

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

**Berichtsplan**

Auftrag: D14-01  
Version: 1.0  
Stand: 15.07.2015

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

17.04.2014

**Interne Auftragsnummer:**

D14-01

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**Schlagwörter:** Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Projektbearbeitung</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung</b> .....	<b>7</b>
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	7
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 Einschluss von RCTs.....	10
<b>4.2 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung</b> .....	<b>10</b>
4.2.1 Population.....	11
4.2.2 Index-Biomarker .....	11
4.2.3 Zielgrößen .....	12
4.2.4 Studientypen .....	12
4.2.5 Studiendauer .....	12
4.2.6 Sonstige Studiencharakteristika .....	12
4.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien.....	13
<b>4.3 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage</b> .....	<b>13</b>
4.3.1 Population.....	14
4.3.2 Index-Biomarker .....	14
4.3.3 Referenz-Biomarker .....	14
4.3.4 Zielgrößen .....	14
4.3.5 Studientypen .....	15
4.3.6 Sonstige Studiencharakteristika .....	15

4.3.7	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien.....	16
<b>4.4</b>	<b>Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....</b>	<b>16</b>
<b>4.5</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>17</b>
4.5.1	Bibliografische Literaturrecherche .....	17
4.5.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	17
4.5.2.1	Systematische Übersichten .....	17
4.5.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	17
4.5.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden .....	17
4.5.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	18
4.5.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen .....	18
4.5.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....	19
4.5.2.7	Informationen aus der Anhörung.....	19
4.5.3	Selektion relevanter Studien.....	19
4.5.3.1	Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche .....	19
4.5.3.2	Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen .....	19
<b>4.6</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>20</b>
4.6.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs.....	20
4.6.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien.....	21
4.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien.....	21
<b>4.7</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>21</b>
4.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	21
4.7.2	Metaanalysen .....	22
4.7.3	Sensitivitätsanalysen .....	23
4.7.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	23
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Studiendesigns.....</b>	<b>28</b>
<b>Anhang B</b>	<b>– Konkordanzstudie.....</b>	<b>31</b>
<b>Anhang C</b>	<b>– Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).....</b>	<b>32</b>
<b>Anhang D</b>	<b>– Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko.....</b>	<b>35</b>
<b>Anhang E</b>	<b>– Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern.....</b>	<b>38</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs .....	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien .....	13
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien ..	16
Tabelle 4: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko .....	36

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Interaktionsdesign .....	28
Abbildung 2: Strategiedesign .....	29
Abbildung 3: Anreicherungsdesign.....	30
Abbildung 4: Konkordanzstudie .....	31

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PR	Progesteronrezeptor
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours (TNM-Klassifikation)
UE	unerwünschtes Ereignis
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator

## 1 Hintergrund

### Definition des Krankheitsbildes

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

### Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms

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

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

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

### **Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation**

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

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

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

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

### **Die Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung**

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

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

### **Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom**

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

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

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

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

Eine tabellarische Darstellung (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) derzeit verfügbarer biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom findet sich in Anhang C.

## 2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 18.06.2014 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert. Die Selbstangaben der Patientenvertreterinnen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang E dargestellt.

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

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

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- Im Hintergrund wurde die Beschreibung der Risikoklassifikation aktualisiert (Kapitel 1).
- Auf der Basis der Stellungnahmen und der Erörterung zeigte sich, dass vor dem Hintergrund der klinischen Fragestellung die Zielpopulation präziser definiert werden sollte. Daher wurde diese im gesamten Berichtsplan mit Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten beschrieben.

- Zur besseren Verständlichkeit wurde ein Hinweis eingefügt, dass auch RCTs, die verschiedene Chemotherapieregime miteinander vergleichen, eingeschlossen werden (Abschnitt 4.1.2).
- Die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben wurde ausführlicher beschrieben (Abschnitt 4.1.3).
- Der Hinweis auf den Einschluss von prospektiv-retrospektiven Studien (vgl. Simon et al. [15]) wurde ergänzt (Abschnitt 4.1.4).
- Ein Abschnitt zum Einbezug von Prognosestudien in die Nutzenbewertung wurde ergänzt (Abschnitt 4.2, Anhang D).
- Der Abschnitt zum Einbezug von Konkordanzstudien in die Nutzenbewertung wurde konkretisiert (Abschnitte 4.3, 4.4).
- Gemäß der Stellungnahme eines Herstellers wurde die Beschreibung eines Tests in Anhang C aktualisiert.

