert, dass es sich bei uPA und PAI-1 um Faktoren mit hoher prognostischer Güte handele, die ein niedriges Rezidivrisiko mit hoher Spezifität erkennen würden. Wegen der potenziellen Nebenwirkungen der Chemotherapie sollten

deshalb Patientinnen aus der Subgruppe mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen nicht randomisiert bzw. nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden.

Dem Argument, dass aus diesem Grund kein RCT zum Berichtsthema durchgeführt werden könne, wird nicht gefolgt: Zum einen ist die Evidenz zur prognostischen Güte von uPA / PAI-1 eher heterogen; wie niedrig das Rezidivrisiko in der durch niedrige uPA / PAI-1-Konzentrationen definierten Subgruppe tatsächlich ist, kann auf der Basis der durch die Stellungnehmenden genannten Prognosestudien (siehe Abschnitt 6.1.1) nicht bestimmt werden. Ungeachtet des tatsächlichen Rezidivrisikos in dieser Subgruppe tragen die Stellungnehmenden auch vor, dass in der aktuellen Versorgung ein Großteil der Mammakarzinom-Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko sicherheitshalber eine Chemotherapie erhält. Daher wäre nach Ansicht der Stellungnehmenden eine Nichtbehandlung der Kontrollgruppe problematisch. Bezüglich der Durchführbarkeit von RCTs ist gerade vor diesem Hintergrund ein RCT im Strategiedesign [9] durchaus möglich. Bei diesem Design wird in nur einem Arm die Zuteilung zur Therapie anhand von uPA / PAI-1 vorgenommen; im zweiten (oder in weiteren) Arm(en) wird die Zuteilung zur Therapie auf der Basis anderer Faktoren (zum Beispiel wie in der aktuellen Versorgung auf der Basis einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patientin oder auch zufällig) – unabhängig von uPA / PAI-1 – vorgenommen. Patientinnen in der Gruppe der markerbasierten Therapie erhalten bei hohen Konzentrationen an uPA / PAI-1 eine adjuvante Chemotherapie, diejenigen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen nicht (siehe Abschnitt 4.1.4).

Eine weitere Möglichkeit für einen RCT zum Berichtsthema ist – neben dem oben beschriebenen Strategiedesign – das Diskordanzdesign [65]: Hier werden für alle Patientinnen die Biomarker-Konzentrationen erhoben; für jede Patientin wird die auf diesen Werten basierende Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie mit einer auf herkömmlichen Wegen getroffenen Entscheidung verglichen. Die Randomisierung zu „Chemotherapie“ oder „keine Chemotherapie“ erfolgt nur in der Subgruppe, in der sich Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Entscheidungsstrategien ergeben, also bei den Patientinnen, für die der Ausgang der auf unterschiedlichen Wegen getroffenen Entscheidung (für oder gegen eine Chemotherapie) diskordant ist.

Aus dem Argument ethischer Probleme ergibt sich keine Änderung der Einschlusskriterien für Studientypen.

6.2.3 Forderung zum Einschluss prospektiv geplanter retrospektiver Analysen

In einer Stellungnahme wird gefordert, für die Nutzenbewertung auch Daten, die retrospektiv aus RCTs mit nicht biomarkerfokussiertem Studienziel gewonnen wurden, heranzuziehen.

Grundsätzlich würde das IQWiG auch Daten akzeptieren, die über die Auswertung archivierten Tumormaterials aus einem bereits vorher fertiggestellten RCT (im Interaktionsdesign) stammen. Ein solcher RCT konnte für uPA / PAI-1 allerdings nicht identifiziert werden. Damit eine solche prospektiv-retrospektive Analyse in eine

Nutzenbewertung einfließen könnte, sollte ein prospektiv formuliertes Studienprotokoll zur Verwendung archivierten Tumormaterials vorliegen und das zur Verfügung stehende archivierte Tumormaterial sollte repräsentativ für die Studienpopulation und außerdem in ausreichender Menge für genug Patientinnen vorhanden sein [65].

Da ein solcher RCT für uPA / PAI-1 nicht identifiziert werden konnte und auch kein entsprechender RCT von den Stellungnehmenden benannt wurde, erübrigt sich die Diskussion weiterer Details zum Einschluss von prospektiv geplanten retrospektiven Analysen. Die Einschlusskriterien für Studientypen ermöglichen die Identifizierung einer prospektiv geplanten retrospektiven Analyse; eine Änderung der Einschlusskriterien erfolgt nicht.

