

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

**Dokumentation und Würdigung der  
Anhörung zum 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)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Prognosestudien</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Zielpopulation</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3 Studiendesign</b> .....	<b>2</b>
2.3.1 Prospektiv-retrospektive Studien .....	2
2.3.2 Konkordanzstudien.....	3
<b>2.4 Mindeststudiendauer</b> .....	<b>4</b>
<b>2.5 Endpunkte</b> .....	<b>4</b>
<b>2.6 Technische Kriterien biomarkerbasierter Testverfahren</b> .....	<b>4</b>
<b>2.7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen</b> .....	<b>6</b>
<b>3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung</b> .....	<b>8</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung</b> .....	<b>9</b>
4.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	9
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Definition der relevanten Population.....	10
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Rolle prognostischer Studien.....	12
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Studien im Konkordanzdesign.....	45
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes .....	53
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen</b> .....	<b>57</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologischer Onkologen
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WSG	Westdeutsche Studiengruppe GmbH

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 15.09.2014 wurde der vorläufige Berichtsplan der Version 1.0 vom 05.09.2014 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.10.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 15.12.2014 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Anhörung**

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

### **2.1 Prognosestudien**

*In mehreren Stellungnahmen wurde der Einschluss von Prognosestudien gefordert. In diesen sollen Patientinnen anhand des Ergebnisses des Biomarkers identifiziert werden, dessen Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko unter einem Grenzwert liegt, bei dem eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen wird.*

Dieser Vorschlag wurde im Berichtsplan aufgegriffen. Der Methodenteil des Berichtsplans wurde um ein Kapitel zum Einschluss von Prognosestudien ergänzt.

### **2.2 Zielpopulation**

*In 1 Stellungnahme wurde gefordert, die Zielpopulation breiter zu fassen und dabei alle Tumorgrößen und verschiedene Differenzierungsgrade der Tumore einzuschließen. Im Gegensatz dazu wurde in mehreren Stellungnahmen gefordert, die Population auf HER2/neu-negative, Hormonrezeptor-positive Tumore einzuschränken. Die Patientinnen sollten eine endokrine Therapie erhalten haben, da dies zum Therapiestandard bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren gehört.*

Als Konsequenz aus der Anhörung wurde die Population auf Patientinnen mit HER2/neu-negativem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschränkt. Außerdem sollen die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen eine endokrine Therapie erhalten. Der Berichtsplan wurde entsprechend angepasst.

### **2.3 Studiendesign**

#### **2.3.1 Prospektiv-retrospektive Studien**

*In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [1] an archivierten Tumorproben einzuschließen.*

Prospektiv-retrospektive Studiendesigns werden als eine Sonderform von RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) angesehen und waren damit bereits im vorläufigen Berichtsplan eingeschlossen. Um die Verständlichkeit des Berichtsplans zu erhöhen, wurden entsprechende redaktionelle Änderungen vorgenommen.

### 2.3.2 Konkordanzstudien

*In mehreren Stellungnahmen wurde dargestellt, dass anhand von Konkordanzstudien nicht der Zusatznutzen eines biomarkerbasierten Tests gezeigt werden kann.*

Konkordanzstudien können einen Nutzen zeigen, ohne dass dafür für den Indexbiomarker ein RCT durchgeführt werden muss. Ein Zusatznutzen eines Indexbiomarkers gegenüber einem Referenzbiomarker kann jedoch, wie in mehreren Stellungnahmen beschrieben, nicht gezeigt werden. Besteht jedoch ein solcher Zusatznutzen eines Indextests, dann folgt daraus im Rahmen einer Konkordanzstudie eine nicht ausreichende Übereinstimmung. Daraus lässt sich lediglich ableiten, dass der Nutzen des Referenztests nicht auf den Indextest übertragen werden kann. Eine Aussage darüber, welcher der beiden biomarkerbasierten Tests besser zwischen Frauen unterscheiden kann, die von einer Chemotherapie profitieren können, ist nicht möglich. Dies kann allein auf Basis von vergleichenden Interventionsstudien untersucht werden. Es ergab sich keine Änderung für den Berichtsplan.

*In einer Stellungnahme wurde gefordert, im Rahmen von Konkordanzstudien die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen zu untersuchen.*

Dies wurde im Rahmen der Erörterung ausführlicher diskutiert. Die stellungnehmende Organisation wies darauf hin, dass damit gemeint sei, dass beide Tests eine dichotome Therapieempfehlung möglich machen müssen. Nur wenn die Tests bezüglich positiver bzw. negativer Therapieempfehlungen übereinstimmen würden, könnte dies als Konkordanz der Empfehlungen verstanden werden, die aus der Anwendung der Tests resultieren würden. Der Berichtsplan wurde an entsprechender Stelle redaktionell angepasst.

*In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass ein Index-Biomarker durch die Übertragung der Nutzensaussage mittels einer Konkordanzstudie nicht selbst Referenz-Biomarker werden könne.*

Auch diesbezüglich ist der Berichtsplan präzisiert worden.

*In einer Stellungnahme wurde darum gebeten zu erläutern, inwieweit ASCO/CAP-Empfehlungen [2] zur HER2/neu-Testung auf Konkordanzanalysen von Biomarkern anwendbar sind.*

Dazu muss zunächst festgestellt werden, dass sich die ASCO/CAP-Empfehlungen lediglich auf die Übereinstimmung des HER2/neu-Status eines einzelnen Labors mit jenem eines validierten Assays beziehen. Im Gegensatz dazu soll es im vorliegenden Bericht um die Übereinstimmung der Therapieempfehlungen auf Basis zweier unterschiedlicher Biomarker gehen. Die Größenordnung der Übereinstimmung erscheint jedoch auf die Fragestellung des vorliegenden Berichts übertragbar, da es sich um klinische Entscheidungen mit ähnlicher Tragweite im selben Indikationsbereich handelt. Der Berichtsplan wurde entsprechend redaktionell angepasst.

## 2.4 Mindeststudiendauer

*In einer Stellungnahme wurde gefordert, „nur Studien zu berücksichtigen, die statistisch gesicherte Aussagen zur Leistungsfähigkeit der Biomarkertests für einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren erlauben“, da ein „Großteil der Metastasen später als fünf Jahre nach Therapiebeginn“ auftrete.*

Vor dem Hintergrund, dass der Nutzen der Anwendung von Biomarkern in dieser Indikation darin gesehen wird, Patientinnen die Chemotherapie zu ersparen, muss in RCTs gezeigt werden, dass trotz Vermeidung der Chemotherapie die übrigen patientenrelevanten Endpunkte (Rezidive, Mortalität etc.) nicht maßgeblich verschlechtert werden. Um dies mit ausreichender Sicherheit beurteilen zu können, ist eine Dauer der Nachbeobachtung von mindestens 10 Jahren gut begründet. Andererseits können durch eine Studie mit kürzerer Nachbeobachtung andere Endpunkte (z. B. Durchführung und Nebenwirkungen der Chemotherapie) valide erfasst werden. Studien mit kürzeren Nachbeobachtungszeiten werden daher in den Bericht ebenfalls eingeschlossen. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden der biomarkergesteuerten Therapie in der Gesamtbetrachtung ist jedoch nur mit entsprechenden Langzeitdaten möglich.

## 2.5 Endpunkte

*In einer Stellungnahme wurde gefordert, den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ hinsichtlich seiner Patientenrelevanz zu präzisieren.*

Eine präzisere Operationalisierung dieses Endpunktes wurde im Berichtsplan ergänzt.

*In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Präzision bei der Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen sei.*

Eine höhere Präzision eines Biomarkers stellt per se keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Entscheidend ist, wie sich eine höhere Präzision auf Therapieentscheidungen und schließlich auf patientenrelevante Endpunkte auswirkt und welchen Vorteil die Patientinnen dadurch haben. Es ergibt sich daher kein Änderungsbedarf für den Berichtsplan.

## 2.6 Technische Kriterien biomarkerbasierter Testverfahren

*In einer Stellungnahme wurden Ergänzungen und Korrekturen bezüglich technischer Eigenschaften biomarkerbasierter Testverfahren dargestellt.*

Diese Angaben wurden im Anhang des Berichtsplans aktualisiert.

## 2.7 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2013). Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie	Carsten Denkert	nein	ja	ja	ja	nein	ja
	Manfred Dietel	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Genomic Health Deutschland GmbH	Erwin Morawski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Holger Weidenauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.	Marcus Schmidt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin	Eva Schumacher-Wulf	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie	Axel Heyll	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Barbara Zimmer	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) e. V.	Sandra Janatzek	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Daniela Preukschat	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Nanostring Technologies GmbH	Uta Mellert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Karl Sotlar	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Sividon Diagnostics GmbH	Ralf Kronenwett	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Christoph Petry	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement & Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.	Janine Biermann	nein	nein	ja	ja	ja	nein
	Barbara Buchberger	nein	nein	nein	ja	nein	nein
	Werner Schlake	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Jürgen Wasem	nein	nein	ja	ja	ja	nein

#### 3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rutjes, Anne	nein	ja	nein	nein	ja	nein

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

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

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

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

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<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.

## 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Angelescu, Konstanze	IQWiG
Beckmann, Lars	IQWiG
Biermann, Janine	Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement
Boldt, Inga	IQWiG
Buchberger, Barbara	Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement
Denkert, Carsten	Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie
Dietel, Manfred	Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie
Ernst, Stefan	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Janatzek, Sandra	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) e. V.
Kronenwett, Ralf	Sividon Diagnostics GmbH
Lange, Stefan	IQWiG
Markes, Martina	IQWiG
Mensch, Alexander	IQWiG
Morawski, Erwin	Genomic Health Deutschland GmbH
Petry, Christoph	Sividon Diagnostics GmbH
Preukschat, Daniela	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS) e. V.
Rutjes, Anne	Rutjes Scientific consultant
Sauerland, Stefan	IQWiG
Scheibler, Fülöp	IQWiG
Schmidt, Marcus	Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
Schröer-Günther, Milly	IQWiG
Schumacher-Wulf, Eva	Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin
Sotlar, Karl	Nanostring Technologies GmbH
Weidenauer, Holger	Genomic Health Deutschland GmbH
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Zimmer, Barbara	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie

### 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Definition der relevanten Population
TOP 2	Rolle prognostischer Studien
TOP 3	Studien im Konkordanzdesign
TOP 4	Verschiedenes

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 15.12.2014, 13:00 bis 15:30 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

#### 4.3.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich darf Sie herzlich zur Erörterung zu unserem Projekt „Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ begrüßen. Ein angemeldeter Teilnehmer fehlt noch, aber wir werden schon einmal anfangen, und er kann nachher zu uns stoßen.

Ich freue mich, dass Sie alle gekommen sind und sich haben aus ihrer adventlichen Stimmung herausreißen können, um sich in diese Erörterung zu begeben. Ich will die Erörterung mit den üblichen Vorbemerkungen beginnen, die einige von Ihnen bereits kennen.

Die erste Vorbemerkung ist naheliegend. Diese Erörterung wird aufgezeichnet. Die Aufzeichnung wird veröffentlicht. Wir haben Sie darauf hingewiesen, dass Sie mit Ihrem Erscheinen hier mit der Aufzeichnung und der Veröffentlichung einverstanden sind. Da nach diesem Hinweis niemand aufsteht und herausgeht, gehe ich davon aus, dass Sie sich Ihres Einverständnisses auch weiterhin bewusst sind.

In diesem Zusammenhang bitte ich Sie auch, dass Sie nicht nur bei der ersten, sondern bei jeder Ihrer Bemerkungen Ihren Namen dazu sagen, damit der Stenograf eine Chance hat, Ihre Äußerungen zuverlässig zuzuordnen.

Zweitens. Wir kommen in medias res. Wir haben Ihnen eine Tagesordnung zugeschickt. Sie wissen auch schon, dass wir diese Erörterungen nicht machen – das ist bei anderen Erörterungen und Anhörungen etwas anders –, um eine Gelegenheit zu bieten, hier eine schriftliche Stellungnahme oder Auszüge daraus vorzulesen. Das ist nicht der Sinn dieser Erörterung. Gehen Sie davon aus, dass wir Ihre Stellungnahmen sorgfältig gelesen haben. Wir glauben, das, was wir nicht thematisieren, verstanden zu haben. Meistens stimmt das auch. Wir bringen hier nur diejenigen Dinge zur Sprache, bei denen für uns Unklarheiten aufgrund der Stellungnahme bestehen. Es kann sein, dass wir Stellungnahmen nicht verstanden haben oder dass sich Stellungnehmende in ihren Äußerungen unterschiedlich positioniert haben, sodass wir dabei Klärungsbedarf haben.

Unter Tagesordnungspunkt 4 „Verschiedenes“ haben wir sozusagen eine Öffnungsklausel vorgesehen. Hierbei können insbesondere Ihrerseits Themen angesprochen werden, die nicht auf der Tagesordnung stehen und die Ihnen auf den Nägeln brennen.

Haben Sie Anmerkungen zur Tagesordnung? – Das sehe ich nicht. Bestehen zum Ablauf generell Unklarheiten? – Das ist ebenfalls nicht der Fall. Wir werden die Erörterung voraussichtlich ohne eine Pause absolvieren können, es sei denn, wir verzetteln uns völlig. Aber das erwarte ich nicht, und ich werde versuchen, das zu vermeiden.

Wir steigen jetzt in die Tagesordnung ein, und ich gebe Herrn Mensch zum ersten Tagesordnungspunkt das Wort.

#### **4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Definition der relevanten Population**

**Alexander Mensch:** Vielen Dank, Herr Windeler. – Da in der Konkretisierung des Auftrags mit Blick auf die Definition der relevanten Population keine Einschränkung auf Patientinnen mit intermediärem Risiko erfolgt ist, wird von den meisten Stellungnehmenden eine Einschränkung der Population auf hormonrezeptorpositive/HER2-negative Patientinnen gefordert. Im Gegensatz dazu wird in einer Stellungnahme die Zielpopulation als zu eng gefasst betrachtet, wodurch substanzielle Patientengruppen von biomarkerbasierten Tests ausgeschlossen würden. Daraus ergibt sich für uns die Frage, welche Patientengruppen im Rahmen der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie anhand biomarkerbasierter Tests tatsächlich infrage kommen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Das ist in der Tat eine der Fragen, auf die wir unterschiedliche Rückmeldungen bekommen haben. Ich sehe schon eine Wortmeldung, Herr Morawski, bitte.

**Erwin Morawski:** Erst einmal finde ich es sehr wichtig, dass Sie die Zielgruppe so vordefiniert haben: ER-Positive und HER2-Negative als wichtigste Kriterien. Ansonsten fehlt uns in der Kriteriendefinition die zusätzliche Ergänzung um Lymphknotenstatus. Aus unserer Sicht würde sich anbieten: N0 und N1 bis N3. Diese Patienten haben – das ist den Studien belegt – einen deutlichen Vorteil aufgrund der genomischen Testung. Es gibt auch hier Patienten, die im nodalpositiven Bereich sowohl in die Niedrigrisikogruppe fallen können, als auch teilweise in der Hochrisikogruppe bestätigt werden. Eine zu eng gefasste Populationsbestimmung würde den Patienten möglicherweise eine bessere Therapieauswahl nicht erlauben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Nun Herr Schmidt und dann Herr Dietel.

**Marcus Schmidt:** Dieses Statement kann ich vonseiten der AGO nur unterstreichen. Es sind tatsächlich die hormonrezeptorpositiven/HER2-negativen Patienten. Wir begrüßen es generell, Patienten in Populationen mit bis zu einschließlich 3 befallenen Lymphknoten aufteilen zu können. Sicherlich tritt ab 4 Lymphknoten aufwärts allein schon durch die Tumoraussaat die Bedeutung dieser genomischen Prädiktoren in den Hintergrund.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Ich kann mich den Aussagen nur anschließen. Ich habe eine Ergänzung dahingehend, dass es für die anderen Gruppen, die dadurch nicht erfasst werden, klare Vorgaben

gibt: Zum einen werden tripelnegative und zum anderen HER2-positive Mammakarzinome immer mit Herceptin behandelt. Das ist international eigentlich klar.

Diese Gruppe, die von beiden Rednern benannt worden ist, ist tatsächlich diejenige, bei der am meisten Fragen gegeben sind – auf die anderen Gruppen kommen wir vielleicht noch zu sprechen –, deswegen sind die Tests im Wesentlichen dafür konzipiert.

**Moderator Jürgen Windeler:** Bitte schön.

**Erwin Morawski:** Eine kurze Ergänzung: Ich denke, dass man, wenn man sich tatsächlich nur auf die intermediäre Gruppe beschränken würde, was wir absolut nicht als gegeben betrachten, möglicherweise auch Patienten findet, die einer Chemotherapie bedürfen und die man ansonsten nach den klassischen Faktoren vielleicht als Niedrigrisikogruppe definiert hätte. Hierbei werden Patienten tatsächlich von der besseren Therapie ferngehalten, weil sie nicht getestet werden.

Das Gleiche gibt es natürlich auch in der Hochrisikopopulation. Gerade wurden frisch von San Antonio erste Daten aus einer Hochrisikokollektivgruppe publiziert – von der WSG. Das ist eine aktuelle Studie, die zeigt, dass Patienten auch mit einer Hochrisikopopulation auch nach dem Nutzen des genomischen Tests – in dem Fall war es der Oncotype – tatsächlich aufzusplitten sind. Ein Viertel dieser Population konnte nur mit Hormontherapie behandelt werden, was sehr gute Ergebnisse brachte. Sowohl in der Hoch- als auch in der Niedrigrisikogruppe muss man auf Über- und Untertherapie schauen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gibt es weitere Wortmeldungen? – Diese Frage bedeutet: Ich sehe im Moment keine. – Doch, Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Ich muss da nachfragen: Die Hochrisikopopulation ist nicht allein durch die befallenen Lymphknoten definiert. Sie plädieren jetzt doch dafür, die einzuschließende Patientenpopulation noch weiter aufzumachen?