## **4 Methoden**

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgt anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs; vergleiche Abschnitt 4.1).

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie kann darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien, vergleiche Abschnitt 4.2) untersucht werden.

Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, wird zudem geprüft, ob sich die Nutzensaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu werden Studien systematisch recherchiert und ausgewertet, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“; vergleiche Abschnitt 4.3).

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung**

#### **4.1.1 Population**

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

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die Prüfintervention ist eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebebeurteilungen beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptorstatus, Ki-67, TNM-Status etc.) enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein. Die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ sollen aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden.

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

Die beiden Entscheidungsstrategien können nur dann verglichen werden, wenn in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare Chemotherapieregime eingesetzt werden – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis eines Biomarkers getroffen wurde. Nur so ist gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf das Chemotherapieregime) zurückgeführt werden kann.

Neben Interventionsstudien, die ein Chemotherapieregime versus keine Chemotherapie vergleichen, werden auch Studien eingeschlossen, die verschiedene Chemotherapieregime miteinander vergleichen.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

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

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

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

#### **4.1.4 Studientypen**

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

Für alle unter 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 die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder

gegen eine adjuvante Chemotherapie werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Geeignete Studiendesigns werden in Anhang A beschrieben: Grundsätzlich sind Studien denkbar, die einem Interaktionsdesign folgen und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Chemotherapie oder keine – randomisiert werden. Bei jeder teilnehmenden Patientin werden in diesem Design die jeweiligen Biomarker erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker-Ausprägung und Therapieeffekt bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [10,16,17]. Möglich sind auch Studien im Strategiedesign [10,16,17], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also eine oder mehrere biomarkerbasierte Strategien oder eine von Biomarker-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Chemotherapie in der Regel in erster Linie innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [17]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [15] an archivierten Tumorproben geeignet.

#### **4.1.5 Studiendauer**

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

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1a	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2a	Prüfintervention: biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: jegliche biomarkerunabhängige oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitte 4.1.4, 4.1.5 und Anhang A)
E6a	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [18] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [19] 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; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomized controlled trial</p>	

#### 4.2 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung

Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), z. B. Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [20] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.

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

unterhalb dessen die Nachteile einer Chemotherapie ihre Vorteile aller Voraussicht nach überwiegen und daher eine Chemotherapie nicht mehr als empfehlenswert angesehen werden kann.

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

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

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

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

#### **4.2.1 Population**

In den Bericht werden Prognosestudien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.1.1). Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1]. Patientinnen dürfen darüber hinaus keine Chemotherapie erhalten.

#### **4.2.2 Index-Biomarker**

Index-Biomarker ist jeglicher biomarkerbasierter Test, aus dem sich das 10-Jahres-Rezidivrisiko für die Zielpopulation ableiten und einer Therapieempfehlung gegen eine Chemotherapie zuordnen lässt. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden, wie auch in Abschnitt 4.1.2 beschrieben, jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein. Anhand des berichteten Testergebnisses lässt sich die Zielpopulation dichotom einer Therapieempfehlung für oder gegen adjuvante Chemotherapie zuordnen. Im Unterschied zur Nutzenbewertung von RCTs (siehe Abschnitt 4.1.2) muss der Einsatz des Tests jedoch nicht

mit dem primären Ziel erfolgt sein, eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu treffen.

#### **4.2.3 Zielgrößen**

Als Zielgröße wird rezidivfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe Abschnitt 4.1.3) betrachtet. Dabei sind diese Zielgrößen sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant und werden daher vergleichend betrachtet.

#### **4.2.4 Studientypen**

Es werden prospektiv geplante Kohortenstudien mit nachvollziehbarem Patientenfluss betrachtet, aus denen sich das Risiko für Rezidive ableiten lässt. Da auf eine Vergleichsgruppe verzichtet wird, ist es erforderlich, dass die Zielpopulation (vgl. Abschnitt 4.2.1) bezüglich prognostischer Faktoren angemessen abgebildet ist. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung auch prospektiv geplante Prognosestudien geeignet, in denen Tumormaterial konserviert und später retrospektiv mit einem Biomarker untersucht wurde.