6.2.4 Forderung zum Einschluss einer weiteren Studie in die Nutzenbewertung

In einer Stellungnahme wird gefordert, dass auch eine Auswertung mit 3424 Patientinnen aus 2 verschiedenen Datensets [66] in die Nutzenbewertung einzuschließen sei. Begründet wird diese Forderung damit, dass es sich hierbei um eine Meta-Analyse zur prädiktiven Bedeutung von uPA / PAI-1 handele und neben RCTs auch Meta-Analysen aus Daten retrospektiver Studien zu einer Nutzenbewertung beitragen können.

Die genannte Publikation eignet sich jedoch nicht für einen Einschluss, und zwar aus folgenden Gründen:

Die in der Publikation berichteten Ergebnisse sind nicht die einer Meta-Analyse sondern vielmehr die einer gemeinsamen Auswertung zweier Kohorten; bei dieser Auswertung ist nicht auszuschließen, dass sich die beiden Behandlungsgruppen erheblich unterscheiden (zum Beispiel hinsichtlich ihrer Prognose) – mit damit einhergehenden Problemen des Confoundings. Beim Vergleich von Gruppen mit bestehender Strukturungleichheit kann der Effekt bekannter Confounder mithilfe multifaktorieller Methoden berücksichtigt werden, es bleibt aber das Problem eines systematischen Unterschieds zwischen den Gruppen aufgrund von nicht bekannten oder nicht ausreichend erhobenen Confoundern [44].

Eine Änderung des Berichts hinsichtlich der eingeschlossenen Studien erfolgt nicht. An dieser Stelle wird nochmals darauf hingewiesen, dass ein Non-RCT die Aussagen aus dem eingeschlossenen RCT ohnehin nicht qualitativ ändern, sondern allenfalls bestärken könnte (siehe Abschnitt 6.1.1).

6.2.5 Übertherapie

Mehrfach wird das Argument der Übertherapie vorgetragen, wobei auch das Ausmaß der Übertherapie bei verschiedenen Rezidivrisiken berechnet wird.

Mit dem Argument der Übertherapie wird zum einen begründet, dass RCTs aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können, da Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen nicht randomisiert bzw. nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten.

Zum anderen wird mit dem Argument der Übertherapie die Relevanz von Prognosestudien für das Berichtsthema untermauert: Wenn sich in Prognosestudien bei Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen tatsächlich ein hinreichend niedriges Rezidivrisiko zeigen würde, dann könnte Übertherapie bei diesen Patientinnen dadurch vermieden werden, dass sie (wegen ihres niedrigen Rezidivrisikos) grundsätzlich keine Chemotherapie erhalten.

Ob tatsächlich das Risiko einer Übertherapie bei Patientinnen mit niedrigen uPA / PAI-1-Konzentrationen besteht, bleibt auf Grundlage der von den Stellungnehmenden vorgelegten Studien weiterhin unklar (näher erläutert in Abschnitt 6.1.1).

Aus dem Argument ergibt sich keine Notwendigkeit für die Änderung des Berichts.

7 Fazit

Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer uPA- und PAI-1-gestützten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Chemo-N0-Studie

Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 534.

Harbeck N, Meisner C, Prechtel A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(3): 213.

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 511.

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

Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913-920.

Jänicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R21.

Kleeberg UR. Prognosemarker bei nodal negativem Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 53-54.

Prechtel A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 73-78.

Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Braun M, Selbmann HK et al. Tumor biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria for risk-adapted adjuvant chemotherapy: second interim analysis of a randomized multicenter trial in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 63.

Thomssen C, Prechtel A, Meisner C, Braun M, Harbeck N, Schmitt M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients with elevated UPA and PAI-1 tumor levels: interim analysis of a randomized trial. *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 5): S67.

Thomssen C, Pechtl A, Pölcher M, Meisner C, Selbmann H, Schmitt M et al. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors uPA and PAI-1. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 25.

9 Literatur

1. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
5. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
6. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
7. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243.
8. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
9. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
10. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.
11. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). *Breast cancer research protocols*. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).