Bis jetzt hatte ich alle Redner so verstanden, dass die Einschränkungen auf HER2-neu-negativ und auf hormonrezeptorstatus-negativ sozusagen positiv mit „und“ verknüpft sind. Wenn ich jetzt eine weitere Und-Verknüpfung hinzufüge, nämlich „0 bis 3 Lymphknoten“, sind wir absolut d'accord: Diese Population ist doch keine Hochrisikopopulation. Oder ist das eine Frage der Definition?

**Erwin Morawski:** Gleich dazu: Nach der alten Definition hat man bei positivem Lymphknotenbefall häufig die Chemotherapie gar nicht erst infrage gestellt,

(Manfred Dietel: Kein Problem! Solange Sie das richtig sagen, habe ich nichts dagegen!)

sondern auch schon in dieser Population eine Chemotherapie als Standardtherapie betrachtet. Darum wurde in dieser Studie, die ich jetzt gerade zitiert hatte, eine Gruppe auch definiert, die

sowohl vom Grading als auch vom Lymphknotenbefall nach früheren klassischen Kriterien – teilweise immer noch angewandt – eine Hochrisikogruppe ausmachen würde.

Aber ich glaube: Die Gruppe, die wir vorher definiert haben, ER-positiv und HER2-negativ, N0, N1 bis N3, trifft das, was wir zusammen denken.

(Fülöp Scheibler: Okay!)

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Zimmer.

**Barbara Zimmer:** Einschränkend hatten wir angemerkt, dass die S3-Leitlinie bei nodalpositivem Lymphknotenbefall eine Empfehlung für die Chemotherapie ausspricht, sodass wir diese Ausweitung auf N-plus durchaus mit einer gewissen Einschränkung sehen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Diesbezüglich muss man allerdings sagen, dass die S3-Leitlinie mittlerweile 4 oder 5 Jahre alt und mittlerweile nicht mehr aktuell ist. Von ärztlicher Seite sind wir uns zumindest im Rahmen der AGO einig, dass es die reine Nodalpositivität nicht ist. Ich gebe Ihnen völlig recht: Bei Patientinnen mit vielen befallenen Lymphknoten, etwa mit 5 bis 6 befallenen Lymphknoten, macht es keinen Sinn, einen genomischen Test haben zu wollen, schon weil die schiere Lymphknotenzahl die Prognose determinieren wird. Aber gerade bei den kleinen Zahlen befallener Lymphknoten von 1 bis 3 verlaufen die Daten, wenn man sie mit Blick auf ihren Outcome betrachtet, deutlich näher an den N0-Patienten, an den nodalnegativen Patienten, als an den mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Deswegen möchte ich da etwas gegen Sie argumentieren wollen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Sie schauen mich so erwartungsvoll an. Es scheint so zu sein, als dass niemand etwas dazu sagen möchte. Ich schaue nach rechts und sehe: Es scheint so zu sein, dass unsere Frage beantwortet ist.

(Zustimmung von Alexander Mensch und Fülöp Scheibler)

– Sie nicken. Dann können wir diesen Tagesordnungspunkt ohne längere Verweildauer abschließen und zum zweiten Tagesordnungspunkt kommen, Herr Mensch.

#### **4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Rolle prognostischer Studien**

**Alexander Mensch:** In mehreren Stellungnahmen wird eine Berücksichtigung von Prognosestudien gefordert. Dabei wird argumentiert, dass Patientinnen unterhalb eines gewissen Rezidivrisikos auf eine zusätzliche Chemotherapie grundsätzlich verzichten können, da das Rezidivrisiko kaum weiter gesenkt werden könne bzw. der Schaden der Chemotherapie überwiegen würde.

Die Frage, die sich uns in diesem Zusammenhang stellt, ist: Wie hoch müsste der Schwellenwert für das Rezidivrisiko sein, damit auf der Grundlage eines Testergebnisses sicher auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann?

Zudem stellt sich die Frage, welches Ausgangsrezidivrisiko die Patientinnen aufweisen, damit die Senkung unter die festgelegte Schwelle einen klinisch relevanten Unterschied ausmacht.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Das ist sicherlich eine relevante Frage. Traditionell hat man gesagt: Bei unter 10 % verzichtet man gegebenenfalls auf eine Chemotherapie. – Das ist etwas, auf das sich die meisten einigen können.

Wir müssen uns wirklich vor Augen führen – das steht auch in den Metaanalysen –, dass ein geringes Risiko für die Patienten auch nur einen möglichen geringen Nutzen durch eine zusätzliche Chemotherapie impliziert. Ich nehme als Beispiel eine Patientin mit einem Risiko von 6 % allein unter endokriner Therapie. Wir können durch die adjuvante Chemotherapie laut den Metaanalysen die Mortalität um ein Drittel senken. Das heißt: Wir landen dann schon bei einer Mortalität, die fast in der Größenordnung der lebensgefährlichen Toxizitäten ist, sprich: MDS oder schwere Herzinsuffizienz. Aus meiner Sicht ist 10 % ein nachvollziehbarer Schwellenwert.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Rutjes.

**Anne Rutjes:** Zur Verdeutlichung: Dann reden Sie von 10 % in einem Zehnjahreszeitraum?

(Manfred Dietel: Metastasen in 10 Jahren!)

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Schumacher-Wulf.

**Eva Schumacher-Wulf:** Aus Sicht der Patientinnen wehre ich mich eigentlich gegen eine ganz fixe Festlegung von irgendwelchen Prozentzahlen, weil wir nicht alle Frauen in einen Topf werfen können. Ich denke: Man muss hierbei ins offene Gespräch mit der Patientin gehen, denn es gibt Patientinnen, für die ein Rückfallrisiko von 10 % viel ist, weil sie vielleicht noch kleine Kinder auf den Weg bringen wollen. Davon gibt es sehr viele Frauen. Die 70-jährige sagt vielleicht: Gott, selbst wenn ich jetzt ein Rückfallrisiko von 20 % in 10 Jahren habe, verzichte ich lieber auf die Chemotherapie, weil ich zu viele andere Nebenwirkungen befürchte. Hierbei muss unbedingt das offene Gespräch herbeigeführt und im besten Falle honoriert werden, sodass die Patientin mitentscheiden kann. Ein Rückfallrisiko in Höhe von 10 % ist nicht für alle Patientinnen von gleicher Bedeutung.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut.

**Anne Rutjes:** Können Sie einen Vorschlag machen oder haben Sie Evidenz, wo ein Schwellenwert für bestimmte Gruppen liegen könnte? Denn wir haben uns die Literatur schon ange-

schauf und sehen, dass für die Patienten die Akzeptanz für die Raten unter Umständen sehr, sehr niedrig liegt, wo doch die Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis in der Bilanz eine große Rolle spielen wird. Wir haben Schwierigkeiten zu bestimmen, wo der Schwellenwert liegen soll.

**Eva Schumacher-Wulf:** Wie gesagt: Der Schwellenwert kann nach Einschätzung der Wissenschaftler festgelegt werden. Er muss dann aber mit der Patientin diskutiert werden. Das heißt: Wir haben unsere Population, die definiert ist und die jetzt noch einmal bestätigt wurde. Wenn diese Frauen getestet werden, muss im Anschluss das Gespräch folgen. Dann muss man sagen: Wir haben jetzt ein Rückfallrisiko von 10 %. Aus unserer Sicht würden wir Ihnen empfehlen, keine Chemotherapie zu machen, aber das ist natürlich Ihre Entscheidung. – Wenn die Patientin sagt: „Selbst bei 10 % habe ich lieber die Chemotherapie; meine Kinder sind so klein. Ich möchte sie sicherheitshalber lieber machen“, muss, meine ich, diesem Wunsch auch nachgegeben werden. Andersherum sollte es natürlich genauso sein. Wenn die Frau sagt: „Selbst bei 30 % verzichte ich lieber darauf“, muss das auch in Ordnung sein.

Also: Population festlegen, testen und dann mit der Frau sprechen. Dann sollte man hier ganz offen die Zahlen darlegen und sie mitentscheiden lassen. Das wäre aus Patientensicht der richtige Weg, und es geht ja um die Patientin.

**Moderator Jürgen Windeler:** Noch einmal zum zentralen Thema dieses Tagesordnungspunkts: Dass man das Risiko ermittelt und über dieses Risiko sowie seine Konsequenzen mit der Patientin im Einzelfall spricht, ist hoffentlich selbstverständlich.

(Heiterkeit Eva-Schumacher-Wulf)

Wir reden jetzt hier über einen etwas anderen Punkt, nämlich über die Frage, ob wir eine bestimmte Form von Studien, nämlich prognostische Studien, die sich von den Studien, die wir üblicherweise fordern würden, unterscheiden, heranziehen können, was grundsätzlich machbar wäre, wenn die Konsequenzen einer bestimmten Entscheidungssituation eindeutig sind. Die Frage ist: Wo ist eine Grenze? Gibt es eine solche Grenze eines Risikos vielleicht sogar, bei dem die Entscheidung schon klar ist, sodass sich die Frage, ob es sinnvoll ist, so oder anders zu entscheiden, nicht mehr stellt?

Hierzu die Bemerkung von mir: Wir haben, wie wir das in allen unseren Projekten tun, Gespräche mit Patientinnen geführt. Die von den Patientinnen beschriebene Grenze – Sie haben völlig recht: in Abhängigkeit von der Situation und von der Betroffenheit – liegt sehr deutlich unter 10 %, insbesondere wenn es sich um etwas jüngere Patientinnen bzw. Patientinnen handelt – das ist sehr glaubhaft vermittelt worden –, bei denen es die Entscheidung über die erste Chemotherapie ist. In höherem Alter und bei einer vielleicht wiederholten Chemotherapie liegen die Grenzen eher höher. Ob sie höher als 10 % liegen, weiß ich nicht, aber jedenfalls sind sie bei den erstbetroffenen Patientinnen erheblich niedriger als 10 %. – Bitte, Herr Petry.

**Christoph Petry:** Bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie handelt es sich um eine Risikoabwägung. Herr Schmidt sagte eben schon, dass man bei einem 10-prozentigen Metastasenrisiko davon ausgeht, dass sich das um 3 %, also 3 % absolut und 30 % relativ, drücken lässt.

Dann haben wir das Risiko von tödlichen Nebenwirkungen durch die Chemotherapie, also in erster Linie die Herzinsuffizienz, vor allem bei den Anthracyclinen, aber auch Sekundär malignome, sodass man auf eine langfristige Todesrate durch Chemotherapie von ungefähr 3 % kommt. Deswegen – das ist publiziert – liegt die objektive Grenze – völlig abgesehen von der Befindlichkeit der Patientin und davon, ob sie mehr Angst vor der Herzinsuffizienz oder vor dem Tumor hat – bei 10 %, bei der man sagen kann: Der Schaden durch die Chemotherapie wird durch den Nutzen aufgewogen.

Daher nennt, wie gesagt, die relativ häufig publizierte Literatur die Grenze von 10 %. Auf dieser Basis wird heute auch unabhängig von den Genexpressionstests die Chemotherapie-Entscheidung getroffen – ausschließlich basierend auf der Prognose der Patientin.

**Moderator Jürgen Windeler:** Dann habe ich Frau Zimmer, Herrn Morawski und Herrn Lange auf der Redeliste.

**Barbara Zimmer:** Mein Hinweis wäre, in relevante Studienprotokolle hineinzuschauen. Einmal ist die MINDACT-Studie eine Studie, die biomarkerbasierte Testverfahren prüft. Bei der Tailorx-Studie ist es so, dass der Niedrigrisikobereich RS bis RS-11 nicht mit einer Chemotherapie behandelt werden sollte. So ist das im Protokoll vorgesehen. Für die Kalkulation des fernmetastasenfreien Überlebens nach 10 Jahren sind dort 94 % angesetzt, also eine niedrigere Schwelle als 10 %.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Morawski.

**Erwin Morawski:** Ich habe gleich zwei Punkte dazu. Zum ersten nehme ich direkt auf Frau Zimmer Bezug. Sie haben natürlich recht: Das Studiendesign ist ein wichtiges Kriterium, das man hierbei betrachten sollte. Sie hatten gerade 2 Studien exemplarisch genannt. Im Studiendesign schon die Unterscheidung zu machen, ob eine zusätzliche Therapie hinzugegeben wird und darauf besonders zu achten – in diesem Fall eine Hormontherapie singular und eine Hormontherapie plus eine Chemotherapie –, ist sicher ein richtiger Ansatz in Richtung Prädiktion. Dieser Wert hat natürlich für die Patienten eine gute und große Aussagekraft.

Die Betrachtung, wie das dann in den Studien gemacht wird, ist auch vom Erkenntnisvorlauf abhängig: a) wenn man überlegt, welches Studiendesign man heute neu aufsetzen würde, und b) wenn man überlegt, dass es schon sehr viel Evidenz gibt. Sie haben eine Studie angegeben, von der ich ein bisschen etwas verstehe, die Tailorx-Studie. Es gibt genug Daten, dass die Low-Risk-Gruppe bei Benutzung von Oncotype tatsächlich nicht von der Chemotherapie

profitiert, dass es also keinen Zusatzgewinn gibt. Das war der Grundgedanke, warum man diese Studie so aufgelegt hat.

Heute wäre auch zu berücksichtigen, wie man Patienten heute tatsächlich berät. Da kommen wir wieder auf den Fall von vorhin zurück. Natürlich ist Prognose ein wichtiger Punkt. Prädiktion ist ein sehr wichtiger Punkt für die Patienten, um eine Aussage zu machen, ob sie zusätzlich etwas nehmen sollen oder nicht.

Aber wegen all dem würde ich Frau Schumacher-Wulf sehr zustimmen: Es gibt durchaus Unterschiede, wie die Patienten reagieren. Es gibt durchaus Patienten, die bereit sind, ein Risiko einzugehen, um sich den Langzeitnebenwirkungen und den Zusatzbelastungen wie psychosozialen Belastungen, Nebenwirkungen usw. im Laufe der Zeit nicht auszusetzen und um damit vielleicht die persönliche Situation abzumildern. Es gibt aber auch Patienten, die deutlich risikophober sind. Sie sagen bereits bei einem geringeren Prozentsatz: Ich brauche unbedingt eine Chemotherapie. – Es ist schwierig, da einen konkreten Wert zu benennen. Es kommt im Gespräch mit der Patientin extrem auf die Ärzteschaft an.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Lange, dann Herr Dietel.

**Stefan Lange:** Ich würde Herrn Petry gern noch einmal fragen. Das habe ich nämlich nicht verstanden. Sie haben gesagt, Sie schätzten, dass das Sterberisiko bei einer Chemotherapie und von Nebenwirkungen wie Herzinsuffizienz oder Sekundärmalignomen etwa 3 % für den Zeitraum von 10 Jahren beträgt. Dann haben Sie gesagt: Deswegen nimmt man eine Schwelle von 10 %. – Dann kommt man aber, wenn man 30 % Therapieeffekt hat, auf 7 % rezidivfrei. Jetzt kommt man ein bisschen in die Problematik, dass man die Rezidivfreiheit unter Umständen mit einem Sterberisiko auf Basis von Nebenwirkungen „verrechnen“ soll. Ihr Argument habe ich noch nicht verstanden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Petry, unmittelbar.

**Christoph Petry:** Das ist nicht meine Rechnung. Das ist tatsächlich publiziert. Ich versuche es noch einmal; vielleicht war ich etwas schnell. 10 % absolutes Metastasenrisiko und 30 % relativer Vorteil einer Chemotherapie machen 3 % absolute Verbesserung. Dem steht auf der anderen Seite entgegen: 3 % absolut – auch publiziert. Wie gesagt: Das ist von Chemotherapie zu Chemotherapie etwas unterschiedlich. Wir können nicht alle Chemotherapien über einen Kamm scheren. Aber es gibt ein Risiko in Höhe von 3 %, an den Folgen der Chemotherapie zu sterben. Daher dann die Überlegung: Wenn ich der Patientin auf der einen Seite durch die Chemotherapie eine 3-prozentige Verbesserung des tumorfreien Überlebens verschaffe, auf der anderen Seite eine 3-prozentige absolute Verschlechterung des Überlebens durch andere tödliche Erkrankungen steht, ist die Frage der Chemotherapie tatsächlich ganz objektiv und unabhängig von der Befindlichkeit der Patientin: Was ist schwerwiegender? Ist ein Tumor gefährlicher, oder ist eine Herzinsuffizienz gefährlicher?

**Moderator Jürgen Windeler:** Ja, bitte.

**Stefan Lange:** Okay. – Ich hätte jetzt gedacht: Man schaut sich an, wie das konkrete Risiko ist. Wenn es 10 % beträgt und ich es um 30 % auf 7 % reduzieren kann, hätte ich diese 7 % den 3 % gegenübergestellt, aber gut.

Ich habe verstanden, dass diese Risikoreduktion der Risikoerhöhung ...

**Christoph Petry:** Es ist die Überlegung: Verbesserung auf der einen und Verschlechterung auf der anderen Seite.

**Moderator Jürgen Windeler:** Wobei wir auch da ...

(Wortmeldung Manfred Dietel)

- Herr Dietel, sofort sind Sie dran. – Ergänzungsfrage von Stefan Lange: Wir reden auf der einen Seite über das tumorfreie Überleben und auf der anderen Seite über die absolute Sterblichkeit, was vielleicht nicht gerade das Gleiche ist.

(Christoph Petry nickt.)

Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Ich wollte zur vorherigen Diskussion einige Sätze beitragen, nämlich zu dem, was Frau Schumacher-Wulf eben zu Recht angesprochen hat. Herr Morawski hatte das zu Recht aufgenommen. Diese Tests sind im Gespräch mit der Patientin ein zusätzliches Kriterium für die Entscheidung, es so oder anders zu machen. Das ist nicht absolut zu sehen, aber es ist ein ganz wichtiges Kriterium, das für eine bestimmte Population der Patientinnen eine große Rolle spielen kann. Das Arzt-Patienten-Gespräch kann in beide Richtungen ganz anders stattfinden. Wenn man jemanden überzeugen möchte, der keine Chemotherapie will, man aber sieht, dass ein hohes Risiko besteht, hat der Arzt eine völlig andere Position und eine andere Ratio, die Patienten vielleicht zu überzeugen, das Risiko der Chemotherapie einzugehen und umgekehrt. Ich wollte klarmachen, dass das ein Kriterium im gesamten Entscheidungsprozess ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Unsere Aufgabe – da bitte ich um Verständnis – ist natürlich die, herauszufinden, ob es ein relevantes Kriterium ist. Das ist die einzige Frage, die wir uns stellen. Ein Kriterium? Da müsste schon jemand sehr genau beschreiben, in welchem Kontext, in welchem Zusammenhang und warum man dieses konkrete Kriterium jetzt braucht. Wir versuchen natürlich, diese Frage zu beantworten.

**Manfred Dietel:** Ich hatte gedacht, klargemacht zu haben, dass es nicht nur ein, sondern ein wesentliches Kriterium in der Gruppe ist, in der insbesondere eine Unsicherheit besteht, die allgemein bekannt ist.

**Erwin Morawski:** Diese Fragestellung ist natürlich grundsätzlich schwierig. Es geht darum, für die Patienten die Entscheidung zu treffen: Nehme ich eine Therapie dazu – ja oder nein?

Beim Vorstudium dessen, was Sie als Prüfbericht zur Diskussion gestellt haben, haben Sie sich der Frage genähert, indem Sie das in prognostischen Wert und prädiktiven Wert unterteilt haben. Sie haben die Aussage zum tatsächlichen Dazunehmen einer weiteren Therapieform ein wenig vom Prognostischen abgerückt. Wie ich gerade gesehen habe, haben Sie, Herr Mensch und Herr Scheibler, dazu unlängst auf dem Herbstsymposium ein Poster veröffentlicht, in dem Sie sich ähnlich dazu äußern, was die Unterscheidung zwischen „prognostisch“ und „prädiktiv“ angeht. Das könnte natürlich für die Patienten eine weitere Qualität bringen. Das geht auch in die Richtung, die Frau Zimmer vorhin angesprochen hat.

**Moderator Jürgen Windeler:** Stefan Lange.

**Stefan Lange:** Ich würde gern noch einmal Herrn Dietel oder Herrn Schmidt ansprechen. Das wäre ein zusätzliches Kriterium. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie und auch Frau Schumacher-Wulf sagen, dass sich die Patientinnen mithilfe eines solchen Tests besser beraten lassen können. Man könnte messen, ob das wirklich so ist. Es kann ja auch sein, dass sie sich schlechter beraten lassen. Einerseits kann das Testergebnis zu einer schlechteren Entscheidung führen, was man anschauen muss. Es kann ja sein, dass sie sich stärker verunsichert fühlen. Wir können weiter testen und noch einen anderen Test machen und noch einen Test und noch einen Test. Ich wollte nur auf den Punkt zu sprechen kommen: Gibt es denn Evidenz dafür, dass sich Frauen durch die zusätzliche Informationen aus solchen genomischen Tests besser beraten fühlen?

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Als jemand, der jeden Tag Patienten sieht, berät und behandelt, möchte ich auf den praktischen Punkt zurückkommen, dass wir uns natürlich bemühen, unsere Entscheidungen nach der besten Evidenz im Tumorboard zu treffen. Wenn wir das ein paar Tage später mit den jeweiligen Patientinnen beraten, kann es durchaus sein – das muss gut so sein; das ist auch gut so –, dass für die individuelle Patientin, das, was wir nach der bestdenkbaren vorliegenden Evidenz empfohlen haben, dann eben doch nicht umgesetzt wird. Das muss man immer in dieser Situation berücksichtigen. Es gibt sicherlich Daten, dass Patienten zufriedener sind, wenn sie das Gefühl haben: Mit zusätzlichen Verfahren ist die Entscheidungsfindung noch etwas gestärkt worden.

Was dabei letztlich herauskommt, ist etwas in der Diskussion zwischen Evidenz – das ist 100 % wichtig; ich stehe völlig dazu – und der individuellen Situation der Patienten, die für sich betrachtet mindestens genauso wichtig ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Bitte schön, Frau Schumacher-Wulf.

**Eva Schumacher-Wulf:** Die Patientin hat doch in jedem Fall ein Recht zu erfahren, wie hoch ihr Rückfallrisiko ist. Das wird ihr bei vielen Entscheidungen weiterhelfen, etwa bei der Entscheidung: Chemotherapie – ja oder nein? Je mehr Argumente sie hat, desto sicherer fühlt sie sich in ihrer Entscheidung und umso mehr steht sie selbst dahinter. Denn sie muss das auch

leben. Zum anderen weiß sie auch – wir reden nur von den hormonrezeptorpositiven Frauen, die sowieso noch eine Antihormontherapie bekommen, die sie mindestens 5, wenn nicht 10 Jahre durchhalten müssen. Ich spreche bewusst von „durchhalten“. Wenn sie weiß, dass sie zur Hochrisikogruppe gehört, wird sie die Hormontherapie eher durchhalten können. Das heißt: Das wirkt sich auf viele Bereiche der Brustkrebstherapie aus.

Wir haben bei der Antihormontherapie eine Abbruchrate von ungefähr 50 %. Die Adhärenz würde hierdurch ganz klar steigen. Das heißt: Wir müssen die komplette Therapie der Frau sehen, um dann zu sagen, welchen Nutzen die Frau durch diese Zusatzinformationen hat. Je mehr Informationen die Patientin hat, desto besser kann sie entscheiden, vor allem den Weg sowie die Therapie tragen, durchhalten und diese dadurch besser annehmen sowie besser vertragen.

Ich denke: Wir müssen hier die gesamte Therapie sehen. Die Entscheidung für 5 oder 10 Jahre Hormontherapie ist nicht allein das Thema, aber letztlich spielt auch hierbei das Rückfallrisiko der Patienten eine Rolle.

**Moderator Jürgen Windeler:** Bitte schön.

**Erwin Morawski:** Ich möchte dazu gern einen Kommentar abgeben. Frau Schumacher-Wulf hat absolut recht. Was die Patienten zuerst interessiert, ist auf jeden Fall das Rückfallrisiko. Das ist der erste Wert, der sicherlich eine große Aussagekraft hat. Wenn man das Studiendesign anschaut, kommt noch der Zusatzwert dazu. Wenn man die Studie so designt, dass man noch eine prädiktiven Aussage zur Auswahl der Therapie machen kann, und wenn das noch dazukommt, hat die Patientin eine doppelte Sicherheit, die sie tatsächlich für ihre Entscheidung braucht: a) das Rückfallrisiko und b) die Zusatzaussage zur Qualität: Brauche ich eine zusätzliche Therapie – ja oder nein? Also: Prognose und Prädiktion.

**Moderator Jürgen Windeler:** Wir kommen jetzt so langsam in etwas allgemeine Betrachtungen. Einer Äußerung, dass, je mehr Informationen die Patientinnen haben, diese desto besser entscheiden können, kann man aus meiner Sicht eine etwas skeptischere Haltung entgegensetzen. Deswegen machen wir diesen Bericht, weil wir gern wissen möchten, ob es überhaupt eine relevante Information ist, die von den Biomarkern ausgeht. Ist diese Information insofern relevant, als sie die Entscheidungen der Patientinnen in den meisten Fällen zum Besseren wendet? – Aber jetzt hat sich Stefan Sauerland noch einmal gemeldet.

**Stefan Sauerland:** Ich möchte 2 Punkte hervorheben. Erstens war Frau Schumacher-Wulf immer davon ausgegangen, dass in jedem Fall erst einmal getestet wird, bevor die Frau beraten wird. Ich könnte mir das auch umgekehrt vorstellen, dass man als Erstes mit der Frau spricht. Es wird sicherlich auch Frauen geben, die eine sehr vorgefasste Meinung zu Chemotherapie haben – sei es dafür oder dagegen. Im Endeffekt kann das dann die zusätzliche genomische Information nicht ändern. Dann wäre es in diesem Fall unnötig, diesen Test durchzuführen.

Zweitens finde ich erstaunlich, dass wir in der Betrachtungsweise des Rezidivrisikos im Verhältnis zu Nebenwirkungsrate sehr auf diese theoretischen Überlegungen eingehen. Wenn man Frauen fragt – es gibt eine ganze Reihe von Umfragen, die an Frauen durchgeführt wurden, die eine solche Chemotherapie hinter sich haben –, erfährt man, dass Frauen bereit sind, die Chemotherapie durchführen zu lassen, wenn sich ihr Rezidivrisiko um 1 % verändert. Das ist so etwa der Wert, der bei der Hälfte der Frauen für oder gegen die Chemotherapie spricht. Bei 1 % Reduktion würde das bedeuten, dass das Risiko vor Testung allenfalls 3 % betragen dürfte. Da sehe ich einen Kontrast zu dem, was eben gesagt wurde, als die deutlich höhere Grenze von 10 % angesprochen wurde. Mich würde interessieren, ob es irgendwelche Erklärungen dafür gibt, warum aus klinischer Sicht die 10-%-Grenze sinnvoll sein soll, wenn es durchaus mehrere Befragungen von Frauen gibt, bei denen sich zeigt, dass vielleicht eine Grenzziehung eher bei 5 % sinnvoll ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Morawski.

**Erwin Morawski:** Das ist sicherlich ein wichtiger Punkt. Wenn man jetzt die Real-Life-Daten anschaut und wenn man sich die aktuellen Daten, die gerade in Deutschland von der WSG erhoben werden, ansieht, wenn man zum einen die Plan-B-Daten anschaut und zum anderen die ADAPT-Daten ansieht, fällt auf: Bei der einen Population gibt es eine Reduktion um 22 % bis um knappe 30 %, je nachdem, welche Subgruppe Sie anschauen. Bei der laufenden ADAPT-Studie gibt es sogar eine Reduktion über alle Gruppen von 60 %. Wenn es so wäre, dass die Patienten tatsächlich nur bei 1 % Risiko sagen würden: „Wenn das mehr als 1 % ist, würde ich doch die Chemotherapie nehmen“, würde das bei dieser Studienpopulation so gar nicht möglich sein. Die Teilnehmerinnen wurden natürlich vorher aufgeklärt.

Ich unterstütze absolut, was Sie sagen – das entspricht auch der Realität –, dass zuerst die Patientin über den Test aufgeklärt wird, dass mit der Patientin darüber gesprochen wird, ob sie diese Zusatzinformation haben möchte und dass erst dann der Test gemacht wird. Nach Vorliegen des Testergebnisses wird mit der Patientin darüber gesprochen, was die Möglichkeiten sind. Dann wird tatsächlich über die Therapie nach dem Tumorboard mit der Patientin gemeinsam entschieden. Aber die Realität der Tumorreduktion ist deutlich größer, als wenn es wirklich nur bei 1 % bleiben würde.

Bei Patienten, die von vornherein sagen: „Egal, was als Testergebnis herauskommt, ich möchte eine Chemotherapie“, ist es natürlich schwierig, so einen Test zu machen, weil das Ergebnis klar ist. Das ist sicherlich eine Gruppe, die unstrittig ist. Wenn die Patientin eine Chemotherapie will, egal, was passiert, braucht man keinen Test zu machen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Petry.

**Christoph Petry:** Mir fällt zu der Frage: „Nehmen die Frauen den Test an bzw. entscheiden sie sich letztlich aus dem Bauch aufgrund des Bauchgefühls – 1 % Verbesserung – eventuell doch anders?“, eine Publikation ein, die von Prof. Diemel 2012 mitpubliziert wurde. Wir haben

die normale Reduktion gesehen – das war damals der EndoPredict – des Einsatzes von Chemotherapie um ungefähr 30 % gegenüber der Behandlung ohne Genexpressionstest. Und wir haben eine Zahl von 6 % in dieser Studie gesehen, dass die Patientin gesagt hat: Das Ergebnis interessiert mich nicht. Ich will doch anders behandelt werden – sei es: Ich will eine Chemotherapie, oder ich will doch keine. Das waren 6 % der Patienten. 94 % in dieser Studie sind also dem Test gefolgt.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Schuhmacher-Wulf, bitte.

**Eva Schumacher-Wulf:** Ich habe eine Rückfrage zu Ihrer Anmerkung, Herr Windeler. Sie hatten eben gesagt, es sei dahingestellt, ob die Frauen mit mehr Informationen tatsächlich auch besser entscheiden können. Ist das so richtig?

(Moderator Jürgen Windeler nickt.)

Aber kann man da wirklich pauschal eine Aussage treffen und sagen: Patientinnen kommen mit zu vielen Informationen gar nicht gut klar?

**Moderator Jürgen Windeler:** Das war nicht meine Aussage. Meine Aussage war nur, dass nicht mehr Informationen automatisch bessere Entscheidungen bedeuten, sondern dass es natürlich auch naheliegenderweise auf die Qualität der Informationen ankommt.

Dass – jetzt völlig unabhängig von dieser konkreten Thematik – die Zahl von Optionen, die man angeboten bekommt, eher für Entscheidungen ungünstig ist, ist eine eigentlich auch empirisch gut gestützte Tatsache. Das hat mit dieser Thematik jetzt nichts zu tun, sondern das hat höchstens etwas mit dem allgemeinen Informationsthema zu tun. Hier ging es mir darum, Ihrer Aussage: „je mehr, desto besser“, um das sehr zu verkürzen und das sehr zu plattieren, entgegensetzen: Auf das Mehr kommt es nicht an, sondern auf die Qualität der Informationen. Das ist deshalb hier von Bedeutung, weil wir uns bei den Biomarkern genau für die Qualität, für die Aussagekraft und für die möglichst günstigen Folgen dieser Biomarkerergebnisse interessieren – nicht einfach für mehr. – Bitte schön.

**Marcus Schmidt:** Das ist ein ganz wesentlicher Punkt. Sie haben es absolut auf den Punkt gebracht. Es kommt wirklich darauf an, wie die Qualität ist. Da muss man sagen, dass wir das natürlich ohne Pathologie nicht machen könnten. Das ist völlig unstrittig. Es ist aber auch ganz klar und in extenso in Amerika und auch in Europa publiziert, dass die Reproduzierbarkeit der pathologischen Ergebnisse, auf die wir uns dann stützen würden, wenn wir neuere Untersuchungen nicht mehr bzw. noch nicht berücksichtigen. Dann müssen wir das gute alte „Tumorgröße, Grading, Hormonrezeptorstatus“ und von mir aus Ki-67 nehmen, wissen allerdings – das ist, weiß Gott, wohl publiziert –, dass die Reproduzierbarkeit, um es einmal positiv zu sagen, sehr unzureichend ist. Mit Blick darauf ist es natürlich tatsächlich sinnvoll, dahingehend zu sagen: Okay, wir wollen etwas, was besser reproduzierbar ist. – Und aus meiner Sicht ist auch das einer der ganz großen Vorteile von gut validierten Genexpressionstests, dass dieser Punkt dadurch erreicht werden kann.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Morawski, Sie nicken, aber Sie möchten noch etwas sagen.

**Erwin Morawski:** Eine kurze Ergänzung dazu: Ich nicke, weil ich Herrn Schmidt absolut zustimme, dass das eine wichtige Fragestellung ist.

Wieder ein kurzer Sprung zu den Real-Life-Daten, sprich: zur gerade publizierten planB-Studie. Da waren ja die ursprünglichen Einschlusskriterien das Grading, die Tumorgröße und das Alter. Alle diese drei klassischen Faktoren haben keine prädiktive Aussage, ob eine Chemotherapie einen Zusatznutzen bringt oder nicht. Deshalb hat man ja die genomische Untersuchung zusätzlich gemacht und festgestellt, dass ein Viertel der Patienten, die man nach den klassischen Faktoren in die Hochrisikogruppe gesteckt hat – nach dem Oncotype im Low Risk klassifiziert – von der Hormontherapie allein genauso profitiert wie bei der Kombination Hormontherapie plus Chemo. Das heißt also, dass die klassischen Faktoren diese Unterscheidung nicht trennscharf machen können. Und all diese Sachen zum Thema „Reproduzierbarkeit und Konkordanz“ hat Herr Schmidt schon schön ausgeführt; das brauchen wir nicht zu ergänzen. Dementsprechend ist der genomische Essay nicht eine zusätzliche Info, sondern einfach eine deutlich verbesserte Info als die klassischen Faktoren alleine.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Lange.

**Stefan Lange:** Gehe ich recht in der Annahme ... Ich vermute, dass die Annahme falsch ist. Wir reden ja nicht über einen Test, sondern über ganz viele verschiedene Tests. Es sind ein paar Namen gefallen: EndoPredict, Oncotype, MammaPrint; es gibt, glaube ich, noch mehr. Führen die denn alle zu demselben Ergebnis? Oder müssen wir dann jetzt den Frauen eigentlich alle diese Tests anbieten, weil sie dann mehr Informationen liefern, wenn sie nicht zu demselben Ergebnis führen?

**Marcus Schmidt:** Wir haben uns genau über diesen ganz essenziellen Punkt natürlich auch bei der AGO viele Gedanken gemacht und haben uns, um das möglichst objektiv zu gestalten, an die letztlich international absolut akzeptierten und etablierten Kriterien nach Simon und Hayes angelehnt, nach denen man diese Studien, auf die sich diese Tests beziehen, nach unterschiedlichen Gütestufen bewerten kann, wenn man so will, und anhand derer man dann auch die Evidenz verteilen kann. Ich würde jetzt, ohne Namen von Tests zu nennen – das kann man alles auf unserer jährlich aktualisierten AGO-Leitlinienkonferenz nachlesen –, sagen: Es ist essenziell, dass wir für eine Therapieentscheidung solche Tests nehmen, die den hohen Level of Evidence I haben – ganz neutral und egal, was es ist. Die Daten sind die Daten sind die Daten. Die müssen wir zur Entscheidungsfindung heranziehen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Lange und dann Frau Zimmer.

