

## **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 Endpunktes sollte anhand der konkreten Operationalisierung in der eingeschlossenen Studie überprüft werden),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse sowohl in Folge des diagnostischen Tests als auch in Folge 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 Suche fand am 12.07.2013 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 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