12. Reuning U, Magdolen V, Wilhelm O, Fischer K, Lutz V, Graeff H et al. Multifunctional potential of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis (review). *Int J Oncol* 1998; 13(5): 893-906.
13. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 538-548.
14. Look MP, Van Putten WLJ, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116-128.
15. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007; 1(3): 246-251.
16. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van't Veer L, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2742-2749.
17. Sparano JA. TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 347-350.
18. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
19. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4027-4034.
20. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
22. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
23. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
25. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
27. GBG Forschungs GmbH. An investigational randomized phase II-(III) study on epirubicin plus cyclophosphamide (or CMF) vs nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for elderly non frail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003995-23/DE>.
28. Westdeutsche Studiengruppe. Randomized comparison of adjuvant docetaxel / cyclophosphamide with sequential adjuvant EC / docetaxel chemotherapy in patients with HER2/neu negative early breast cancer: 6 x TC vs. 4 x EC -> 4 x Doc [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-004263-19/DE>.
29. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xdocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients (NNBC3-Europe) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222052>.
30. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
31. Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M et al. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913-920.
32. Prechtel A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 73-78.
33. Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 534.
34. Harbeck N, Meisner C, Prechtel A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(3): 213.
35. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 511.

36. Jänicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R21.
37. Kleeberg UR. Prognosemarker bei nodal negativem Mammakarzinom. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1): 53-54.
38. Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Braun M, Selbmann HK et al. Tumor biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria for risk-adapted adjuvant chemotherapy: second interim analysis of a randomized multicenter trial in node negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 63.
39. Thomssen C, Prechtel A, Meisner C, Braun M, Harbeck N, Schmitt M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in node-negative breastcancer patients with elevated UPA and PAI-1 tumor levels: interim analysis of a randomized trial. *Eur J Cancer* 2000; 36(Suppl 5): S67.
40. Thomssen C, Prechtel A, Pölcher M, Meisner C, Selbmann H, Schmitt M et al. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors uPA and PAI-1. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 25.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag D13-02 [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 16.01.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_DWA-Berichtsplan_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.
42. Zujewski J, Liu ET. The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: an assessment. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21): 1587-1589.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-1467.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Berichtsplan; Auftrag D13-02 [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 16.01.2014]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Berichtsplan_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.
46. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.

47. Duric V, Stockler M. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile. *Lancet Oncol* 2001; 2(11): 691-697.
48. Duric VM, Stockler MR, Heritier S, Boyle F, Beith J, Sullivan A et al. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: what makes AC and CMF worthwhile now? *Ann Oncol* 2005; 16(11): 1786-1794.
49. Niikura N, Kimura M, Iwamoto T, Hayashi N, Shintoku J, Saito Y et al. Women prefer adjuvant endocrine therapy to chemotherapy for breast cancer treatment. *Breast Cancer* 2013; 20(1): 67-74.
50. Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 515-521.
51. Simes RJ, Coates AS. Patient preferences for adjuvant chemotherapy of early breast cancer: how much benefit is needed? *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 146-152.
52. Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD et al. The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients. *Cancer Res* 2000; 60(3): 636-643.
53. Janicke F, Schmitt M, Graeff H. Clinical relevance of the urokinase-type and tissue-type plasminogen activators and of their type 1 inhibitor in breast cancer. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17(3): 303-312.
54. Janicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Hofler H et al. Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong and independent prognostic factors in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 24(3): 195-208.
55. Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates R et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: 6-year median follow-up. *Br J Cancer* 1999; 80(3-4): 419-426.
56. Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1022-1028.
57. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: prognostische und prädiktive Faktoren [online]. 2013 [Zugriff: 29.10.2013]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf.
58. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-5312.

59. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer: version 1.2014 [online]. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 18.12.2013 [Zugriff: 06.02.2014]. URL: <http://www.nccn.org>.
60. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2011; 6(2): 136-141.
61. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2206-2223.
62. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.
63. EUnetHTA. Prognostic tests for breast cancer recurrence (uPA/PAI-1 [FEMTELLE], MammaPrint, Oncotype DX) [online]. In: HTA Core Model Online. 31.01.2013 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: <http://mekat.hl.fi/htacore/113.aspx>.
64. Ramsey SD, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Tunis S, Baker L, Crowley J et al. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating OncotypeDX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes. *Contemp Clin Trials* 2013; 34(1): 1-9.
65. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(21): 1446-1452.
66. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JG, Kruger A et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16): 4617-4622.
67. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
68. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

Anhang A– Suchstrategien

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2014 March 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [67] – High specificity strategy;