**Stefan Lange:** Ich hätte noch mal eine Nachfrage – dem kann ich mich durchaus anschließen –: Nehmen wir mal theoretisch an – ich weiß gar nicht, ob das hier der Fall ist –, wir hätten

jetzt einen Test, der wirklich auf hohem Niveau gezeigt hat, dass er tatsächlich sogar zu einer besseren Entscheidung führt, also prädiktiv im besten Sinne des Wortes ist – wir reden jetzt über die Frage, ob wir uns eigentlich auch Prognosestudien anschauen müssen –, wie wäre das denn dann für die ganzen anderen Tests? Das Thema war die Frage, ob richtig ist: je mehr Informationen, desto besser. – Wenn wir doch einen hätten, müssten wir dann also auch für alle anderen, ohne jetzt Namen zu nennen – da ist dann wahrscheinlich noch viel mehr auf dem Markt –, immer auch die Prognosestudien anschauen, um zu sagen: „Ach, die brauchen wir vielleicht auch noch?“, oder können wir das dann bei dem einen belassen, wo wir die höchste Evidenz haben? Das würde ich Sie gerne fragen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Es sind ja diverse Untersuchungen auch gemacht worden. Es ist tatsächlich so, dass die Konkordanz zwischen den einschlägigen Testverfahren nicht hundertprozentig ist. Sie greifen im Wesentlichen Faktoren der Proliferation und des Östrogenrezeptorstatus ab. Es ist allerdings jetzt nach Durchsicht der Evidenz aus Sicht der AGO nicht möglich, zu sagen: Ein Test, der Level I nach Simon und Hayes bewertet hat, ist besser als der andere bzw. der andere ist der schlechtere in dieser Situation. Das würden wir auch für falsch halten und deswegen ablehnen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Zimmer und Herr Morawski.

**Barbara Zimmer:** Ich gehe doch davon aus, dass die neuen Biomarkertests, über die wir jetzt sprechen, doch dann gegebenenfalls zusätzlich zur Standardpathologiediagnostik in der Klinik eingesetzt werden und diese nicht ersetzen sollen. Das sage ich nur mal zum grundsätzlichen Einsatz, um das klarzustellen, wenn man die konventionelle Diagnostik mit Mängeln oder mit Einschränkungen sieht.

Das Zweite ist: Die Konkordanz der einzelnen Testverfahren untereinander ist meines Wissens nicht so gut, dass man von dem einen auf den anderen Test schließen kann, wie auch Untersuchungen bei der planB-Studie gezeigt haben, sodass eben auch die Kliniker, soweit ich das auch auf Fachkongressen mitbekommen habe, nicht davon ausgehen, dass man einen Test nach dem anderen sukzessive hintereinanderweg durchtesten soll, sondern sich, sofern man jetzt einen nehmen mag, auf einen zu beschränken habe.

(Stefan Lange: Aber welchen denn?)

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Morawski.

**Erwin Morawski:** Direkt zu Frau Zimmer: Ja natürlich, erst die Standardpathologie, also Hormonrezeptor, HER2-Rezeptor, auch Grading. Das wird standardmäßig gemacht und je nach Krankenhaus sicher auch noch Ki-67. Da gibt es unterschiedliche Ausrichtungen, wie das Verfahren durchgeführt wird. Aber ansonsten muss man jetzt nicht ganz neu erfinden, denn – Herr Schmidt hat das gerade schon gesagt – es gibt ja Guidelines, die sich dieser Frage

genähert haben. Es gibt, klar, die AGO. Es gibt auch schon länger die ASCO-Guideline, die NCCN-Guideline, die ESMO, die St. Gallen Consensus Conference. Es gibt die spanische Guideline, die SEOM heißt, und es gibt auch die NICE-Empfehlung aus dem letzten Jahr. Also: Es gibt sehr viele Statements in diese Richtung, wo sich die Guidelinekommissionen mit dem Einsatz und der Qualität dieser genomischen Essays beschäftigt und dazu ein klares Statement abgegeben haben, das nicht immer gleich ist, aber eine deutliche Positionierung in Richtung genomischer Essays ist in allen diesen Guidelines zu finden ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Vielleicht noch ganz kurz zu dem, was Sie gesagt haben: Man muss erst die primäre Diagnose haben: Mammakarzinom – ja oder nein? Dazu braucht man schon die Histologie. Dann ist es bei uns absolut Standard nach den verschiedensten Guidelines, dass man natürlich Östrogenrezeptor, HER2 etc. zusätzlich macht. Aber dass wir Gewebe gewinnen und daran die „normale“ Pathologie und Immunhistologie durchführen, ist Standard und absolut zwingend für jeden einzelnen Fall.

Das ist übrigens auch die rechtliche Grundlage, um hinterher eine Körperverletzung gegebenenfalls durchzuführen, nämlich den Tumor zu entfernen. Das ist ja rechtlich gesehen eine Körperverletzung.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Wir haben uns natürlich im Vorfeld der Bewertung mit diesen sogenannten Level-I-Studien beschäftigt. Da sehe ich vor allem eine Schwierigkeit, nämlich dass die Population, auf die wir uns jetzt im ersten Tagesordnungspunkt geeinigt haben, in all diesen Studien nicht beschrieben ist. Und man findet auch keine Angaben in diesen Studien, wie da das Ergebnis dieses Interaktionstests ausgehen würde, wenn man diese Population tatsächlich als Teilpopulation untersuchen würde. Das ist eine Schwierigkeit, die ich sehe. Aber Sie können mich vielleicht korrigieren, wenn Sie da die Daten kennen bzw. wenn sie vorliegen.

Die zweite Frage, die ich habe, lautet: Uns fiel auch sehr schwer, im Vorfeld die Prävalenz bzw. die Prognose in dieser beschriebenen Population ohne Chemotherapie zu ermitteln, sozusagen die Ausgangsprognose. Von welcher Ausgangsprognose gehe ich in dieser eigentlichen Subpopulation aus? Da wäre jetzt meine Frage: Gibt es da Literatur, die Sie uns empfehlen können, aus der man wirklich die Prognose ableiten kann?

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Zur ersten Frage: Zum Beschreiben der Population ... Ich denke, das sind Östrogenrezeptorpositive und HER2-Negative. So, wie ich die Paper gelesen habe, findet sich das im Material- und Methodenteil. Das ist letztlich definiert bei diesen Fragen bei diesen eingängigen Tests, die jetzt diskutiert worden sind.

Die Prognose ohne Chemotherapie können wir da ja wirklich gut ablesen. Zum Beispiel sieht man am EndoPredict ganz klar: Das sind Patienten, die ausschließlich endokrin behandelt worden sind. Da können wir eine Aufteilung machen in Patienten mit einem Risiko von, sagen wir mal, nur 4 % unter rein endokriner Therapie versus einem Risiko von 25 %. Beim Risiko von 4 % – das schließt auch an diese alte Grenzstudie, Stichwort: 10 % oder weniger als 10 %, an –, denke ich, kann man kaum darüber diskutieren, dass solche Patienten kaum noch von der Chemotherapie profitieren können. Also – das würde ich schon sehen – das ist eigentlich in den einschlägigen Studien dezidiert festgelegt, auch für den Oncotype und andere Tests.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Wenn ich richtig informiert bin – aus dem Kopf heraus –: In den ABCSG 6 und 8 ist das ganz ausdrücklich beschrieben. Das Paper zu dem Test ist Filipits; ich könnte Ihnen die Daten geben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Die Diskussion kreist ein bisschen um das Thema. Wenn meine rechte Seite, meine Kollegen und Kolleginnen vom IQWiG, mit den bisherigen Antworten, was die Voraussetzungen für die Einbeziehung von Prognosestudien angeht, nämlich mit einer irgendwie gearteten, halbwegs verlässlichen Grenze und mit den bisherigen Diskussionsergebnissen zufrieden ist, können wir diesen Tagesordnungspunkt beenden. Wenn nicht, müsste ich noch etwas dezidiierter nachfragen.

Wir befinden uns im Moment beim Faktor 3, also zwischen 3 % und 10 %. Das würde ich mit Blick auf die weitere Arbeit noch für konkretisierungsbedürftig halten. Aber wir können versuchen, das zu vertiefen. Herr Sauerland.

**Stefan Sauerland:** Nehmen wir jetzt mal an, wir würden eine Prognosestudie zu einem Biomarker finden. Keine randomisierte Studie ist dazu verfügbar. Wir haben aber diese Prognosestudie, die zeigt: Wir haben bei den testnegativen Patienten das 10-Jahres-Rezidivrisiko bei, sagen wir mal, 6 % liegen. Das Konfidenzintervall reicht von 4 % bis 8 %. Was machen Sie damit, Herr Schmidt? Wie können Sie in der klinischen Praxis mit diesem Ergebnis etwas anfangen? Und vor allen Dingen: Bei wie vielen Frauen ändert sich etwas dadurch? Und vielleicht als Variante: Was wäre mit einem Biomarker B anzustellen, der ein Rezidivrisiko nach negativer Testung erbringt, bei dem die Zahlen deutlich niedriger liegen, sagen wir mal: 3 % mit Konfidenzintervall von 2 % bis 4 %?

**Moderator Jürgen Windeler:** Ganz konkret, Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Konkret: Wenn das der gleiche Test ist,

(Stefan Sauerland: Nein, die beiden!)

haben wir zum einen eine extrem gute Population getestet. Das muss man ganz klar sagen. Zum anderen ist es natürlich so, dass man die Patienten dementsprechend beraten wird. Ich denke: Die meisten Patienten würden natürlich lieber in der Gruppe mit dem 3-prozentigen Metastasenrisiko sein.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Sauerland.

**Stefan Sauerland:** Das ist mir klar, natürlich. Aber die Frage ist: Wenn Sie jetzt 100 Frauen testen, und bei 50 ist der Test negativ und deutet an, dass das Rezidivrisiko im Mittel bei 6 % oder bei 8 % liegt – hilft Ihnen das deutlich mehr, als wenn Sie ein Rezidivrisiko finden, was im Mittel bei vielleicht nur 3 % liegt? Also für uns ist diese Frage von 5 % oder 10 % Rezidivrisiko nach Testung durchaus relevant, weil das für die Bewertung von Prognosestudien bedeutsam ist. Man kann erkennen, dass allein über diese Schwelle hinweg der Anteil der Frauen, bei denen sich dann eine Therapieentscheidung gegebenenfalls ändert, also der Verzicht auf die Chemotherapie gegebenenfalls erwägenswert ist, sehr variabel ist. Meine Frage ist einfach: Wenn Sie jetzt einen Test haben, bei dem das Rezidivrisiko 6 % oder 8 % ist, ist dann nicht der Anteil der Frauen, bei denen ein Therapieumdenken stattfindet, vielleicht sehr gering?

**Marcus Schmidt:** Das ist sicherlich so. Man muss – die Realität lehrt das ja auch – davon ausgehen, dass es, wenn es eine vernünftige Low-Risk-Gruppe gibt – ob das jetzt 3 % oder 6 % oder 8 % sind, das würde ich immer noch, eingehend auf das, was ich initial gesagt hatte: diese magischen 10 %, als „low risk“ bezeichnen –, korrespondierend auch eine High-Risk-Gruppe geben wird, die ein Risiko von 25 % bis 30 % hat, sodass wir diese Dichotomisierung ja abbilden können. Ob wir uns jetzt letztlich in der Low-Risk-Gruppe auf 3 % oder auf 6 % festlegen – das Entscheidende, denke ich, für uns als Kliniker und mithin auch für die Patienten als Betroffene ist natürlich: Lässt sich ein Unterschied beim voraussichtlichen Überleben ablesen? Dieser Spread, wenn man so will, zwischen 6 % und 25 % ist sicherlich so, dass die Patienten von dieser Beratung profitieren werden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Stefan Lange.

**Stefan Lange:** Ich würde gern eine Zwischenfrage stellen, denn sie haben von „Dichotomisierung“ gesprochen. Ich habe jetzt aber den Eindruck, dass Sie eigentlich drei Gruppen aufgemacht haben, nämlich die mit niedrigem Risiko von 6 %. Die stand jetzt so im Raum. Dann gibt es die mit dem hohen Risiko von 25 %. Dann gibt es aber noch welche dazwischen, nämlich zwischen 6 % und 25 %. Das wären jetzt 3 Gruppen. Also haben wir eine Trichotomisierung.

**Marcus Schmidt:** Da habe ich mich sicherlich falsch ausgedrückt. Ein wesentlicher Punkt ist natürlich: Wir alle, die wir an diesem Tisch setzen, sind uns klar, dass Biologie natürlich ein analoges Kontinuum ist. Das ist keine Frage. Es ist nie schwarz und nie weiß in dem Sinne. Es ist immer analog, wird das Rezidivrisiko ansteigen.

Aber – das ist für uns als Kliniker und natürlich auch für die Patienten bei der Frage, ob man Chemotherapie macht, zentral –: Dieses analoge Kontinuum muss letztlich auf eine digitale Entscheidung – Chemotherapie: ja oder nein – eingedampft werden. Dann müssen wir einen Cut-off ziehen. Ob wir den bei 10 % oder bei 6 % ziehen – irgendwo müssen wir ihn ziehen. Ansonsten bringt uns das nicht so richtig etwas in der Situation. Deswegen denke ich schon: Es macht absolut Sinn, solche Prognosestudien, wenn sie gut gemacht sind, mit einzubeziehen. Aber aus meiner Sicht sollte man, um der Klinik Rechnung zu tragen, das auch dichotomisieren, dass man „ent“ oder „weder“ diese Entscheidung über die Chemotherapie mit Zahlen untermauern kann.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich bin immer noch nicht ganz sicher, ob das Kernproblem eigentlich wirklich angekommen ist und ob wir dieses Kernproblem eigentlich beantwortet bekommen haben. Ich habe das Gefühl, dass wir jetzt doch einige Kurven und Schleifen gedreht haben, dass eigentlich aber – mit Verlaub – die Kernfrage noch nicht verstanden worden ist.

Ich will noch einen Versuch machen; vielleicht machen wir das kurz. Wir reden eigentlich jetzt im Moment nicht über die Risikoeinstufung von Patientinnen – in der Praxis und auch nicht aufgrund des Tests. Wir reden im Moment darüber, dass wir – so haben es eine Reihe von Stellungnahmen gefordert – Prognosestudien einschließen sollen. Der Einschluss von Prognosestudien setzt voraus, dass die Entscheidung klar ist. Und das bedeutet, dass wir eine Grenze formuliert haben möchten, die in der Praxis natürlich nicht 1 : 1 angewendet werden muss, für die aber ziemlich klar ist – Sie haben die Zahl genannt, dass sich 6 % dagegen entscheiden –, dass ab dieser Grenze jedenfalls keiner Frau mehr eine Chemotherapie empfohlen wird. Dann werden sich einige doch dagegen entscheiden, geschenkt. Wenn also die Entscheidung gegen eine Chemotherapie klar ist, nur dann kann man sich vorstellen, dass man für die Frage, die wir hier zu beantworten haben, Prognosestudien heranzieht. Denn sonst ist die Entscheidung selbst noch in der Evaluation und in der Frage der Konsequenzen. In dieser Situation, wo die Entscheidung klar ist – wie gesagt, nicht 100, sondern ein bisschen weniger –, steht die Entscheidung selbst nicht mehr zur Diskussion. Die Frage ist also: Wo kann diese Grenze sein? Wo ist die Entscheidung? Ab welcher Grenze würden Sie als Expertinnen und Experten hier theoretisch jeder Frau sagen: Eine Chemotherapie kommt für Sie eigentlich nicht mehr in Betracht? Und dass sich dann einige Frauen anders entscheiden und dass man das in Abhängigkeit von bestimmten Situationen auch mal anders sieht – ja klar. Wir reden also nicht über eine Situation, in der die Hälfte der Frauen eine Chemotherapie bekommt und die andere Hälfte nicht, sondern wir reden über eine Situation, in der eigentlich alle Patientinnen keine bekommen sollen, und zwar – das ist mir wichtig – nicht aus der praktischen Versorgungssituation heraus, sondern auf die Frage hin, ob wir Prognosestudien heranziehen können für die Beantwortung unserer Frage. Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Ich bleibe bei meinen berühmten 10 %. Das ist für mich und ich denke auch für die Mehrzahl der Kollegen eine relevante Grenze zur Frage: Chemotherapie anbieten – ja oder nein?

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. – Herr Petry hatte sich gemeldet.

**Christoph Petry:** 10 % ist die publizierte Grenze. Das ist theoretisch untermauert und nach allem, was ich weiß, international allgemein akzeptiert.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Denkert.

**Carsten Denkert:** Ich denke, es ist wichtig zu sehen, dass wir zum einen, einen Wert haben und zum anderen ein 95 %-Konfidenzintervall. Das heißt, wenn wir von 10 % sprechen, stellt sich die Frage: Meinen wir den Wert oder meinen wir die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls. Wenn wir die Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls nehmen und gehen dann höher, wie eben dargestellt, auf 5 %, 6 %, 7 % oder 4 % gehen, wird es auch immer ein 95 %-Konfidenzintervall geben. Und die werden sich de facto überlappen in den verschiedenen Studien. Das heißt: Eine Fallzahl bei der man wirklich dann zwischen 98 % und 96 % sauber unterscheiden kann, ist sehr schwer zu konstruieren. Das ist, glaube ich, auch der Punkt, warum die klinischen Kollegen in Ihrer Entscheidung über diese Einzelfrage dann noch die persönliche Situation der Patienten heranziehen. Aber ich denke: Konsens - 90 % als Untergrenze des Konfidenzintervalls ist, glaube ich, praktikabel und machbar.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich bin jetzt nicht ganz sicher, ob sie schon bei TOP 3 waren, denn, soweit ich das einschätze, spielen bei dieser Frage, die wir hier bearbeiten, Konfidenzintervalle keine Rolle. Wir reden über eine Entscheidungsschwelle, was sozusagen die zukünftige Prognose der Patientinnen angeht. Da gibt es wahrscheinlich auch Konfidenzintervalle, die werden aber hoffentlich sehr, sehr, sehr, sehr, sehr, sehr, sehr schmal sein. Frau Zimmer.