#### **4.2.5 Studiendauer**

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

#### **4.2.6 Sonstige Studiencharakteristika**

Es werden Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass erst seit den 1990er-Jahren der HER2/neu-Rezeptorstatus erhoben wird und dies eine Voraussetzung für die Definition der Zielpopulation dieser Bewertung darstellt (vergleiche Abschnitt 4.2.1). Zudem ist für die einzuschließenden Prognosestudien eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren festgelegt (vergleiche Abschnitt 4.2.5). Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden, können daher noch nicht die für die Definition der Zielpopulation benötigten Informationen zum HER2/neu-Rezeptorstatus liefern und werden aus diesem Grund nicht berücksichtigt. Die Beschränkung des Publikationszeitraums erfolgt im Rahmen der Literaturrecherche.

#### 4.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1b	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, die keine Chemotherapie erhalten haben (siehe auch Abschnitt 4.2.1)
E2b	Index-Biomarker: biomarkerbasierter Test zur Bestimmung des Rezidiv- und/oder Mortalitätsrisikos (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E3b	Zielgröße: rezidivfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe auch Abschnitt 4.2.3)
E4b	Studientyp: prospektiv geplante Kohortenstudien (siehe auch Abschnitte 4.2.4, 4.2.5)
E5b	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [18] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [19] oder STROBE-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

#### 4.3 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage

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

Eine kurze Erläuterung und schematische Darstellung von Konkordanzstudien findet sich in Anhang B. Bei Konkordanzstudien wird der Referenz-Biomarker und gleichzeitig ein oder mehrere weitere Index-Biomarker (für den / die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt) bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend die Übereinstimmung (Konkordanz) der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3.4).

#### Ableitung des Nutzens von biomarkerbasierten Tests aus Konkordanzstudien

Identifiziert ein Index-Biomarker eine Teilpopulation, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker identifiziert (dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist; siehe auch Abschnitt 4.3.4), kann die Nutzaussage bezüglich des Referenz-Biomarkers auf den Index-Biomarker übertragen werden. Dadurch wird der Index-Biomarker jedoch nicht zum

Referenz-Biomarker in weiteren Konkordanzstudien. Zur Festlegung des Kriteriums für eine ausreichende Vergleichbarkeit siehe Abschnitt 4.3.4.

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

Wie in Abschnitt 4.2 dargestellt, kann in bestimmten Fällen auch aus Prognosestudien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Biomarkers abgeleitet werden. Eine Nutzenableitung aus der Kombination aus Prognosestudien (Nutzen des Referenz-Biomarkers) und Konkordanzstudien ist in der Regel mit zu großer Unsicherheit behaftet, die vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen einer falschen Entscheidung in dieser Indikation nicht akzeptabel ist.

#### **4.3.1 Population**

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.1.1).

#### **4.3.2 Index-Biomarker**

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

#### **4.3.3 Referenz-Biomarker**

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

#### **4.3.4 Zielgrößen**

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

Es muss sowohl eine positive (Anteil der Index-Biomarker-positiven Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-positiven Ergebnissen) als auch eine negative Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker-negativen Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-negativen Ergebnissen) von 90 % vorliegen, damit im Rahmen dieses Berichts von einer ausreichenden Übereinstimmung ausgegangen werden kann. Die 90 %-Grenze ist angelehnt an die geforderte Konkordanz der HER2-Testung zu einem validierten FISH-Assay in derselben Indikation [22]. Da es sich um eine Schätzung handelt, die mit Unsicherheit behaftet ist, sollte die untere Grenze des 95 %-KI sowohl für die geschätzte positive als auch negative Übereinstimmung höher als 90 % sein. Die positiven und negativen Übereinstimmungen müssen deshalb aus patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten ableitbar sein.

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

#### **4.3.5 Studientypen**

Eingeschlossen werden Querschnitt- und Kohortenstudien, die sich auf eine Testanwendung beziehen, in der der Status des Referenz-Biomarkers unbekannt ist (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [23]) oder zumindest nicht die Auswahl des Patientinnenkollektivs beeinflusst. Sogenannte diagnostische Fall-Kontroll-Studien (Phase 2) werden daher ausgeschlossen.