RCT: Wong [67] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp breast cancer/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	random*.tw.
11	clinical trial*.mp.
12	exp health care quality/
13	or/10-12
14	meta analysis.sh.
15	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
16	or/14-15
17	6 and 9 and (13 or 16)

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R)1946 to March Week 2 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed CitationsMarch 20, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily UpdateMarch 20, 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [67] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Lefebvre [68] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp Breast Neoplasms/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	(animals not (humans and animals)).sh.
17	15 not 16
18	meta analysis.mp,pt.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	10 and (17 or 21)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

#	Searches
1	Search urokinase[TIAB] AND plasminogen[TIAB] AND activat*[TIAB]
2	Search plasminogen[TIAB] AND activator[TIAB] AND inhibitor*[TIAB]
3	Search upa[TIAB] OR pai-1[TIAB]
4	Search #1 OR #2 OR #3
5	Search breast[TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR tumor*[TIAB])
6	Search #4 AND #5
7	Search #6 NOT medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 3 of 12, March 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 1 of 12, January 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 1 of 4, January 2014
- Health Technology Assessment Database : Issue 1 of 4, January 2014

#	Searches
1	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
2	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
3	urokinase near/3 plasminogen activat*
4	plasminogen activator inhibitor*
5	"upa" or "pai-1"
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
7	[mh "Breast Neoplasms"]
8	breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)
9	#7 or #8
10	#6 and #9

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Ogawa S, Okawa T, Kaneta K, Tsuya A, Utsunomiya J. Experiences in treatment of locally advanced breast cancer with various combined treatment: a trial to improve the effectiveness of arterial infusion cancer chemotherapy [Japanisch]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1976; 36(12): 1069-1081.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Malmström P, Bendahl PO, Boiesen P, Brünner N, Idvall I, Fernö M. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2010-2019.

2. Nitz U, Gluz O, Bühne C, Liedtke C, Kreipe H, Harbeck N. The WSG ADAPT (adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy) trial: a new concept for optimizing risk assessment and therapy response prediction in primary breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(1 Suppl): 80.

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

Nicht E4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

1. Degenhardt T, Gluz O, Kreipe HH, Kates RE, Liedtke C, Shak S et al. Prospective comparison of recurrence score, uPA/PAI-1, central grade and molecular classification in early breast cancer: interim results from the WSG-Plan B trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl): 10594.

2. Degenhardt T, Gluz O, Liedtke C, Kreipe HH, Kates R, Baehner R et al. Prospective comparison of uPA/PAI-1, Ki-67 based molecular classification and recurrence score in hormone-receptor positive primary breast cancer: pilot phase of the randomized WSG PlanB trial. *Ann Oncol* 2011; 22(Suppl 2): ii45.

3. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Christgen M, Liedtke C et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl 3): Abstract S4-3.

4. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Liedtke C, Christgen M et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(1 Suppl): 11-12.

5. Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Degenhardt T, Kates RE, Liedtke C et al. Prospective comparison of recurrence score and independent central pathology assessment of prognostic tools in early breast cancer (BC): focus on HER2, ER, PR, Ki-67 results from the phase III WSG-Plan B trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 552.
6. Gluz O, Kreipe HH, Kates RE, Christgen M, Liedtke C, Shak S et al. Prospective comparison of recurrence score and different definitions of luminal subtypes by central pathology assessment of single markers in early breast cancer: results from the phase III WSG-PlanB Trial. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P2-10-08.
7. Gluz O, Liedtke C, Markmann S, Henschen S, Clemens MR, Salem M et al. WSG PLAN B trial: evaluating efficacy of anthracycline-free chemotherapy in primary HER2-negative breast cancer after molecular-based risk assessment according to Oncotype DX and uPA/PAI-1. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): TPS106.
8. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. *BMC Cancer* 2011; 11: 140.
9. Liedtke C, Kreipe HH, Gluz O, Salem M, Marme F, Augustin D et al. Translational research program of the PlanB clinical trial: comparison of anthracycline-free adjuvant chemotherapy (43 TC) and standard chemotherapy (43 EC-43 Doc) among patients with HER2 negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(Suppl 1): S101-S102.
10. Markmann S, Warm M, Gluz O, Clemens MR, Barinoff J, Wurstlein R et al. WSG Plan B trial: evaluating of molecular based risk assessment according to Oncotype DX and uPA/PAI-1 in primary HER2 negative breast cancer; interim analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(Suppl 1): S184.
11. Nitz U, Gluz O, Kreipe H, Liedtke B, Aktas B, 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 3): Abstract P5-18-03.
12. Salem M, Gluz O, Liedtke C, Markmann S, Henschen S, Clemens M et al. Molecular-based risk assessment according to oncotypedX and UPA/PAI-1: first experiences from the Plan B trial. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 4): iv40-iv41.
13. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Meisner C, Vetter M, Schmidt M, Martin PM et al. First planned efficacy analysis of the NNBC 3-Europe trial: addition of docetaxel to anthracycline containing adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer patients. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P1-13-13.
14. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Plueckhahn K, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Report of toxicities from the multicenter, randomized NNBC 3-Europe trial: 6xFEC versus 3xFEC-3xDoc for high-risk node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): 554.