**Barbara Zimmer:** Ich würde unterscheiden wollen zwischen dem Rezidivrisiko und dem Fernmetastasenrisiko. Das ist ganz entscheidend. Ich denke, die Sparte des zu akzeptierenden oder des akzeptablen Fernmetastasenrisikos ist deutlich geringer. Wie gesagt, in der Tailorx-Studie sind das 6 % auf 10 Jahre. Man akzeptiert ein höheres Rezidivrisiko. Das wäre vielleicht potenziell bei ca. 10 %.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Lange.

**Stefan Lange:** Ich möchte noch mal ganz kurz nachfragen, Frau Zimmer. Ich kann das verstehen. Sie meinen die Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasen,

(Barbara Zimmer: Genau!)

wobei ich nicht sicher bin, ob das immer so klar in Studien unterschieden wird. Denn in manchen Studien, wenn ich das richtig verstanden habe – das mag nicht immer der Fall sein – , wird auch schon mal unter „Rezidiv“ eben beides verstanden: sowohl das lokale als auch das Fernrezidiv. Das wäre natürlich auch ein wichtiger Punkt, glaube ich.

**Barbara Zimmer:** Dem stimme ich zu. Aber ich finde insbesondere das Fernmetastasenrisiko die entscheidende Größe, weil das prognostisch relevant ist, wenn die Fernmetastase eintritt.

**Moderator Jürgen Windeler:** Okay. – Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Wofür ist das wichtig?

**Stefan Lange:** Für uns ist das sehr wichtig. Wir müssen wirklich wissen, worüber wir sprechen. Sie sprechen jetzt über Fernmetastasenrisiko, andere vielleicht über das Rezidivrisiko von beidem zusammen. Oder sprechen wir nur über Fernmetastasen? Wenn es dann ein allgemeines Nicken gibt, ist die Sache klar.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Dietel, dann Herr Schmidt.

**Manfred Dietel:** Wenn der Begriff „Metastase“ fällt, ist nicht das Lokalrezidiv gemeint, auch wenn der Begriff „Fernmetastase“ nicht ausdrücklich hingeschrieben wird. Alles das, was bei uns Metastase ist, ist ein vom Primärtumor deutlich entferntes – in der Regel bei den Achsellymphknoten bei den meisten Patientinnen – Wiederauftreten des Tumors. Das ist die Metastase. Das Lokalrezidiv ist eigentlich in den ganzen Studien, die ich kenne, nicht gemeint.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Ich darf Frau Zimmer beipflichten: Das metastasenfreie Überleben ist ganz klar das relevantere. Salopp gesagt: Es ist noch nie eine Patientin am Mammakarzinom verstorben, die keine Fernmetastasen bekommen hat.

**Moderator Jürgen Windeler:** Nun aber die wichtige Rückfrage: Die 10 % bezogen sich aber auf das Metastasenrisiko?

**Marcus Schmidt:** Ja.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut. – Dann habe ich jetzt den Eindruck, dass wir jetzt aber mit einer Reihe von Zahlenangaben weiter zurecht kommen müssen. Frau Janatzek kommt erst dran, dann du.

**Sandra Janatzek:** Ich habe eine ergänzende Frage: Wie geht es denn weiter, wenn man diese Schwelle festgelegt hat? Nach meinem Verständnis würde man dann schauen: Ist der Biomarker dazu geeignet, Frauen mit einem Metastasenrisiko von unter 10 % zu identifizieren? Oder man würde schauen: Liegt das Metastasenrisiko derer, die durch den Biomarker als Niedrigrisikogruppe klassifiziert werden, unter 10 %? Dann ist für diese Gruppe schon mal alles gut. Das halte ich für nachvollziehbar.

Was ist mit der restlichen Population? Das halte ich für sehr viel komplexer. Denn das heißt ja nicht automatisch, dass die, die nicht Niedrigrisiko sind, dann alle richtig behandelt werden, wenn man ihnen eine Chemotherapie anrät. Ich bitte, bei den weiteren Überlegungen auch zu bedenken, dass es ja auch noch in den einen oder anderen Zentren ein Vorgehen ohne Biomarker gibt oder jedenfalls bis vor kurzem gab und dass man nicht all diesen Frauen zwingend eine Chemotherapie empfehlen würde.

**Moderator Jürgen Windeler:** So, Stefan Lange und dann Herr Morawski.

**Stefan Lange:** Ich würde gerne eine Frage etwas zurückstellen, damit erst diese Fragen beantwortet werden kann, da sie einen anderen Fokus hat.

**Moderator Jürgen Windeler:** Dann hatte sich Herr Morawski gemeldet.

**Erwin Morawski:** Korrekt. – Direkt auf den Punkt von Frau Janatzek: Ja, die Fragestellung ist, glaube ich, durchaus nicht genau die gleiche, nämlich zum Zeitpunkt der Therapie wird erst einmal die Entscheidung getroffen: Bekommt die Patientin zusätzlich eine Chemotherapie – ja oder nein? Ich glaube, es ist unstrittig, dass die Hormontherapie die Standardtherapie ist. Jede Frau bekommt grundsätzlich eine Hormontherapie, denn das ist die Grundlage. Dann wird nur entschieden: Bekommt man eine Chemotherapie on top? Die Aussage, die zuerst getroffen werden muss, ist: Braucht die Patientin eine zusätzliche Chemotherapie? – Absolut korrekt. Und dann kann man natürlich auf das Langzeitüberleben – 10 Jahre, 15 Jahre – schauen und sagen: Wie lange muss die Hormontherapie weiter gegeben werden? Aber in der ersten Betrachtung ist das jetzt noch nicht die ausschlaggebende Betrachtung, sondern das ist eine Zusatzinformation, die in der Therapieabfolge erst nach 5 Jahren zum Einsatz kommt. Am Anfang ist die Entscheidung: Chemo – ja oder nein? Und da kommt natürlich die Prädiktion: Brauche ich eine Therapie dazu – ja oder nein?

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich habe den Eindruck, dass das die eine Frage nicht richtig beantwortet.

**Sandra Janatzek:** Ich habe Ihre Antwort nicht verstanden, tut mir leid.

(Heiterkeit)

Mein Punkt war: Wie stellen Sie sich vom IQWiG das weitere Vorgehen vor, wenn eine solche Schwelle jetzt fixiert werden wird und sich der allgemeine Konsens in Deutschland findet? Wie geht es weiter mit der Evaluation auf der Basis von Prognosestudien? Denn unsere Vorstellung vom MDS ist die, dass es ein sehr gut nachvollziehbares Vorgehen ist, zu sagen: Wenn die Gruppe der Frauen, die in dem neuen Biomarker als Niedrigrisiko klassifiziert werden, nachweislich ein Metastasenrisiko haben, das unter unserer Schwelle von, sagen wir, 10 %, liegt, ist für diese Gruppe schon mal alles gut. Dann würde man da nicht ein Vergleich von einem Vorgehen mit versus ohne Chemotherapie noch sehen müssen. Was ist aber mit den restlichen Frauen, die von diesem Biomarker nicht als Niedrigrisiko klassifiziert werden?

**Marcus Schmidt:** Das ist eigentlich eine ...

**Moderator Jürgen Windeler:** Entschuldigung, wir haben eigentlich eine Rednerliste. Da sind Sie im Moment noch nicht ganz oben. Sorry, wenn ich Sie jetzt so unterbreche. Frau Rutjes war nämlich erst dran.

**Anne Rutjes:** Wie ich das verstehe mit den Prognosestudien, so beantwortet das die Frage, ob wir eine Gruppe identifizieren können, bei der wir uns alle einig wären, dass wir keine Chemotherapie bräuchten. Aber wenn es dann um die Entscheidung geht, wer die Chemotherapie braucht, also um den prädiktiven Wert, sollten wir meiner Meinung nach nicht die Prognosestudien nehmen, sondern auf die randomisierten Studien zurückgreifen. Das muss dann dort geklärt werden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Stefan Sauerland und dann Herr Schmidt.

**Stefan Sauerland:** Ich fand die Frage auch sehr spannend. Es ist natürlich theoretisch vorstellbar, dass bei den Frauen, die in der Hochrisikogruppe nach Testung landen, einige Frauen enthalten sind, die fälschlicherweise in diese Kategorie einsortiert werden, die dann eine Chemotherapie bekommen, die dann eben nur Nachteile bedeutet und die gar nicht erforderlich wäre. Die Betrachtungsweise ist aber erst einmal: Wenn es eine Population gibt, die einen Nutzen hätte, also wenn wir einen hohen Anteil von Frauen in einer Prognosestudie fänden, bei denen das Risiko sehr niedrig ist, könnte ich mir schon vorstellen, dass es erst einmal ausreichend ist, sich für diese Subpopulation zu einer separaten Aussage hinreißen zu lassen.

Diese zweite Interpretation – was macht man mit dem Test bei den Hochrisikofrauen – ist aus meiner Sicht erst einmal eine separate Frage. Das ist so ähnlich wie eine Therapiemethode, die man bei einem Teil der Patienten sinnvoll einsetzen kann und bei einem anderen Teil der Patienten eben nicht sinnvoll einsetzen kann. Dann ist natürlich klar, dass man irgendwie diese Methode am Ende nur in der einen Subgruppe entsprechend anwenden sollte, oder – umgedreht auf die diagnostische Seite – dass man diesen diagnostischen Test nur als therapieleitend in der Gruppe derjenigen verwenden sollte, die in der Niedrigrisikokohorte landen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt, dann Frau Janatzek.

**Marcus Schmidt:** Allerdings ist es auch hier so: Der absolute Effekt einer Chemotherapie hängt vom absoluten Risiko ab. Da ist es auf der einen Seite so: Bei den Patienten mit der niedrigen Gruppe – ich denke, dass die meisten an diesem Tisch durchaus d'accord sind – kann man auf eine Chemotherapie verzichten. Im Umkehrschluss heißt das – das ist verschiedentlich schon angesprochen worden –: Die wesentliche Frage stellt sich, was mit dem Patienten mit dem hohen Risiko gemacht wird. Da – das muss ich ganz ehrlich sagen – wäre ich pragmatisch: Wissend, dass wir natürlich bei einer Dichotomisierung immer ein gewisses

Maß an Information zugunsten der Realisierbarkeit verlieren, würde ich aber diesen Patienten eine Chemotherapie empfehlen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Janatzek.

**Sandra Janatzek:** Darf ich mal versuchen zusammenzufassen, auch wenn das eigentlich deine Aufgabe ist, Jürgen?

**Moderator Jürgen Windeler:** Ja, bitte.

**Sandra Janatzek:** Die beiden Antworten vom IQWiG habe ich so verstanden, dass sie sich ergänzen. Stefan Sauerland, dich habe ich so verstanden: Wenn man schon mal herausfinden würde, dass die Gruppe der Frauen, die von einem Biomarker als Niedrigrisikogruppe klassifiziert wird und von der wir aus aussagekräftigen Studien wissen, dass das Metastasenrisiko dieser Population unter unserer konsentierten Schwelle liegt, kann man zumindest feststellen: Dieser Biomarker ist geeignet, um in der Routine in der Weise eingesetzt zu werden: Wenn er ein niedriges Risiko liefert, ist es eine richtige Entscheidung, von der Chemotherapie abzuraten. Wenn er aber ein anderes Risiko liefert, können wir keine Aussagen machen.

Dann wäre aber die Botschaft – bevor wir zu Ihrem Punkt kommen, Frau Rutjes – für den Routineeinsatz: Dieser Biomarker kann nur therapieleitend sein – so haben Sie es ja auch formuliert –, wenn er ein niedriges Risiko feststellt. In allen anderen Fällen: Macht etwas anderes und lasst euch nicht leiten vom Intermediär- oder Hochrisiko, das euch mitgeteilt wird. – Das halte ich für schwierig, aber das ist ein denkbares Vorgehen.

Frau Rutjes, eigentlich hatte ich mir das Vorgehen so vorgestellt, wie Sie es beschrieben haben, nämlich, dass man sich für alles, was oberhalb dieser Niedrigrisikogruppe liegt und was dann vom Biomarker entweder in dieser einen Gruppe oder in 2 Gruppen – intermediäres und hohes Risiko – klassifiziert wird, andere Formen von Evidenz wünschen würde und vielleicht fordern muss, nämlich randomisierte Studien in – was auch immer – Wechselwirkungs- oder Interaktionsdesign, wie Sie das nennen, oder Strategiedesign. Habe ich das richtig verstanden, Frau Rutjes?

(Anne Rutjes: Ja, das sehe ich so!)

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich glaube, das haben Sie vorhin in der Antwort von Frau Rutjes richtig verstanden, ja. Jetzt kommt Herr Petry dran, dann Stefan Lange.

**Christoph Petry:** Frau Janatzek, ich denke: Die Zusammenfassung war absolut perfekt. Wir haben letztlich 60 % des Problems gelöst, nämlich für die Patienten, die keine Chemotherapie bekommen. Jetzt haben wir etwa 40 % auf der anderen Seite mit hohem Risiko. Jetzt sagen Sie: Ich weiß nicht, was ich tun soll. Die einen bekommen keine Chemotherapie, dann werden die anderen wohl – ganz pragmatisch – eine bekommen. Denn keine Chemotherapie – das

wäre ja falsch. Wenn „keine Chemotherapie“ falsch wäre, muss „Chemotherapie“ dann ja wohl richtig sein. Es gibt nichts in der Mitte.

Jetzt haben Sie natürlich mit einer Sache recht – das haben Sie nicht ausgesprochen, aber das ist letztlich eine eingebaute Schwäche der Genexpressionstests –: Sie können nicht sagen, welche Chemotherapie – Wir reden hier über: Chemotherapie hilft, oder Chemotherapie hilft nicht. – Es gibt nicht nur eine einzige Chemotherapie, sondern, Herr Schmidt, ich weiß nicht, wie viele Chemotherapien es bei Brustkrebs gibt: 20? 50? Es gibt verschiedene Wirkstoffe, es gibt verschiedene Kombinationen, es gibt verschiedene Reihenfolgen. Sie können sie dosisdicht verabreichen. Sie können das Taxan verabreichen. Sie können das „nackig“ verabreichen oder als Verbindung. Sie können das konjugiert an irgendwelche Träger verabreichen. Es gibt eine unübersehbare Vielfalt an Chemotherapien. Die Tests können tatsächlich nicht sagen, welche. Das heißt, mit diesem Problem, welche Chemotherapie hilft, werden Sie alleingelassen. Das beantworten die Tests nicht, aber sie geben dem klinischen Mediziner schon einen Hinweis: Eine Hormontherapie reicht nicht. – Also muss es eine Chemotherapie sein. Aber welche – das tut uns allen leid –, kann man noch nicht sagen; das ist noch für die Forschung.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Lange.

**Stefan Lange:** Es tut mir leid: Ich muss jetzt doch ein bisschen auf die Euphoriebremse drücken. Auch wenn Sandra das jetzt sehr schön und sehr geschickt zusammengefasst hat, bin ich da noch nicht so sicher. Ich habe hierzu noch gar keine abschließende Meinung. Ich glaube, da kann ich auch für meine Kolleginnen und Kollegen sprechen.

Erstens sehe ich keine konsentrierte Schwelle. Die habe ich beim besten Willen nicht erkennen können. Um das noch einmal klarzumachen: Wir stellen diese Frage. Es wäre ja sehr einfach, gesetzt den Fall, diese Tests würden etwas ganz Wunderbares anzeigen, nämlich: Ab einer bestimmten Grenze dieses Tests profitiert überhaupt keine Frau. Das nennen wir eine qualitative Wechselwirkung. Wenn ein solcher Test existierte, wäre die Situation sehr einfach. Dann hätte er einen großen Nutzen.

Jetzt versuchen wir, uns ein Stück weit dem zu nähern, indem wir eine künstliche qualitative Wechselwirkung erzeugen, wo wir sagen: Naja, wenn das Risiko so gering ist, dass sich wirklich nahezu kein Mensch auf dieser Welt – in diesem Fall: keine Frau mit Mammakarzinom – für eine Chemotherapie entscheiden würde, kommen wir dem sehr nahe. Das war eigentlich unsere Frage. Die ist mit den 10 % natürlich nicht beantwortet.

Für mich geht es jetzt aber noch weiter. Daher würde ich, wenn wir noch bei Prognosestudien bleiben dürfen, ganz gern meine Frage anschließen. Vorhin hatte Herr Schmidt so etwas Schönes gesagt: Prognosestudie, wenn sie denn gut gemacht ist. Das ist natürlich jetzt ein spannender Punkt, denn was heißt denn für Sie „gut gemacht“? Wir haben vorhin über Schätzungen und über Konfidenzintervalle gesprochen. Ich stelle mir zum Beispiel vor, dass

eine Studie dann gut ist, wenn die Schätzung sehr präzise ist, also eben nicht vielleicht bei 100 Frauen mit einem niedrigen Risiko, vielleicht auch nicht bei 150. Denn dann habe ich das Konfidenzintervall, das von 5 bis 35 geht, sondern dann muss es sich wahrscheinlich um mehrere Tausend Frauen handeln. Dann muss man sich fragen: Wie gut sind die definiert? Das war die Frage von Fülöp Scheibler. Haben wir denn die ganzen Informationen, wo heute sehr präzise festgelegt worden ist: hormonrezeptor-positiv, HER2-neu-negativ? Möglichst auch mit den Testverfahren, die wir heute anwenden, und nicht mit denen, die wir vor 10, 15 oder 20 Jahren angewendet haben, um diese Frage zu klären. Mit den modernen antihormonellen Therapie natürlich. Was für eine Population? Lymphknoten: 1, 2, 3? Das würde ich ganz gern von Ihnen beantwortet wissen, Herr Schmidt, was Sie unter einer guten Prognosestudie verstehen, auf die Sie sich bei ihrer Therapieempfehlung für die Frau voll verlassen.