#### **4.3.6 Sonstige Studiencharakteristika**

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

### 4.3.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1c	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt 4.3.1)
E2c	Index-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt (siehe auch Abschnitt 4.3.2)
E3c	Referenz-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen getroffen werden konnten (siehe auch Abschnitt 4.3.3)
E4c	Zielgrößen: Prozentuale Übereinstimmung der positiven und negativen Testergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.3.4)
E5c	Studientyp: Konkordanzstudien (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [23]; siehe auch Abschnitt 4.3.5)
E6c	Hinreichende Vergleichbarkeit der Population mit der Population des RCT aus E3b hinsichtlich prognostischer Faktoren wie Alter, Rezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu) und TNM-Klassifikation (siehe auch Abschnitt 4.3.6)
E7c	Hinreichende technische Äquivalenz des Testverfahrens in E3b und des Testverfahrens im RCT aus E3b (siehe auch Abschnitt 4.3.6)
E8c	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [24] oder des STROBE-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.</p> <p>HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomized controlled trial; TNM: TNM Classification of Malignant Tumours</p>	

### 4.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

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

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

## **4.5 Informationsbeschaffung**

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden zunächst RCTs und Prognosestudien systematisch recherchiert und ausgewertet. Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden (siehe Abschnitt 4.3), werden zudem Konkordanzstudien zu diesem Biomarker systematisch recherchiert und ausgewertet.

### **4.5.1 Bibliografische Literaturrecherche**

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

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

### **4.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.5.3 „Selektion relevanter Studien“).

#### **4.5.2.1 Systematische Übersichten**

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

#### **4.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

#### **4.5.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden**

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von folgenden Zulassungsbehörden gesucht:

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

#### **4.5.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

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

#### **4.5.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen**

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Biomarker ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [25].

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

Folgende Hersteller werden angefragt:

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

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

#### **4.5.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

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

#### **4.5.2.7 Informationen aus der Anhörung**

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

### **4.5.3 Selektion relevanter Studien**

#### **4.5.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1, Tabelle 2, Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **4.5.3.2 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Informationsbewertung**

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

#### **Datenextraktion**

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

##### **4.6.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs**

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

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

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

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

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

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

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

#### **4.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit von Prognosestudien erfolgt anhand eines Instruments von Wolff et al. [26], das in Anlehnung an die Arbeiten von Hayden et al. [27] und Altman et al. [28] entwickelt wurde. Das Verzerrungspotenzial der Prognosestudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **4.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien**

Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit werden analog zur Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte mithilfe des QUADAS-2-Instruments bewertet [29]. Das Verzerrungspotenzial von Konkordanzstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

### **4.7 Informationssynthese und -analyse**

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

#### **4.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten, Zielgrößen bzw. zur positiven und negativen Übereinstimmung werden im Bericht vergleichend beschrieben.

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

Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [30].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [31].

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

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

#### **4.7.2 Metaanalysen**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [32]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [33].

Die Effektschätzer und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [34]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive KI dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.7.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.7.4).

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

#### **4.7.3 Sensitivitätsanalysen**

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

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

#### **4.7.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.7.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Patientencharakteristika (z. B. Alter, Ethnizität etc.)
- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (z. B. Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Grading, HER2/neu-Status, Hormonsensitivität)
- Begleiterkrankungen

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

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

## 5 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf).
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
4. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
6. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
8. Wolters R, Wöckel A, Wischnewsky M, Kreienberg R. Auswirkungen leitlinienkonformer Therapie auf das Überleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2011; 105(6): 468-475.
9. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
10. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
11. Arndt T, Rothhämel S. Detektion von mRNA und Protein in situ. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 327-350.

12. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.
13. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). *Breast cancer research protocols*. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).
14. Kneitz S. Genexpressionsanalyse mit Microarrays. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 531-555.
15. 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.
16. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
17. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4027-4034.
18. 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](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
19. 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.
20. Azim HA Jr, De Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 1939-1947.
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
22. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(1): 118-145.
23. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.

24. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
26. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
27. Hayden JA, Van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158(4): 280-286.
28. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
29. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
31. 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.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
33. 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.
34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
35. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
36. Bossuyt PMM, McCaffery K. Additional patient outcomes and pathways in evaluations of testing [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20\(2\).pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20(2).pdf).
37. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(16): 1108-1117.

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

## Anhang A – Studiendesigns

Im Folgenden werden die Studiendesigns beschrieben, die sich dazu eignen können, den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu evaluieren [10,16,17,35].

### Interaktionsdesign (Marker by Treatment Interaction Design)

Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich in seiner klassischen Form um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die Biomarker-Ausprägungen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Marker-Ausprägung und Therapieeffekt herangezogen werden [10,16,17]. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis (siehe Abbildung 1).