15. Thomssen C, Vetter M, Geurts-Moespot A, Kantelhardt EJ, Veyret C, Schmidt M et al. Determination of ASCO recommended prognostic factors uPA and PAI-1 in daily clinical routine and the node-negative NNBC 3-Europe trial. *Cancer Res* 2009; 69(2 Suppl 1): Abstract 1092.
16. Thomssen C, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Meisner C, Von Minckwitz G et al. ASCO-recommended prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative (N0) breast cancer patients (pts) compared to clinicopathological risk assessment within the NNBC 3-Europe trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 544.
17. Vetter M, Harbeck N, Dittmer J, Abraha-Spath SR, Bauerfeind U, Lantzsch T et al. Prognostic factors UPA and PAI-1: feasibility and validity of determination in clinical routine and the NNBC 3-Europe trial. *Ann Oncol* 2009; 20(Suppl 2): ii54-ii55.
18. Von Minckwitz G. ICE II: an investigational randomized phase II study on epirubicin (E) plus cyclophosphamide (C) (or CMF) versus nab-paclitaxel plus capecitabine (PX) as adjuvant chemotherapy for elderly nonfrail patients with an increased risk for relapse of a primary carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl): TPS104.

Nicht E5 – Studientyp

1. Annecke K, Schmitt M, Euler U, Zerm M, Paepke D, Paepke S et al. UPA and PAI-1 in breast cancer: review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial. *Adv Clin Chem* 2008; 45: 31-45.
2. Bevan P, Mala C. The role of uPA and uPA inhibitors in breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 2): 1-2.
3. Billgren AM, Rutqvist LE, Johansson H, Hägerström T, Skoog L. The role of cathepsin D and PAI-1 in primary invasive breast cancer as prognosticators and predictors of treatment benefit with adjuvant tamoxifen. *Eur J Cancer* 2000; 36(11): 1374-1380.
4. Čufer T. Clinical utility of serine proteases in breast cancer. *Radiol Oncol* 2004; 38(2): 85-92.
5. Descotes F, Riche B, Saez S, De Laroche G, Datchary J, Roy P et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is the most significant of the usual tissue prognostic factors in node-negative breast ductal adenocarcinoma independent of urokinase-type plasminogen activator. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(2): 168-177.
6. Duffy MJ, Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chem* 2008; 54(11): 1770-1779.
7. Fernö M, Bendahl PO, Borg A, Brundell J, Hirschberg L, Olsson H et al. Urokinase plasminogen activator, a strong independent prognostic factor in breast cancer, analysed in steroid receptor cytosols with a luminometric immunoassay. *Eur J Cancer* 1996; 32A(5): 793-801.

8. Harbeck N, Alt U, Berger U, Krüger A, Thomssen C, Jänicke F et al. Prognostic impact of proteolytic factors (urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1, and cathepsins B, D, and L) in primary breast cancer reflects effects of adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7(9): 2757-2764.
9. Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 116-122.
10. Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JGM, Krüger A et al. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16): 4617-4622.
11. Harbeck N, Kates RE, Schmitt M. Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1000-1007.
12. Harbeck N, Schmitt M, Vetter M, Krol J, Paepke D, Uhlig M et al. Prospective biomarker trials chemo N0 and NNBC-3 Europe validate the clinical utility of invasion markers uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 2): 11-15.
13. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Oncol Pract* 2007; 3(6): 336-339.
14. Jacobs VR, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Höss C, Steinkohl O et al. Prospective multi-center study for quantification of chemotherapies and CTX-related direct medication costs avoided by use of biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer. *Breast* 2013; 22(4): 436-443.
15. Janz M, Harbeck N, Dettmar P, Berger U, Schmidt A, Jürchott K et al. Y-box factor YB-1 predicts drug resistance and patient outcome in breast cancer independent of clinically relevant tumor biologic factors HER2, uPA and PAI-1. *Int J Cancer* 2002; 97(3): 278-282.
16. Lamy PJ, Martin PM, Romieu G, Jacot W. Re: clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer; a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(2): 149.
17. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 538-548.
18. Luporsi E, André F, Bellocq JP, Caron Y, Fumoleau RP, Gompel A et al. 2009 report on the state of knowledge concerning tissue biomarkers uPA-PAI-1, Oncotype DX and MammaPrint in breast cancer management [Französisch]. *Oncologie* 2010; 12(2): 158-163.