**Marcus Schmidt:** Die zentrale Gretchenfrage. Letztlich würden wir von der AGO solche Studien als gut gemacht bezeichnen, die den höchsten Level of Evidence erhalten. Ich meine: Das ist ja alles wunderbar und streng kontrolliert. Das Paper von Simon und Hayes ist seit 2009 publiziert. Das steht explizit drin: ausreichende Anzahl der Patienten, vor allen Dingen repräsentative Patientenzahl, der Test muss vorher analytisch und präanalytisch validiert sein. Der Studienplan und die Fragestellung, müssen dann prospektiv festgelegt worden sein. Das Ganze muss dann obligat in einer ähnlichen Studie bestätigt und validiert werden. Das ist für mich eine Evidenz, bei der ich sage: Okay, darauf kann ich mich guten Gewissens zurückziehen, mit diesen Resultaten meine Patienten zu beraten. Das muss letztlich gefordert sein.

Das andere, das auch immer wieder diskutiert wird, ist: Klar, die Population muss natürlich auch drinstehen. Das ist keine Frage. Da ist im Wesentlichen Konsens, vor allen Dingen rezeptorpositive und HER2-negative Patienten. Das ist abgebildet in diesen REMARK-Kriterien. Ich denke schon, dass wir das Ganze heutzutage wirklich mit doch etlichen Evidenzpfählen einzäunen können.

**Moderator Jürgen Windeler:** Jetzt habe ich Frau Schumacher-Wulf, Herrn Petry und Frau Rutjes.

**Eva Schumacher-Wulf:** Ich habe eine Frage an Frau Janatzek. Die Idee der Genexpressions-tests ist ja, zu sagen: Wir nehmen die 10 %. Die Frauen, die ein niedrigeres Risiko haben: keine Chemotherapie. Sie sagten eben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, in der anderen Klasse müsste man eigentlich noch mal eine randomisierte Studie machen. Wie würden Sie sich so eine Studie vorstellen? Würden Sie sagen: Alle Frauen, die ein höheres definiertes Risiko haben, werden randomisiert, das heißt, zufällig einer Chemotherapie- oder Nicht-Chemotherapie-Gruppe zugeordnet? Ist das so richtig, oder wie würden Sie sich so eine randomisierte Studie in dieser Gruppe vorstellen?

**Moderator Jürgen Windeler:** Direkt eine Antwort?

**Sandra Janatzek:** Gern. – Ja, das Ganze würde ich mir so vorstellen. Ich glaube aber, dass man über andere Formen von Studien ernsthaft nachdenken muss. Das hat das IQWiG sicherlich schon getan. Ich stelle das einfach mal so in den Raum. Ich kann mir sehr gut vorstellen, dass man mit diesen prospektiv-retrospektiven Designs auch solche Fragen beantworten kann. Das heißt, dass man heute gar nicht mehr Frauen mit diesem speziellen Risikokorridor randomisieren müsste auf ein Vorgehen mit oder ohne adjuvante Chemotherapie, sondern dass man Daten aus den bereits vorliegenden randomisierten Chemotherapiestudien nehmen könnte, sofern ausreichend archivierte Gewebe in Tumorbanken vorliegt, um an diesem eben retrospektiv den Biomarker und vielleicht einen Referenzbiomarker oder eine Simulation des bisherigen, des heutigen Therapieentscheidungsalgorithmus anwenden zu können, um dann genau so eine Aussage treffen zu können, ob der Biomarker geeignet ist, die Frauen zu identifizieren, die von der Chemotherapie profitieren, und um die zu identifizieren, die nicht von der Chemotherapie profitieren, sofern der Biomarker so eine weitere Aufteilung in dieser Risikogruppe vornehmen will.

Machen wir uns jetzt mal nichts vor: Die laufenden Studien sind schon alle so ausgerichtet, dass sie die Gruppe mit dem Risikoprofil oberhalb von: „Es ist klar, dass man hier keine adjuvante Chemotherapie empfehlen wird“, nochmal aufsplitten, um herauszufinden, wo man hier noch sinnvolle Schwellen einzieht, um noch einmal weitere Frauen zu identifizieren, denen man von der Chemotherapie möglicherweise abraten könnte. Also diese Denke, Herr Petry, dass alles oberhalb von Metastasenrisiko feste Schwelle zum Beispiel 10 % klar eine Therapieempfehlung zu erhalten hat, ist ja nicht wirklich in den laufenden Studien abgebildet.

**Moderator Jürgen Windeler:** So, Herr Petry.

**Christoph Petry:** Weswegen ich mich eigentlich zu Wort gemeldet habe: kurz eine Erwiderung zu Herrn Lange. Sie haben eben gesagt: Die Sache mit dem Cut-off sei Ihnen nicht klar und sei hier nicht klar kommuniziert worden. Was ich verstanden habe, ist, dass hier unisono gesagt wurde bis jetzt, dass der Cut-off bei 10 % liegen sollte, unterhalb: keine, oberhalb: eine, und das natürlich abhängig von der persönlichen Situation der Patientin jede sich anders entscheiden mag. Da haben wir die 6 %, die ich eben genannt habe, die also der Entscheidung nicht gefolgt sind. Aber das ist der Cut-off, den ich hier in der Diskussion von allen gehört habe.

**Moderator Jürgen Windeler:** Also, wir hatten eine Meldung. Das Wort hieß „konsentiert“. Und Konsens war es insofern nicht, als Frau Zimmer sich für 6 % ausgesprochen hat. Ich glaube, Herr Sauerland hat 3 % ins Spiel gebracht. Mit Blick auf die 10 % Prozent ist jedenfalls – das war meine Rückfrage vorhin – geklärt worden, dass sie sich ausdrücklich auf das metastasenfreie Überleben konzentrieren. Das war sozusagen die Sammlung von Grenzen, die wir hatten. Eine konsentierete Grenze – der Begriff ist, glaube ich, eindeutig – gab es hier bisher nicht.

Jetzt hatten Sie, Herr Petry, aber noch einmal die Gelegenheit, auf die Frage von Frau Janatzek zu antworten.

**Christoph Petry:** Das war ja weniger eine Frage als ein Statement. Ja, in der sogenannten Hochrisikogruppe – 40 % der Patientinnen oder so etwas – kann man natürlich weitere Untersuchungen vornehmen, weil natürlich in dieser Hochrisikogruppe bei Weitem nicht alle Patienten in die Metastasierung kommen. Ob man das auf der Basis der jetzigen Tests randomisiert – also: Chemotherapie, ja oder nein –, würde ich jetzt nicht sehen. Denn die Tumore sind ja Hochrisiko nach diesen Tests bei einem Metastasenrisiko höher als 10 %. Aber dass im Prinzip weitere Forschung mit anderen Tests oder mit anderen Therapien in dieser Gruppe möglich ist, würde ich unterschreiben.

**Moderator Jürgen Windeler:** So, jetzt Frau Rutjes. Herrn Sotlar habe ich auf meiner Liste und Herrn Dietel.

**Anne Rutjes:** Erst einmal zum Konsens zum Cut-off: Ich habe auch eine andere Zahl gehört von Frau Schumacher-Wulf. Ich glaube noch nicht, dass wir wirklich einen Konsens haben.

Zweitens noch einmal zu der Zusammenfassung: Es ist natürlich so: Was ich gesagt habe – zur Verdeutlichung jetzt –: Wenn wir denn die Prognosestudien in Betracht ziehen würden – es ist nicht so, dass ich jetzt sage, dass ich dafür bin, die Prognosestudien per se anzuschauen, denn ich zerbreche mir gerade noch den Kopf darüber, ob das jetzt Sinn macht – und es gute und valide prognostische Studien sind – was kann man dann dazu sagen? Nur zu den testnegativen oder auch zu den testpositiven? Dazu hatte ich mich geäußert.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Sotlar.

**Karl Sotlar:** Also noch einmal: Ich habe das Gefühl: Wir versuchen hier, einen Konsens unter uns, die wir hier sitzen, zu finden, was jetzt dieser Grenzwert ist. Ich denke: Die Vertreter der verschiedenen Firmen, die die Gentests herstellen, richten sich nach internationalen Standards. Da sind eben diese 10 % international akzeptiert. Daher weiß ich jetzt nicht, ob es klug ist, dies infrage zu stellen.

Zum Zweiten noch einmal: Ja, das Kriterium ist „10 years distant recurrence-free survival“. Bei diesen Studien geht es nur um die Fernmetastasierung. Auch das ist eigentlich klar in allen diesen Studien und diesen Publikationen. Darum geht es. Das ist eigentlich auch so definiert. Das ist auch ein Punkt, den wir hier nicht mehr infrage stellen sollten.

Die Tests, über die wir sprechen, sind ja dazu gedacht, ein Niedrigrisikokollektiv zu identifizieren, bei dem auf die Therapie verzichtet werden kann. Das heißt: Es sind nicht die perfekten Tests, die für alle Mammakarzinom-Patientinnen auch prädiktiv voraussagen, was jetzt zu tun ist, sondern es geht primär um die Identifikation der Niedrigrisikogruppe. Genau diese perfekten Tests für die Prädiktion und die Höherrisikogruppen irgendwann einmal zu erfinden, ist Gegenstand der Forschung.

Das waren ein paar Anmerkungen zu den Schleifen, die wir hier drehen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass wir keinen Konsens zum Schwellenwert infrage stellen, sondern dass wir versuchen, einen Konsens zu schaffen, auf dessen Basis wir über den Einschluss von Prognosestudien reden müssen. Das ist der entscheidende Punkt, und das ist, glaube ich, auch der grundsätzliche Unterschied zu den 10 %, die vielleicht für ganz andere Zielsetzungen festgelegt worden sind.

Jetzt habe ich Herrn Dietel, Frau Janatzek noch mal, Frau Schumacher-Wulf und Herrn Schmidt sowie Herrn Morawski.

**Manfred Dietel:** Ich möchte auf das zurückkommen was Frau Janatzek eben gesagt hat. Ich unterstütze das sehr, wenn Sie das prospektiv-retrospektive Design ansprechen. Das ist, glaube ich, die einzige Art und Weise, wie wir ohne Belastung von Patientinnen in Zukunft eine ganze Reihe von Untersuchungen durchführen können und auch durchführen werden. Das ist ja jetzt auch geschehen. Genau auf dieser Basis sind ja die Assays im Wesentlichen entwickelt worden. Das würde ich gern auch noch zum Prognosestudiendesign sagen.

Wenn wir jetzt die Hochrisikopatientinnen – das hatten Sie ja gesagt – erfassen wollen und dann die verschiedenen Therapien gegeneinander abwägen, so braucht man große Zahlen. Man braucht vor allen Dingen auch einheitliche Therapien danach. Das ist im Augenblick ein Problem. Chemotherapie wird unterschiedlich ... Manche wurden auch bestrahlt. Bei manchen wird gar nichts gemacht. Das ist dann wirklich auch eine Frage der Menge. Wir haben bei uns im Institut mittlerweile 17.000 bis 20.000 Fälle gesammelt, zum großen Teil auch mit klinischem Follow-up. Da werden wir für diese Frage sicherlich zukünftig dieses oder jenes machen können. Das ist schwieriger, als man denkt. Aber das ist der Ansatz für die Zukunft. Das, was bis jetzt gelaufen ist, ist klar auf dem prospektiv-retrospektiven Design aufgebaute Entscheidungshilfen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Janatzek.

**Sandra Janatzek:** Vielen Dank, Herr Dietel, für die Erläuterung. Ich gehe davon aus, dass sich das IQWiG intensiv mit der Frage der Eignung von prospektiv-retrospektiven Designs auseinandersetzen wird. Dem kann ich auch gar nicht vorgreifen. Aber nach den Anmerkungen von Frau Rutjes und Herrn Lange möchte ich erstens noch sagen: Ich wollte hier nicht die Feststellung treffen, dass wir eine konsentierete Schwelle identifiziert hätten.

Zweitens. Ich wollte keine Euphorie schaffen, sondern vielmehr klarstellen bzw. beim IQWiG erfragen, ob ich etwas nicht verstanden habe. Ich wollte eigentlich klarstellen, dass sie mit der Frage: „Reichen Prognosestudien?“ nicht fertig sind, wenn wir diese eine Schwelle hätten. Ich wollte darauf aufmerksam machen, dass dann ein Spektrum des durch einen Biomarker identifizierten Rezidivrisikos an einem Ende abgedeckt ist und wir dafür vielleicht auch Nutzaussagen aus Prognosestudien ableiten könnten, aber nicht für den Rest des Spektrums. Ich wollte also gar keine Euphorie schaffen, sondern mich vergewissern, ob ich

alles richtig verstanden habe, nämlich dass damit nicht gesagt ist: Prognosestudien reichen für alles.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich hatte auch den Eindruck, dass diese Botschaft breit angekommen und verstanden worden ist. Frau Schumacher-Wulf.

**Eva Schumacher-Wulf:** Ich wollte noch einen Punkt richtigstellen. Frau Rutjes, Sie hatten gesagt, Sie hätten von mir eine andere Zahl bezüglich der Schwelle gehört. Das ist so nicht ganz richtig. Ich habe gesagt: Die Wissenschaft soll sich auf einen Schwellenwert einigen, der allerdings nicht in Stein gemeißelt sein, sondern mit der Patientin im Einzelfall diskutiert werden sollte. Das war mein Punkt. Ich habe mich zu keiner Zahl geäußert. Ich habe gesagt: Wenn es 10 % sind, sind es 10 %. Dann muss mit der Frau diskutiert werden, ob die 10 % für sie in Ordnung sind oder ob sie eine andere Vorstellung hat.

Der zweite Punkt war, noch einmal Frau Janatzek: Forschung immer. Natürlich, ja. Der Punkt, der mir wichtig war, war zu sagen, dass wir nicht Frauen aus einer Hochrisikogruppe randomisieren können in einer prospektiven Studie. Das ist aus meiner Sicht ethisch nicht vertretbar.

**Erwin Morawski:** Ich wollte auch ganz kurz zum Kommentar von Frau Janatzek etwas sagen: zum einen bezüglich des von Ihnen angesprochenen Interaktionsdesigns. In dieser Richtung gibt es Studien, die schon aufgesetzt wurden. Sowohl von der SWOG als auch von der NSABP liegen Daten vor, die auch die Chemotherapiepatienten in diesem Fall mit abdecken. Man sieht die Unterschiedlichkeit im Design.

Zum anderen Punkt: Ja, es ist natürlich schwierig, Hochrisikopatienten in eine Randomisierung zu bringen. Nichtsdestotrotz – ich muss jetzt leider noch einmal auf die planB-Daten verweisen. Da ist das gerade passiert. Und da sieht man, dass das für die planB-Daten-Patienten, die nach klassischen Kriterien dem Hochrisiko entsprechen, tatsächlich einen deutlichen Mehrwert bringt. Also: möglich – ja, gemacht – ja, auch in Form einer prospektiven Studie, um Daten schon für diese Fragestellung zu generieren.

**Moderator Jürgen Windeler:** Stefan Lange.

**Stefan Lange:** Ich würde das gerne aktuell aufgreifen, genau. Frau Schumacher-Wulf, ich habe das aufgrund der Äußerungen von Herrn Petry – das wurde durch die letzte bestätigt – so verstanden, dass durchaus auch bei sogenannten – ich sage jetzt mal „so genanntem“, weil wir jetzt im Grunde genommen über verschiedene Einteilungen sprechen, was „niedrig“, „hoch“, „intermediär“ usw. angeht – Hochrisikopatienten auf Basis eines bestimmten genomischen Tests trotzdem noch Fragen offen bleiben. Immer dann, wenn wir eine Frage haben, können wir auch randomisieren. Das ist immer ganz wichtig. Selbst bei Hochrisikopatientinnen mit Mammakarzinom scheint es so zu sein, dass noch die eine oder andere Frage offen ist, wo man dann theoretisch eine randomisierte Studie machen kann. Wenn keine Fragen offen sind, darf man natürlich nicht randomisieren. Da haben Sie völlig recht. Das verbietet dann

tatsächlich die Ethik. Ich sage das deshalb, weil das ethische Argument sehr häufig und, wie ich fürchte, zu viel bemüht wird.

Ich würde aber gerne ein Missverständnis aufklären, denn das ist wichtig für die weitere Diskussion. Hier ist mehrfach das Stichwort prospektiv-retrospektives Design gefallen. Das ist ein sehr schönes Wort, entstammt aber typischerweise Settings und Situationen aus randomisierten Studien. Das ist ganz wichtig. Und weil Sie, Herr Dietel, gesagt haben, die Assays, über die wir sprachen, seien in einem solchen Design validiert: Ich kenne exakt einen Assay – ich nenne den Namen jetzt nicht –, durch den mir ein solches Design geläufig ist. Möglicherweise verstehen Sie etwas anderes darunter, weil Sie gesagt haben, sie hätten eine schöne Bank mit 17.000 bis 20.000 Proben. Da vermute ich mal, dass da nicht die Zuordnung zu randomisierten Studien gemeint ist. Sonst würde ich Sie beglückwünschen.