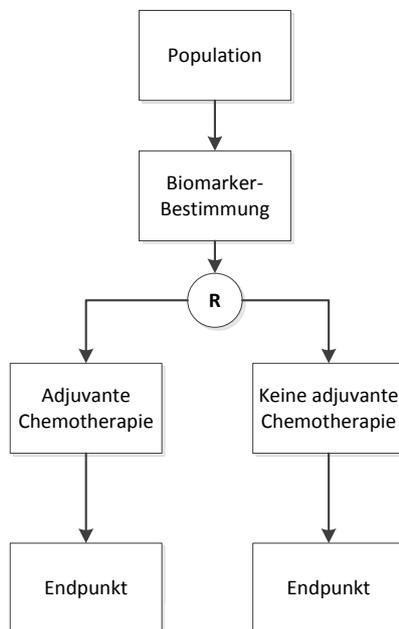


Abbildung 1: Interaktionsdesign

Bei diesem Design kann ein Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und dem Therapieeffekt besteht. In diesem Design können auch mehrere Biomarker verglichen werden. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [15] an archivierten Tumorproben geeignet.

### Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder aber einer auf einem anderen Marker basierenden Therapie oder vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [10,16,17,35].

Über dieses Design kann ein (Zusatz-)Nutzen für die Bestimmung der Biomarker abgeleitet werden. Der Vorteil dieses Designs im Vergleich zum Interaktionsdesign ist, dass die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette untersucht werden kann. Außerdem kann in diesem Design untersucht werden, welche weiteren (Neben-)Wirkungen, unabhängig von der gewählten Therapie, die Durchführung des Tests auf die Patientinnen hat (zum Beispiel Angst vor einem Rezidiv bei entsprechendem Markerlevel) [36].

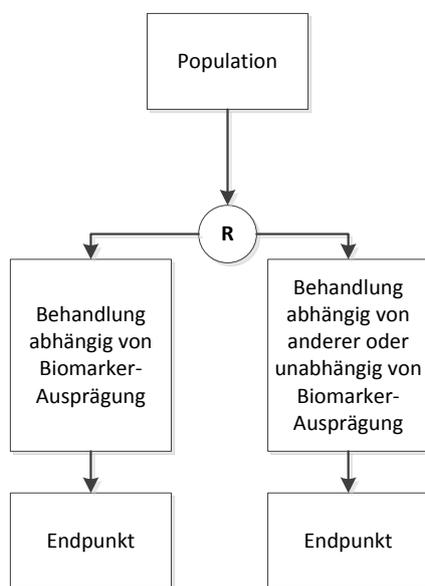


Abbildung 2: Strategiedesign

### Anreicherungsdesign

Anreicherungsdesigns (Targeted oder Enrichment Designs) im Kontext dieser Untersuchung basieren auf der Annahme, dass eine Teilpopulation der Patientinnen die adjuvante Chemotherapie nicht benötigt, also nicht von ihr profitiert. Der Biomarker wird bei diesem Design bei allen Patientinnen bestimmt und nur eine Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung wird in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 3).

Dieses Studiendesign eignet sich in erster Linie dazu, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung zu bestimmen [17], selbst wenn auch für die nicht randomisierte Teilpopulation Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben werden.