19. Manders P, Tjan-Heijnen VCG, Span PN, Grebenchtchikov N, Foekens JA, Beex LVAM et al. Predictive impact of urokinase-type plasminogen activator: plasminogen activator inhibitor type-1 complex on the efficacy of adjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(2): 659-664.
20. Meijer-Van Gelder ME, Look MP, Peters HA, Schmitt M, Brünner N, Harbeck N et al. Urokinase-type plasminogen activator system in breast cancer: association with tamoxifen therapy in recurrent disease. *Cancer Res* 2004; 64(13): 4563-4568.
21. Pritchard KI. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3): 625-626.
22. Thomssen C. Perspectives on breast cancer management: tailoring treatment to the individual patient. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 1): 21-23.
23. Vénat-Bouvet L, Fermeaux V, Leobon S, Saidi N, Monteil J, Mollard J et al. Adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer: UPA/PAI-1 determinations for 163 cases. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1213-1217.
24. Vetter M, Kantelhardt EJ, Annecke K, Dittmer J, Paepke D, Pechtl A et al. Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 im Tumorgewebe bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: von Forschungsergebnissen zur klinischen Anwendung am Beispiel der NNBC 3-Europe-Studie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2007; 67(10): 1144-1152.
25. Witzel ID, Milde-Langosch K, Wirtz RM, Roth C, Ihnen M, Mahner S et al. Comparison of microarray-based RNA expression with ELISA-based protein determination of HER2, uPA and PAI-1 in tumour tissue of patients with breast cancer and relation to outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(11): 1709-1718.

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

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Martin M, Brase JC, Ruiz-Borrego M, Krappmann K, Fisch K, Ruiz A et al. Prognostic performance of the EndoPredict score in node-positive 18 chemotherapy-treated ER+/HER2-breast cancer patients: results from the GEICAM/9906 trial. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr P2-10-11.

Nicht E4 – Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

1. Randomisierter Vergleich der adjuvanten Therapie mit Docetaxel und Cyclophosphamid mit der sequentiellen Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid gefolgt von Docetaxel bei Patientinnen mit HER2/neu negativem primären Brustkrebs. 2013.
2. Degenhardt T, Gluz O, Thomssen C, Vetter M, Kates R, Warm M et al. Risk group selection in primary breast cancer according to ASCO recommended biomarkers: onkotype DX and uPA/PAI-1; first experience from prospective multicenter WSG Plan B trial. *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl 2): Abstract P2-09-05.
3. Schmidt M, Victor A, Bratzel D, Boehm D, Cotarelo C, Lebrecht A et al. Long-term outcome prediction by clinicopathological risk classification algorithms in node-negative breast cancer: comparison between Adjuvant!, St Gallen, and a novel risk algorithm used in the prospective randomized Node-Negative-Breast Cancer-3 (NNBC-3) trial. *Ann Oncol* 2009; 20(2): 258-264.
4. Thomssen C, Kantelhardt EJ, Meisner C, Vetter M, Schmidt M, Marton MJ et al. Analysis of the NNBC 3-Europe trial: addition of docetaxel to anthracycline containing adjuvant chemotherapy in high risk node-negative breast cancer patients. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract P1-13-02.
5. Vetter M, Kantelhardt E, Thomssen C, Sweep F, Meisner C, Veyret C. Risk assessment in node-negative breast cancer by the invasion factors uPA (urokinase-type plasminogen activator) and its inhibitor PAI-1: correlation to the tumor characteristics in the prospective NNBC 3-Europe trial. *Cancer Res* 2009; 69(24 Suppl 3): Abstract 4040.
6. Wuerstlein R, Gluz O, Degenhardt T, Kreipe H. Welche Prognosefaktoren sind geeignet für den klinischen Einsatz beim Mammakarzinom? Prospektiver Vergleich von Recurrence Score, uPA/PAI-1, Grading und molekularen Subtypen und Korrelationen aus der WSG-Plan B Studie. *Geburtsh Frauenheilk* 2012; 72(7): P60.