(Manfred Dietel: Ich mich auch! – Heiterkeit)

Dann hätten Sie wirklich ein schönes Portfolio, was das angeht. Bisher gibt es das aber so nicht. Wir haben nur ganz wenige Daten mit sehr begrenztem Informationsgehalt, um es vorsichtig auszudrücken. Gerade die Kriterien, die wir heute angesprochen haben, sind dort praktisch nicht zu entnehmen, die für einen dieser Tests ... Für alle anderen, über die wir sprechen, gibt es solche Daten bislang nicht. Ansonsten aber, wenn wir uns da einig sind – prospektiv-retrospektiv im Sinne von: Die Daten stammen aus randomisierten Studien –, kann ich mich da schon sozusagen für uns outen, weil das offensichtlich ein Missverständnis war, das in vielen Stellungnahmen angesprochen worden ist, dass wir selbstverständlich solche Studien prüfen wollen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Mir tun sich jetzt mehrere Fragen auf. In Anknüpfung an Frau Janatzek: Stellen wir uns einmal vor, wir hätten im Moment eine Versorgung der Patientinnen ohne Biomarker. Und danach gibt es eine Versorgung, in der ein oder mehrere Biomarker eingesetzt werden, deren Vorhersagekraft beim negativen Ergebnis klar ist und womöglich mit einem Nutzen verbunden ist, deren Schaden möglicherweise beim positiven Ergebnis nicht ganz klar ist. Ich habe jetzt die Kliniker, Herrn Schmidt und Herrn Petry, so verstanden, dass sie bei einem positiven Ergebnis des Markers tendenziell dazu raten würden, die Chemotherapie durchzuführen. Das heißt: negativer Marker – keine Chemotherapie, positiver Marker – Anraten einer Chemotherapie. Die individuelle Entscheidung würde ich jetzt mal außen vor lassen. Das bedeutet aber: Bei einem gewissen Teil der Patientinnen mit positivem Marker, den wir nicht genau kennen, kann sich die Entscheidung im Vergleich zur aktuellen Versorgungssituation durchaus ändern, also: häufiger Chemotherapie, als sie derzeit tatsächlich verabreicht worden wäre. Das könnte durchaus mit negativen Konsequenzen für diese Frauen verbunden sein. Das kann man – das sehe ich genauso wie Frau Rutjes – nur in randomisiert-kontrollierten Studien tatsächlich prüfen.

Wenn es jetzt aber die Prognosestudien mit den negativen Ergebnissen gibt, die eine gute Prognose vorhersagen, allerdings keine RCTs zu den positiven Ergebnissen – was mache ich dann mit diesem Ergebnis? Ich habe bisher noch nie den Nutzen eines Markers bewertet, wo ich sage: Der Marke hat einen Nutzen, aber nur in dem Fall, in dem er positiv ausgeht. Bei negativem Ausgang gebe ich keine Garantie ab. – Da hätten wir als Institut ein Problem, letztlich eine finale Bewertung dieses Markers zu treffen. Wenn wir beides hätten – den prognostischen Wert bei negativem und das Ergebnis aus randomisiert-kontrollierten Studien bei positivem Ausgang des Markers –, wäre das der Idealfall. Das ist, glaube ich, dieses Hybriddesign, das mehrfach in den Stellungnahmen zitiert wurde. Damit wären wir durchaus zufrieden. Aber was machen wir in der Situation – das wird, wie Herr Lange schon sagte, die häufigste Situation sein –, in der wir sagen: bei negativem Ergebnis tendenziell eher keine Chemotherapie, bei positivem Ergebnis hätten Sie das Ergebnis am besten gar nicht erfahren – tun Sie am besten so, als hätten Sie es gar nicht erfahren und behandeln Sie so, wie bisher geschehen? Das ist, glaube ich, nicht möglich. Man ist dann nicht mehr verblindet gegenüber diesem Ergebnis und trifft dann eine Entscheidung. Um zu sehen, ob diese Entscheidung nützlich oder schädlich ist, bedarf es einiger Annahmen. Ich im Maschinenraum, der diesen Nutzen letztlich niederschreiben muss, habe Schwierigkeiten zu schreiben: Für die Positiven wissen wir es nicht, aber insgesamt haben wir einen Nutzen. – Das ist schwierig.

**Karl Sotlar:** Ich würde mich als jemanden, der im Maschinenraum der Entscheidung sitzt, bezeichnen, als Pathologe. Es ist ja so: Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie wird heute auf dem Boden der Bestimmung von Östrogen-Progesteron-Rezeptoren, HER2, und fakultativ: Ki-67, getroffen. Wir haben gerade schon gehört, dass die Reproduzierbarkeit da besser sein könnte; das sage ich mal so. Das sind Biomarker, die wir da bestimmen. Es ist nicht so, dass da Therapieentscheidungen etwa im luftleeren Raum, sondern sehr wohl auf der Expression vom Biomarkern getroffen werden. Da muss ich Ihnen sagen: Da haben wir genau dasselbe Problem. Wenn der Pathologe einen Ki-67-Wert von 40 % angibt, dann glaube ich, dass es kaum Kliniker gibt, die auf eine Chemotherapie-Empfehlung verzichten würden. Die Bestimmung dieses einen Biomarkers kann genauso falsch sein. Und wir haben 3 dieser Marker, die wir bestimmen. Und bei jedem können Fehler auftreten. Und alle relevanten Genexpressionstests, über die wir sprechen, haben unabhängig voneinander gezeigt, dass sie gegenüber diesen, sage ich jetzt mal, klassischen klinisch-pathologischen Parametern – da kommen noch andere Merkmale des Tumors hinzu, wie die Größe, der Nodalstatus, das Tumorgrading – signifikante zusätzliche Informationen liefern, die die Risikoabschätzung oder die Prognose der Patientin besser einschätzen können.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Das sehe ich ganz genauso wie Sie, nur: Herauszufinden, ob der neue Marker einen Zusatznutzen hat, kann ich in diesem Fall wirklich nur in randomisiert-kontrollierten und gegebenenfalls in diesen prospektiv-retrospektiven Studien machen. Aber wir gehen jetzt mal davon aus – deswegen war der erste Tagesordnungspunkt so wichtig –, dass die bereits in der Versorgung etablierten Marker erstmal alle getestet sind und aufgrund

dieser Marker jetzt ein bestimmtes Ergebnis schon vorliegt, nämlich: die Frauen, bei denen man nicht weiß, ob eine zusätzliche Chemo nutzt oder nicht. Das ist die Ausgangssituation.

Und in dieser Ausgangssituation machen Sie jetzt diesen neuen Marker. Mir ist völlig klar, dass die alten ebenfalls Biomarker sind. Aber es geht jetzt um diese neuen. Wie man diese genau definiert, ist auch eine interessante Frage. Aber es geht darum: Sie verwenden in dieser Population den neuen Marker, und der neue Marker liefert Ihnen ein negatives Ergebnis. Dann scheint es allen Anwesenden klar zu sein, wenn das wirklich geringer als 10 % Prognose bedeutet – da kann man sich noch über die Konfidenzintervalle streiten –, dass eine Chemotherapie prinzipiell nicht indiziert ist. Das ist schön, aber Sie haben das Problem, dass, wenn Sie in dieser Gruppe mit Ihren bisher etablierten Markern zunächst einmal keine klare Entscheidung haben und der neue Marker „positiv“ sagt und Sie dann eine Chemotherapie empfehlen, es sein kann, dass Sie diesen Frauen im Vergleich zur bisherigen Behandlung zu häufig eine Chemotherapie verschreiben. Und dafür haben Sie keine Daten. Das ist ein Problem.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Schmidt, Herr Petry.

**Marcus Schmidt:** Noch ein Punkt, der ein bisschen weiter zum Vor-vor-vor-Redner zurückreicht. Sie hatten das angesprochen mit den randomisierten Studien. Da werden wir kritisch; das hatten wir auch in unserer AGO-Stellungnahme geschrieben. Aus meiner Sicht ist die Ableitung des Rückfallrisikos das ganz Zentrale. Das kann man auch aus einarmigen Studien problemlos ableiten in der Situation.

Zum letzten Punkt, der angesprochen wurde: Was haben wir für Alternativen in dieser Situation? Die Patienten bekommen alle, da wir von Östrogenrezeptor-positiven und HER2-negativen Patienten sprechen, eine endokrine Therapie. Jetzt sehe ich: Die Patientin hat ein hohes Risiko, sagen wir mal: 30 %. Da ist es doch letztlich selbsterklärend, wenn ich mir mein therapeutisches Armamentarium anschau, das ich zur Verfügung habe, um die Patienten zu behandeln, dass am Ende letztlich nur eine Chemotherapie bleibt.

Es gibt tatsächlich auch ganz schöne Untersuchungen zum Beispiel zum EndoPredict, die sich genau diese Hochrisikopatienten nach den klassischen Risikokriterien angeschaut haben. Es sind hohe Prozentzahlen, die nach den klassischen Kriterien – klassisch St. Gallen, klassisch NCCN – im hohen Risiko waren. Da landen trotzdem die allermeisten Patienten im negativen bzw. im geringen Risiko. Daher glaube ich, dass man das nicht so diametral gegenüber sehen kann. Ich denke: Der Zusatznutzen ist da.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich bin mir im Moment nicht mehr ganz sicher, welchen Weg wir in dieser Diskussion verfolgen. Aber ich werde versuchen, ihn mit der Moderation wiederzufinden. Denn ich habe das Gefühl: Auf der einen Seite, bei 10 % sind wir klar. Bei 30 % sind wir auch klar. Aber was machen wir zwischen 10 % und 30 %? Es wird Patienten geben, die mit einem Risiko von 12,5 % aus den Biomarkern herauskommen, bei denen wir sagen

würden: Die sind über 10 %. – Die Frage ist doch jetzt: Bekommen sie jetzt – das bedeutet zwingend, denn wir sind dabei einer Ja-/Nein-Entscheidung im Moment – zwingend eine Chemotherapie? Selbstverständlich nicht in der Praxis. Die Frage lautet: Wer entscheidet darüber, dass sie nun eine Chemotherapie bekommen, und wer sagt, dass es gut ist? Ich glaube, das war die zentrale Frage von Frau Janatzek, soweit ich Sie richtig verstanden habe – dass über 30 % alle vermutlich dringend eine Chemotherapie bekommen, mag man auch noch annehmen –: Aber was passiert dazwischen? – Jetzt habe ich Herrn Petry, Frau Zimmer und dann Herr Dietel. Dann würde ich langsam versuchen, eine Abschlusskurve zu bekommen.

**Christoph Petry:** Zu Ihnen, Frau Rutjes: Es gibt natürlich Untersuchungen, sogenannte Decision-Impact-Studien, in welchem Umfang die Genexpressionstests das Therapieergebnis tatsächlich beeinflussen. In der überwiegenden Zahl der Fälle – ein gutes Drittel, etwa 40 % oder so etwas – haben Patienten vorher die Empfehlung pro Chemotherapie bekommen, werden ins niedrige Risiko klassifiziert und bekommen dann keine mehr. Damit wären wir wahrscheinlich nach dieser Diskussion in diesem Raum alle einverstanden. Das ist die Niedrigrisikogruppe oder „negativer Marker“, wie Sie es ausdrücken.

Dann haben wir – das ist richtig – auch Fälle, in denen heute die Tumorkonferenz „keine Chemotherapie“ sagt. Dann kommt der Marker zurück: Hochrisiko. – Dann sagt die Tumorkonferenz der Argumentation von Herrn Schmidt folgend: Naja, eine hormonelle Therapie reicht nicht. Was soll ich jetzt sonst machen? Es gibt ja nichts anderes. Da haben Sie jetzt natürlich recht. Der zwingende Beweis, dass man eine Chemotherapie geben muss, fehlt. Man hat einfach keine Alternative. Aber wenn Sie sich die Zahlen anschauen, wie viel Prozent der Patienten aus der unnötigen Chemotherapie kommen – offensichtlich mehr oder weniger unstrittig – und wie viele in die Chemotherapie eingehen, sieht man: Wir haben ein Verhältnis von ungefähr 1 zu 10. Sie bringen also zehnmal mehr Patienten in Ihre Marker-negativ- bzw. Niedrigrisikogruppe, die jetzt keine Chemotherapie mehr bekommt, im Vergleich zu denen, die durch den Marker eine Chemotherapie bekommen.

Zu Ihrer Frage, Herr Windeler, was den Cut-off angeht: Offensichtlich kommt es bei mir etwas unterschiedlicher als bei Ihnen an, aber wir haben doch gesagt: Cut-off – 10 %, darunter – keine Chemotherapie, darüber – eine Chemotherapie. Wir haben keine zwischen Gruppe definiert, bei der wir sagen: Bei unter 10 % sind wir uns einig. Bei über 30 % sind uns auch einig. Und dazwischen wissen wir es nicht. Das ist bei mir nicht angekommen. Aber die Evidenz, die dafür da ist, legt diesen Cut-off nahe. In diesem Raum wird dem nicht wirklich widersprochen.

(Wortmeldung Barbara Zimmer)

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Zimmer, einen kleinen Moment. – Ich versuche, meinen Punkt zu begründen. Wir reden anscheinend, ohne dass Sie das wirklich konkretisieren können, über verschiedene Cut-offs. Wir reden hier nicht über den Cut-off, der in der Klinik herangezogen werden mag – ich kenne mich da nicht aus –, für diese Entscheidung von 10 %.

Darüber mögen Sie ja auch Konsens haben; das will ich auch gar nicht hinterfragen. Sondern wir reden darüber: Was ist der Cut-off, damit wir Prognosestudien heranziehen? Und dieser Cut-off bedeutet – das habe ich vorhin schon einmal versucht auszuführen –, dass unterhalb dieses Cut-offs keiner Frau eine Chemotherapie empfohlen wird. Dass das Komplement dazu doch nicht sein kann: „Allen Frauen wird eine Chemotherapie empfohlen“, scheint mir so klar zu sein wie nur was. Dass diese Empfehlungen nämlich oberhalb dieses Cut-offs einer gewissen Abstufung der Dringlichkeit folgen: relativ weit von diesem Cut-off weg – eine dringliche Empfehlung, ziemlich dicht am Cut-off – eine eben nicht so dringliche Empfehlung. – Dabei stellt sich die Frage: Wie dringlich ist die Empfehlung, und wie gut wissen wir – Sie haben es eben beschrieben: nicht so gut –, dass diese Frauen wirklich von der Chemotherapie, vielleicht sogar von einer speziellen Chemotherapie, profitieren?

Frau Zimmer – das kann ich noch einmal sagen – hat vorhin von 6 % gesprochen. Insofern haben wir keinen Konsens über 10 %. Frau Zimmer, bitte.

**Barbara Zimmer:** Ich persönlich würde auch die Grenze von 10 % Fernmetastasenrisiko in 10 Jahren für zu hoch erachten, wenn man denn die Wirksamkeit moderner Chemotherapieregime betrachtet, die eine Mortalitätssenkung herbeiführen. Ich glaube nicht, dass das zwingend von allen so konsentiert wird. Und: Internationale Studienkonzepte sind konservativer. Das ist eine weitere Bezugsgröße, auf die ich meine Aussage stütze. Das als Erstes.

Das Zweite ist – das ist für mich noch wichtig –: Wenn man jetzt die Testergebnisse sieht, die eben im Sinne, Herr Scheibler, testpositiv sind und ein höheres Risiko anzeigen, ist doch für die Versorgung aus unserer Sicht relevant, dass man dann mit diesem Testergebnis eine Information hat, ob man dahingehend die Entscheidung für die Versorgung verbessern kann.

Deshalb unser Ansatz, den wir gemeinsam mit dem MDS immer diskutiert haben, dass wir den Vergleich zur jetzigen Versorgungsrealität brauchen. Auch dort wird es ja Kriterien geben, bei denen man sich für eine Chemotherapie entscheidet oder nicht. Das sind einige. Darüber könnte man durchaus diskutieren, welche das sind. Aber wir brauchen doch, wenn wir einen neuen Test einfügen, zusätzlich die Information, dass dann dieses Testergebnis nicht irgendetwas anzeigt, nicht irgendeine Wechselwirkung, sondern dass diese Entscheidung basierend auf diesem Testergebnis eine bessere im Sinne von patientenrelevanten Endpunkten ist. Das ist unser Kerngedanke.

**Moderator Jürgen Windeler:** Jetzt ist Herr Dietel dran, dann Frau Schumacher-Wulf.

**Manfred Dietel:** Genau darauf wollte ich eingehen. Deswegen habe ich das nicht ganz verstanden. Die Aussage besteht darin, dass man eine relativ große Gruppe von 50 bis 60 % aller Patientinnen identifizieren kann, denen man eine Chemotherapie erspart. Das ist bessere Versorgung. Wenn wir dazu unabhängig von dem reichlich bemühten Cut-off wirklich eine klare – da sind sich die meisten, glaube ich, tatsächlich hier einig – Aussage für den Kliniker

machen können ... Er kann sagen: Sie sind in der Low-Grade-Gruppe, und ich kann Ihnen mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, dass Sie in den nächsten 10 Jahren keine Metastase bekommen. – Das ist Versorgungsqualitätsverbesserung. Dass man nach oben hin Schwierigkeiten hat, ist klar. Das ist auch ganz offensichtlich, und daran werden wir auch weiter arbeiten.

Zu Herrn Scheibler: Nach unten – ich will besser „zum Positiven“ sagen –, zur Low-Grade-Gruppe, haben Sie eine relativ klare Aussage, die immerhin 50 bis 60 % aller Patientinnen mit diesem östrogenrezeptor-positiven, HER2-negativen Charakteristikum des Tumors betrifft. Denen können Sie sagen: Sie brauchen keine Chemotherapie. – Sie vermeiden, wenn man alles zusammenzählt, mit Sicherheit einen relativ großen Teil der Chemotherapien, ohne die Patientinnen zu gefährden. Das ist die eigentliche Zielrichtung.

**Moderator Jürgen Windeler:** So, jetzt Frau Schumacher-Wulf.

**Eva Schumacher-Wulf:** Danke, Herr Dietel, das ist definitiv ein zusätzlicher Nutzen für die Patientin. Ich staune etwas, wie lang jetzt hier über den Cut-off diskutiert wird: 6 % oder 10 %? Es scheint, als wäre das jetzt die existenzielle Frage, wobei das doch für die Patientin, wie auch mehrfach schon betont, nicht einheitlich anwendbar ist. Ob ich jetzt sage: „6 % oder 10 %“ oder „6 % bis 10 %“, kann doch nicht Kern der Diskussion sein. Erster Punkt.