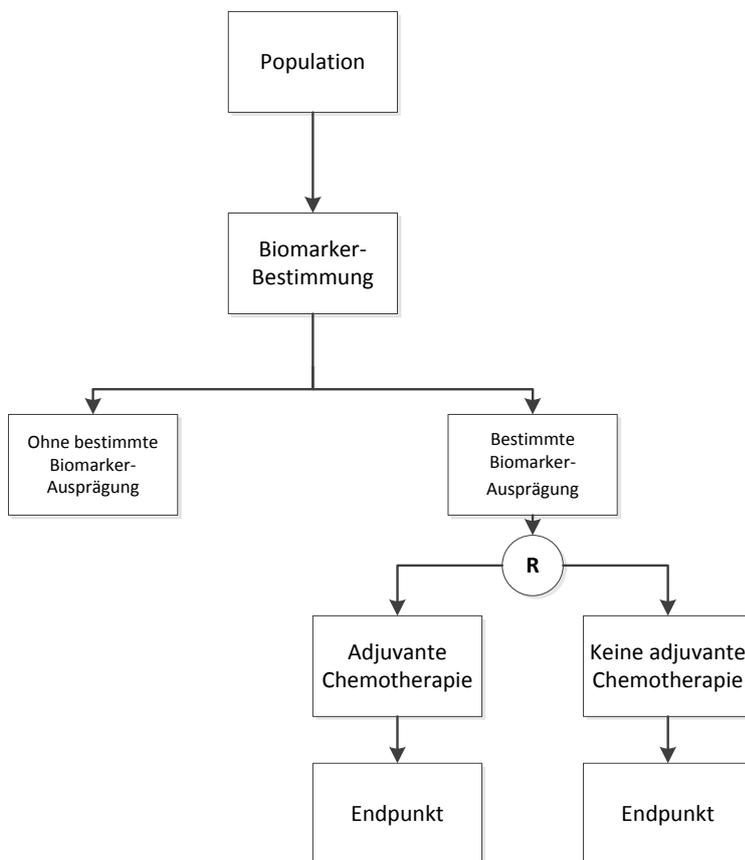


Abbildung 3: Anreicherungsdesign

## Anhang B – Konkordanzstudie

Konkordanzstudien im Kontext dieser Untersuchung sind Querschnittsstudien oder Kohortenstudien mit entsprechenden Querschnittsauswertungen. Die Biomarkerausprägungen werden bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend wird (für jeweils 2 Biomarker) die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen mittels sowohl positiver als auch negativer Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker Positiven / Negativen an Referenz-Biomarker Positiven / Negativen) untersucht (siehe Abbildung 4).

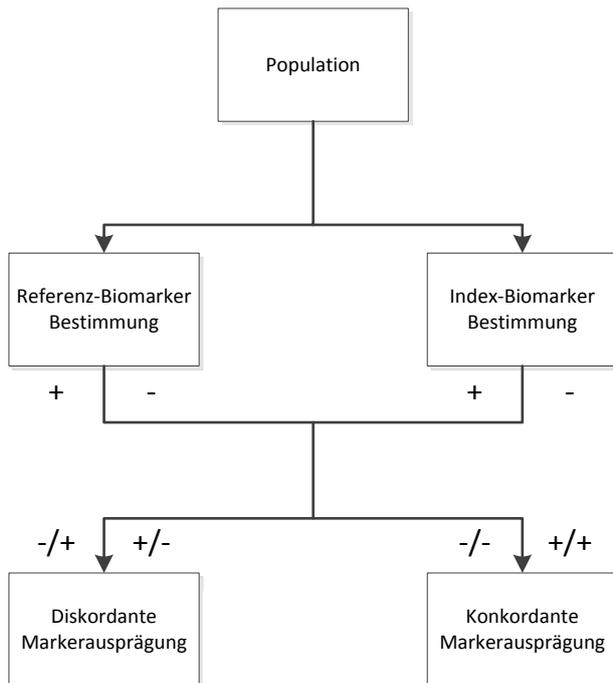


Abbildung 4: Konkordanzstudie

**Anhang C – Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)**

<b>Produktname</b>	<b>Breast Cancer Index</b>
Hersteller	bioTheranostics, Inc.
Verfahren / Technik	RT-PCR Kombination aus dem Theros index (2 Gene) und dem Theros Molecular grade Index (5 Gene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	Negative Lymphknoten, ER-positiv

<b>Produktname</b>	<b>EndoPredict</b>
Hersteller	Sividon Diagnostics GmbH
Verfahren / Technik	Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR 12 Gene (8 krankheitsrelevante Gene, 3 RNA-Normalisierungsgene, 1 DNA-Referenz) „EPclinScore“: etablierte klinische Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus kombiniert mit dem EndoPredict-Score
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Stanzbiopsie oder formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, HER2/neu-negativ, 0-3 positive Lymphknoten, G1-3, T1-3

<b>Produktname</b>	<b>Femtele</b>
Hersteller	Sekisui Diagnostics
Verfahren / Technik	ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) Bestimmung der uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) Werte
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, HER2/neu-negativ, T1-T2

<b>Produktname</b>	<b>MammaPrint (zusätzlich BluePrint, TargetPrint möglich)</b>
Hersteller	Agendia, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Microarray Genexpressionsanalyse oder RT-qPCR</li> <li>▪ 70 Gene</li> </ul>
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches oder formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

<b>Produktname</b>	<b>Mammostrat</b>
Hersteller	Clariant Diagnostic Services, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunhistochemisches Assay</li> <li>▪ 5 Gene</li> </ul>
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2 (<3 cm), M0