Nicht E5 – Studientyp

1. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: prognostische und prädiktive Faktoren [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 25.09.2013]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf.

2. Eppenberger U, Kueng W, Schlaeppi JM, Roesel JL, Benz C, Mueller H et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(9): 3129-3136.
3. Harbeck N, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates RE, Höfler H et al. Invasion marker PAI-1 remains a strong prognostic factor after long-term follow-up both for primary breast cancer and following first relapse. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 54(2): 147-157.
4. Jacobs V, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M. Analysis of test-therapy concordance for biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer in clinical hospital routine: results of a prospective multi-center study at certified breast cancers in Germany. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr P5-14-06.
5. Jacobs V, Augustin D, Wischnik A, Kiechle M, Hoess C, Steinkohl O. CTX and CTX-related direct medication costs saved by testing biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer: results of a prospective multi-center study at certified breast centers in Germany. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl 3): Abstract nr P5-15-04.
6. Kantelhardt E, Hanf J, Weiß F, Ehrke C, Lantzsch C, Uleer C et al. PiA-Studie: Prognosefaktoren im Alltag bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem operablem Mammakarzinom; Risikoabschätzung anhand der Prognosemarker uPA/PAI-1. *Senologie* 2010; 7(2): A86.

Anhang C– Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Hale MD, Hayden JD, Grabsch HI. Tumour-microenvironment interactions: role of tumour stroma and proteins produced by cancer-associated fibroblasts in chemotherapy response. *Cell Oncol* 2013; 36(2): 95-112.
2. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-5312.

Anhang D – Autorenanfragen

Tabelle 13: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort ja / nein	Inhalt der Antwort
Chemo-N0	Gründe für das fehlende Einverständnis zur randomisierten Zuteilung der Chemotherapie in der Gruppe der Patientinnen mit hohen Konzentrationen des uPA und PAI-1	ja	Randomisierung konnte ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden; Hauptgrund vermutlich Präferenz für oder gegen die Chemotherapie
	Für den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“: HR mit 95 %-KI, p-Wert zum Log-Rank-Test sowie Rezidivraten (KM-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3 und 5 Jahren)	ja	Kaplan-Meier(KM)-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3 und 5 Jahren
	Stammt das HR aus einem univariaten Cox- Modell?	ja	ja, univariates Cox-Modell
	Wie erfolgte die Zensierung? Wurden die Daten der Patientinnen mit Studienabbrüchen (withdrawn due to protocol violations) in der Auswertung berücksichtigt? Wenn ja, zu welchem Zeitpunkt wurden diese zensiert?	ja	alle Patientinnen mit Studienabbrüchen wurden in der ITT-Auswertung berücksichtigt; Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Nachsorgeuntersuchung
	ITT-Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (KM-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3 und 5 Jahren sowie nach 10 Jahren; HR mit 95 %-KI, p-Wert Log-Rank-Test für diese Zeitpunkte sowie die KM-Kurve)	ja	KM-Schätzer mit 95 %-KI für die Zeitpunkte nach 3, 5 und 10 Jahren; HR mit 95 %-KI und Log-Rank-Test sowie die KM-Kurve
	Patientinnencharakteristika für die ITT-Population pro Behandlungsarm	ja	Anzahl und prozentuale Anteile für Alter; Menopausenstatus, Stadium, lokoregionale Behandlung, Grade, Hormonrezeptorstatus
	Feststellung von Metastasen	ja	in regelmäßigen standardisierten Zeitintervallen; nicht aufgrund von Symptomen initiiert
	Verblindung der Endpunkterheber	ja	nein
Gründe für den Ausschluss von 2 Studienzentren nach der ersten Zwischenauswertung	ja	Diese Zentren hatten sich nicht mehr in der Lage gesehen, Follow-up-Daten der Patientinnen zu dokumentieren. Alle Patientinnen der betreffenden Zentren sind ausgeschlossen	
HR: hazard ratio; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; uPA: tumorassoziierter Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator; PAI-1: Inhibitor von uPA			

Anhang E– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bossuyt, Patrick	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kreienberg, Rolf	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Rutjes, Anne	nein	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.