<b>Produktname</b>	<b>Oncotype DX</b>
Hersteller	Genomic Health, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR</li> <li>▪ 21 Gene (16 krankheitsrelevante Gene, 5 Normalisierungsgene)</li> </ul>
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Gewebeblock oder 6 Schnitte formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten

<b>Produktname</b>	<b>Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature</b>
Hersteller	NanoString Technologies, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nCounter Genexpressionsanalyse</li> <li>▪ 58 Gene (50 krankheitsrelevante Gene, 8 Normalisierungsgene)</li> <li>▪ Bestimmung von intrinsischen Subtypen Luminal A, Luminal B, Her2-enriched und Basal-like</li> <li>▪ Risk Of Recurrence Score: Der Score kombiniert Genexpressionsdaten, TumorgroÙe und Lymphknotenstatus und korreliert mit dem individuellen Fernrezidivrisiko</li> </ul>
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER- und / oder PR-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

<b>Produktname</b>	<b>Randox BCA (Breast Cancer Array)</b>
Hersteller	Randox Laboratories Limited
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Microarray-Genexpressionsanalyse</li> <li>▪ 23 Gene</li> <li>▪ Bestimmung von Basal-Typ, Luminal Typ, ErbB2 Typ</li> </ul>
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten

<b>Produktname</b>	<b>Rotterdam 76 gene signature</b>
Hersteller	Janssen Diagnostics, LLC
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Microarray Genexpressionsanalyse</li> <li>▪ 76 Gene (60 Gene in ER-positiven Tumoren und 16 Gene in ER negativen Tumoren)</li> </ul>
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Nicht spezifiziert
Indikation und Population	Negative Lymphknoten

## **Anhang D – Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko**

Eine Chemotherapie hat das Ziel, Rezidive zu verhindern und die Mortalität zu senken. Es ist daher plausibel, dass bei einem sehr geringen Ausgangsrisiko die Chemotherapie kaum einen Nutzen erzielen kann. In der Erörterung wurde von den Stellungnehmenden eine Grenze von 10 % für das 10-Jahres-Rezidivrisiko genannt, ab dem eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen wird. Diese Grenze berücksichtigt chemotherapiebedingte SUEs (Angabe in der Erörterung: 3 %) und geht davon aus, dass durch die Chemotherapie das Rezidivrisiko um 30 % gesenkt wird (Angabe in der Erörterung). Bei einem Rezidivrisiko von 10 % würde der Nutzen der Chemotherapie in etwa dem Schaden durch SUEs entsprechen, bei einem niedrigeren Risiko würde der Schaden unter den oben genannten Annahmen den Nutzen überwiegen (Angabe in der Erörterung). Um auch die Effekte auf die Gesamtmortalität zu berücksichtigen, werden anhand von Annahmen vereinfachte Szenarien modelliert, um einen Grenzwert für die Nutzenbewertung in diesem Bericht festzulegen.

Die Festlegung des Grenzwerts ist mit der Schwierigkeit verbunden, die angenommene Reduktion von Mortalität bzw. Rezidiven einerseits (Nutzen) und die angenommene Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie andererseits (Schaden) gegeneinander abzuwägen. Die Annahmen sind angelehnt an publizierte Punktschätzungen ohne Berücksichtigung der Schätzunsicherheit. Die Zeit bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses bleibt ebenfalls unberücksichtigt.

Das Modell basiert auf den folgenden stark vereinfachten Annahmen:

- Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren sei bei testnegativen Patientinnen 10 %, 5 %, 2,5 % oder 1 %.
- Das Gesamtmortalitätsrisiko stehe in einem Verhältnis von 65 % zum Rezidivrisiko (basierend auf 5-Jahres-Raten; von R. Kreienberg zur Verfügung gestellte unpublizierte Subgruppenanalyse aus [8]), betrage also korrespondierend zum Rezidivrisiko 6,5 %, 3,25 %, 1,625 % oder 0,65 %. Das Verhältnis von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko wird als konstant angenommen.
- Eine Chemotherapie verringere das Rezidivrisiko (und damit auch das Gesamtmortalitätsrisiko) in der Zielpopulation um 20 %, da die oben genannte Verringerung um 30 % nicht in der hier relevanten Subgruppe zu erwarten ist.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte zusätzliche Hospitalisierungen und Notaufnahmebesuche innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose betrage 10 % [37].
- Diese Wahrscheinlichkeiten seien in allen Subgruppen, stratifiziert nach Ausgangsrisiken, konstant.
- Bei Rezidiv werde eine (ggf. erneute) Chemotherapie durchgeführt. In diesem Fall werden dieselben Annahmen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für oben genannte Ereignisse nach einer Chemotherapie getroffen.

- Das Risiko für chemotherapiebedingte Mortalität ist dabei bereits in der Veränderung der Gesamtmortalität enthalten.

Bei einer angenommenen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren von 10 % würden unter den genannten Annahmen bei 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie etwa 20 Rezidive und 13 Todesfälle weniger erwartet (Tabelle 4). Die erwartbare Anzahl der zusätzlichen Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche durch SUEs liegt bei 98. Als Grenzwert erscheint ein Rezidivrisiko von 10 % daher angesichts der 13 vermeidbaren Todesfälle in diesem Modell als zu hoch, um davon ausgehen zu können, dass bis zu diesem Grenzwert der Schaden einer Chemotherapie ihren Nutzen überwiegt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das Rezidivrisiko ein Grenzwert von 5 % festgelegt. Bei diesem Grenzwert müssten unter den genannten Annahmen von 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie 99 zusätzliche Hospitalisierungen in Kauf genommen werden, um 10 Rezidive bzw. 7 Todesfälle zu verhindern.

Tabelle 4: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko

Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren	Vermiedene Rezidive	Vermiedene Todesfälle	Zusätzliche chemotherapiebedingte Hospitalisierungen
1 %	2	1,3	99,8
2,5 %	5	3,25	99,5
5 %	10	6,5	99
10 %	20	13	98

Dem hier angesetzten Modell liegt die Annahme zugrunde, dass eine Chemotherapie im Durchschnitt das Rezidivrisiko um 20 % senkt. Aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen können auch Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen [4]. Bei Annahme einer höheren Effektivität erhöhten sich die vermiedenen Todesfälle und Rezidive entsprechend. Bei Annahme unveränderter Häufigkeiten von Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuchen müsste der Grenzwert entsprechend nach unten korrigiert werden (also z. B. 2,5 % 10-Jahres-Rezidivrisiko als Grenzwert).

Bei der Festlegung eines Grenzwerts sind neben Abwägungen zu Nutzen und Schaden einer Chemotherapie auch Entscheidungsmuster und Präferenzen von betroffenen Frauen zu berücksichtigen. Hier ist zu beachten, dass der für Patientinnen akzeptable Grenzwert vermutlich sehr niedrig angesetzt werden muss, worauf ausgewählte Daten zu Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs hinweisen [38]. Gespräche mit Betroffenen haben zudem ergeben, dass ihnen eine hohe Sicherheit der Aussage des Testergebnisses sehr wichtig ist.

Der vorgeschlagene Grenzwert von 5 % ist daher als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) zu verstehen (d. h., das Rezidivrisiko liegt mit hoher Sicherheit unter 5 %) und nicht als Grenzwert für den Punktschätzer (d. h., das Rezidivrisiko läge im Durchschnitt unter 5 %). Um von einem Nutzen des Tests auszugehen, muss dieser also in der Lage sein, Patientinnen zu identifizieren, deren Rezidivrisiko mit hoher Wahrscheinlichkeit niedriger ist als 5 % (obere KI-Grenze, aufgrund der einseitigen Fragestellung als einseitiges 95 %-KI).

### **Anteil testnegativer Patientinnen**

Der Test muss in der Lage sein, einen relevanten Anteil an Patientinnen unterhalb des festgelegten Grenzwerts von 5 % zu erkennen (Anteil der testnegativen Patientinnen), um von einem relevanten Effekt für die Zielpopulation ausgehen zu können. Eine rechnerische Abschätzung dieses Grenzwertes ist nicht möglich. Bei einem Rezidivrisiko von ca. 20 % (in 10 Jahren) ohne Chemotherapie in der betreffenden Population (nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse) erscheint jedoch im Rahmen der vorliegenden Fragestellung ein Anteil von mindestens 15 % testnegativer Patientinnen angemessen. Die untere Grenze eines 95 %-KI (einseitiges KI) muss also im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung oberhalb von 15 % liegen.

### Anhang E – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

#### Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreter

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.	Kahmeier, Almut	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Kruk, Uta	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Niehaus-König, Doris	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Stüttgen, Angelika	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>1</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder hat die Einrichtung<sup>1</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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

---

<sup>1</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.