Zweiter Punkt. Herr Lange, Sie sagten: Wo Fragen sind, kann randomisiert werden. – Das ist aus wissenschaftlicher Sicht auch ganz klar. Wenn Sie allerdings der Patienten sagen: „Wir haben aufgrund der Genexpressionstests ein hohes Risiko für Sie ermittelt, wir wollen Ihnen aber keine Chemotherapie geben, weil wir Daten brauchen“, sehe ich da ein Problem. Ich hoffe auch, dass sich die Ärzte verweigern würden, so eine Studie mit ihren Patienten durchzuführen. Ich habe auch schon Gott sei Dank von vielen Ärzten die Rückmeldung bekommen, dass Sie das nicht für ethisch haltbar finden. Weiter geforscht werden muss immer. Aber man muss immer sehen ...

(Heiterkeit von Stefan Lange)

- Sie lachen.

**Stefan Lange:** Weil ich das gar nicht gesagt habe. Ich finde es eine ziemliche Zumutung, was Sie unterstellen. Das habe ich nicht gesagt. Ich habe gesagt: „wenn eine Frage existiert“, nicht einfach nur, um Daten zu generieren. – Ich finde es nicht in Ordnung, wie Sie das interpretiert haben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Vielleicht kann ich dazu auch noch etwas sagen – ich möchte den Tagesordnungspunkt ansonsten gern abschließen –, weil wir, glaube ich, auch mit dem Missverständnis über den Cut-off irgendwie nicht weiterkommen. Das müssen wir jetzt einfach mal so stehen lassen.

Ihre Bemerkung, Frau Schumacher-Wulf, würde ich auch noch gern ergänzen. Es geht darum, dass für mich sehr gut nachvollziehbar ist, dass, wenn Ärzte und Behandler – Ärztinnen selbstverständlich eingeschlossen – ihren Patientinnen sagen, dass eine bestimmte Frage offen ist und Sie sie nicht wissen, man dann eine Studie machen kann. Und wenn sie Ihnen sagen, diese Frage sei nicht offen und sie wüssten es, dann kann man die Studie nicht machen. So einfach ist das.

Es wird wahrscheinlich nach aller Erfahrung nicht nur in diesem Indikationsgebiet so sein, dass Ärzte öfter der Meinung sind, dass Fragen nicht mehr offen sind und deswegen keine Studien gemacht werden müssen, als es tatsächlich der Fall ist. Und diese Frage würde ich von Patientenseite nun auch intensiv einer Betrachtung unterziehen. Mit der Ethik ist es nicht ganz so vordergründig, glaube ich, wie das oft dargestellt wird.

Ich würde jetzt gerne den Tagesordnungspunkt abschließen, weil wir mit der Prognose, auch, glaube ich, mit dieser Cut-off-Frage, mit dem konsentierten oder nicht so ganz konsentierten Punkt jetzt nicht weiterkommen. Ich würde vorschlagen, dass wir jetzt Tagesordnungspunkt 3 aufmachen. Wenn dann jemand dieses Thema, das wir vielleicht gleich noch streifen werden, noch einmal aufgreifen möchte, dann sei das jedem gerne ...

(Zuruf von Manfred Dietel)

- Nein. „Herzlich willkommen“, wollte ich sagen.

(Heiterkeit)

Ich schließe den TOP 2. Unsere Neugier ist befriedigt, sagen wir es mal so. Zu TOP 3, Herr Mensch.

#### **4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Studien im Konkordanzdesign**

**Alexander Mensch:** Im Berichtsplan wird im Rahmen von Konkordanzstudien die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer, noch nicht validierter untersucht. Dabei stellt sich die Frage, ob die im Berichtsplan gewählte Übereinstimmung von 90 % adäquat ist, oder ob es aus Ihrer Sicht Gründe gibt, von diesem Wert abzuweichen. Zudem wird in den Stellungnahmen gefordert, dass die Übereinstimmung der Therapieempfehlungen und nicht die Übereinstimmung der Testergebnisse zur Bewertung herangezogen werden soll. Diese Forderung ist uns nicht ganz klar geworden. Wir würden Sie bitten, diese noch einmal zu erläutern.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Da würde ich die erste Frage stellen: Welchen Referenzbiomarker meinen Sie denn? Es gibt gar keinen. Wenn ich die Konkordanzsystematik richtig verstanden habe, vergleichen Sie das mit etwas, das irgendwie qualitativ hochwertig dastehen muss. Dann müsste man es damit vergleichen. Ich muss leider sagen – das ist mir als Pathologe etwas

unangenehm, wenn ich ehrlich bin –: Einen validierten Biomarker oder eine Biomarkerkombination fürs Mammakarzinom, der bzw. die wirklich verlässlich ist, gibt es nicht.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Dann verstehen wir wahrscheinlich etwas Unterschiedliches unter „Validierung“. Was wir eigentlich meinen, ist: Wenn es einen Biomarker gibt, der sich in Studien der Evidenzkategorie I als nützlich erwiesen hat, würden wir sagen: Das ist unser Referenzbiomarker. – Und wenn es dann einen anderen Biomarker gibt, für den es noch keine RCTs gibt, der aber in einer Konkordanzstudie gezeigt hat, dass er dieselben Patientinnen als Hoch- bzw. Niedrigrisiko identifiziert, wird die therapeutische Konsequenz aus diesem Test bei diesen Patientinnen dieselbe sein. Deswegen muss auch der Nutzen der gleiche sein. Deswegen sage ich: Wenn es 2 Tests gibt, die im Idealfall zu identischen Ergebnissen kommen, und wenn einer dieser Tests in RCTs seinen Nutzen bereits gezeigt hat – das bezeichnen wir als „Validierung“ –, muss der zweite, wenn er hinreichend konkordant ist, denselben Nutzen erzeugen. Also wir übertragen den Nutzen von einem Biomarker auf den anderen.

**Manfred Dietel:** Das habe ich von der Systematik her schon verstanden. Mir fehlt nur noch der erste Biomarker, der durch RCTs bestätigt ist, und die Konkordanz.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Das wissen Sie wahrscheinlich schon, wir noch nicht. Denn wir fangen mit den systematischen Recherchen erst nach dem Protokoll an. Wenn es sich herausstellen sollte, dass es keinen Biomarker gibt, dessen Nutzen in RCTs nachgewiesen ist, dann werden wir diese zweite Fragestellung erst gar nicht anfangen. Denn die werden wir dann aus logischen Gründen nicht mehr positiv beantworten können.

**Manfred Dietel:** Verstehen Sie es bitte auch nicht als Vorwurf, sondern eher als Bekenntnis als Pathologe: Es gibt keine vernünftigen Studien dazu. Das kann man traurig finden oder auch nicht, aber es gibt keine RCTs, die auch in Kombination der häufig besprochenen Biomarker wirklich in randomisierten Studien abgesichert sind. Deswegen halte ich dieses Konkordanzsystem für hinterfragenswert.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Ich bin mir nicht ganz sicher, ob ich Sie richtig verstehe. Meinen Sie die Tests, die jetzt gerade Fragestellung des vorliegenden Berichts sind? Meinen Sie, dass es für keinen dieser Tests ...

**Manfred Dietel:** Nein, Entschuldigung, ich wollte Sie nicht unterbrechen, aber ich meine Östrogenrezeptor/HER2, Östrogen/Progesteron/HER2 und, wenn Sie wollen, noch Ki-67, Grading, Tumorgröße usw., also die konventionellen, wenn ich mich so ausdrücken darf.

**Moderator Jürgen Windeler:** Wir nähern uns der Erklärung, Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Ich glaube, dann liegt ein Missverständnis vor. Ich gebe zu: Wir tun uns ein bisschen schwer mit der Definition der Biomarker. Der Auftrag bezieht sich ja darauf, die Biomarker auf ihren Nutzen hin zu untersuchen. Aber gleichzeitig ist mit diesem Auftrag explizit nicht gemeint, die konventionellen, die Sie eben beschrieben haben, mitzubewerten. Das heißt: Die Bewertung bezieht sich nur auf die neuen Biomarker.

Die erste Frage, die wir uns stellen, lautet: Gibt es einen neuen Biomarker, der aus randomisiert-kontrollierten Studien – ich sage dazu, dass auch diese prospektiv-retrospektiven Designs aus randomisiert-kontrollierten Studien eingeschlossen sind – zumindest einen Hinweis auf einen Nutzen liefert? Es muss mindestens ein Hinweis sein. Wenn es das in der ersten Stufe gibt, würden wir uns in einer zweiten Stufe die Konkordanzstudien anschauen.

**Moderator Jürgen Windeler:** So viel jetzt zum Vorgehen. Jetzt haben wir aber eine konkrete Frage, und zwar zwei konkrete Teilfragen. Vielleicht können wir die zweite zuerst machen, nämlich – ich weiß nicht, von wem die Stellungnahme kam –: Übereinstimmung bezüglich Therapieempfehlungen. Frau Janatzek.

**Sandra Janatzek:** Unsere Frage war: Verstehen wir den vorläufigen Berichtsplan dahingehend richtig, dass Konkordanz zwischen Biomarker und Referenzbiomarker hinsichtlich der Therapieempfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie betrachtet werden soll? Denn die Begrifflichkeiten variieren im vorläufigen Berichtsplan etwas. Sie haben jedenfalls bei uns Unklarheiten gelassen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Genau. Wir waren uns nicht sicher, ob wir Ihre Stellungnahmen richtig verstehen. Denn man könnte ja die Therapieempfehlung auch so verstehen, wie es Herr Petry eben formuliert hat, als Therapy-Impact-Empfehlung. Es gibt Studien, die betrachten: Welche dichotome Empfehlung ergibt sich aus dem Biomarker? Und: Tritt tatsächlich ein Rezidiv auf – ja oder nein? Das gibt eine 4-Felder-Tafel. Es gibt aber auch Studien, die ganz unabhängig von dem Ergebnis des Biomarker die letztlich durchgeführte Therapie betrachten. Und dahin wollten wir nicht. Wir wollten lediglich, dass ... Wenn Sie so wollen: Die Biomarker müssen ... Jetzt bin ich wieder beim Cut-off. Für jeden Biomarker muss es einen klar definierten Cut-off geben, der die Population in zwei Gruppen teilt: eine Gruppe mit hohem und eine Gruppe mit niedrigem Risiko. Und aus diesem Cut-off und aus diesen Gruppen ergibt sich danach die Empfehlung für oder gegen die zusätzliche Chemotherapie. Dann verstehen wir uns da, glaube ich, richtig, und wir werden das vielleicht doch etwas klarer im Berichtsplan formulieren.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut. Dann haben wir diese Frage geklärt und sortiert. – Die erste Frage, ob 90 % adäquat sind oder ob es Gründe gibt, von diesem Wert abzuweichen, hat Herr Mensch gestellt, weil es eine Reihe von Rückmeldungen dazu gab. Hat dazu jemand eine Position? Es scheint: Alle entscheiden sich für 90 %. Herr Petry.

**Christoph Petry:** Weniger zur Zahl als zur Vorgehensweise. Bei der Korrelationsstudie bzw. Konkordanzstudie vergleichen Sie das analytische Ergebnis von Biomarker A, also dem Referenz- oder dem Indexmarker, mit dem Ergebnis des Biomarker B, des neuen Markers. Was Sie nicht berücksichtigen, ist das Ergebnis – „Outcome“ sagen wir jetzt auf Neuhochdeutsch –: Metastase oder nicht Metastase? Das wird nur analytisch verglichen. Wenn der neue Biomarker besser und leistungsfähiger als der alte ist, fällt er bei Ihrem Prinzip durch, wenn Sie analytische Ergebnisse vergleichen. Wenn Sie Outcome-Daten vergleichen können Sie für den neuen Biomarker zeigen, dass er besser ist. Dann sind wir letztlich, wenn Sie so wollen, wieder bei der ...

(Fülöp Scheibler: Prognose!)

- Nein, sondern bei der retrospektiv-prospektiven Studie. Das heißt: Sie haben eine klinische Studie. Sie vergleichen Outcome des Patienten und nicht analytische Ergebnisse von 2 Biomarkern, was sicherlich die bessere Vorgehensweise wäre.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Scheibler.

**Fülöp Scheibler:** Das sind in der Tat 2 unterschiedliche Prinzipien der Nutzenbewertung. Das eine Prinzip hatten wir ausführlich unter die TOP 2 besprochen, nämlich die Frage: Kann man mit wie auch immer gearteten einarmigen Studien einen Nutzen ableiten oder nicht? Für diese Fragestellung kann man selbstverständlich diese retrospektiv-prospektiven einarmigen Beobachtungsstudien ...

(Stefan Lange: Das ist nicht retrospektiv!)

- Die können retrospektiv sein, Stefan. – Jedenfalls sind das einarmige Beobachtungsstudien, mit denen man die Ausprägung eines Markers mit einem patientenrelevanten Endpunkt vergleicht. Das ist für mich Fragestellung 1. Und im Rahmen der Fragestellung 1, wenn wir uns dann auf den Cut-off geeinigt haben, kann man möglicherweise für eine Teilpopulation Nutzen ableiten.

Hier gibt es eine andere Fragestellung. Hier gehen wir davon aus, dass es einen neuen Biomarker gibt, für den der Nutzen in randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen ist. Jetzt gibt es einen zweiten Biomarker, bei dem man sich beispielsweise aus ethischen Überlegungen fragen kann: Darf ich dieselbe Studie, die ich mit Biomarker 1 bereits durchgeführt habe und in der ich Frauen in „Chemotherapie“ versus „keine Chemotherapie“ randomisiert habe, noch einmal wiederholen, oder ist es nicht viel geschickter zu sagen: Ich prüfe, ob der neue Biomarker, den wir jetzt als „Indexbiomarker“ bezeichnet haben, nicht zu

identischen oder annähernd identischen Ergebnissen kommt wie der bereits getestete Biomarker. Und wenn das der Fall ist, brauche ich keine randomisiert-kontrollierte Studie mehr, denn ich weiß ja: Ich identifiziere die gleiche Population. Ich werde diese Population identisch behandeln. Also muss das Gleiche dabei herauskommen.

Hier geht es also um den Nutzen. Ich übertrage den Nutzen von einem Biomarker auf einen anderen Biomarker. Und deswegen interessiert mich wirklich die Konkordanz zwischen den beiden Tests. Mich interessiert nicht die Übereinstimmung eines dieser beiden oder beider Tests mit irgendeinem Outcome in der Zukunft. Das sind analytisch 2 unterschiedliche Prinzipien.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich würde gerne ergänzen. Herr Scheibler hat vorhin eingeführt, aber vielleicht ist das untergegangen, dass die Konkordanzfragestellung nur dann gezogen werden muss, wenn es für diese neuen Biomarker keine randomisierten Studien gibt, inklusive – darauf will ich Wert legen; Stefan Lange hat das vorhin richtiggestellt – randomisierte prospektiv-retrospektive Designs. Andere prospektiv-retrospektive Designs interessieren uns sowieso nicht so wahnsinnig, sondern randomisierte.

Man kann sich schon vorstellen, dass es in der randomisierten Studie zu Biomarker 1 nachträglich auch retrospektive Auswertungen zu Biomarker 2 gibt. Umso besser, dann brauchen wir die Konkordanz nicht. Oder dann haben wir die Konkordanz, die Sie beschrieben haben, nämlich die Konkordanz bezüglich der Outcomes. Das wäre ein Idealzustand. Aber der Zustand, den wir versuchen vorausszusehen, ist, dass wir für 2 Biomarker randomisierte Studien haben, aber insgesamt 10 Biomarker haben, sodass die Frage ist: Was machen wir mit den restlichen 8? Wenn wir dann sozusagen in Richtung der Konkordanz gehen, wobei da sicherlich ein paar Voraussetzungen zu betrachten wären, wäre die Frage, um auf das Thema zurückzukommen, ob wir – aber das scheint jetzt hier kein Widerspruch zu sein – mit 90 % Konkordanz da leben können. – Frau Janatzek und Frau Zimmer.

**Sandra Janatzek:** Unsere erste Frage war schlichtweg nur: Wie bekommen wir die von Ihnen vorgeschlagene Konkordanzschwelle von 90 % in Einklang mit der zitierten Quelle, in der man, wenn man sie schlicht liest – das habe ich getan –, eine Schwelle von 95 % findet? Das war unsere erste Frage.

Weshalb formulieren wir das überhaupt? Unsere Frage ist keine Spitzfindigkeit, sondern ganz naheliegend und ganz intuitiv. Wir haben versucht, uns vorzustellen: Ist es für uns aus methodischer Sicht ohne Weiteres klar, dass wir einen neuen Biomarker akzeptieren würden, der im ungünstigsten Fall in 10 % der Fälle, in denen der Referenzbiomarker zur adjuvanten Chemotherapie rät, einen anderen Rat gibt, nämlich den Rat, auf die adjuvante Chemotherapie zu verzichten? Finden wir das so klar, dass das eine akzeptable Schwelle ist? Uns fällt es einfach schwer. Wir sind allerdings auch keine Kliniker.

Deshalb haben wir auch zunächst die Frage gestellt: Wie ist die von Ihnen vorgeschlagene Schwelle mit der angeführten Quelle in Einklang zu bringen?

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Zimmer und Stefan Lange

**Barbara Zimmer:** Daran anknüpfend: Die Diskordanz von 10 % ist doch relevant, wenn 10 % der Ergebnisse dann zu anderen Entscheidungen führen. Das ist auch eine Frage an die Kliniker, auch dahingehend, inwieweit der neue Test, der dann auf diese Konkordanz abgebildet werden soll, überhaupt eine Verbesserung oder eine relevante Information bietet.

Das Zweite ist das, was Frau Janatzek auch schon sagte: Hier geht es um die Bezugsgröße auf die ASCO-CAP-Guidelines, die eben auch 95 % nehmen, sodass wir es ein bisschen infrage stellen, ob 90 % wirklich eine ausreichende Schwelle sind.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut, jetzt Stefan Lange, Herr Mensch und Herr ...

**Stefan Lange:** Vielleicht darf ich das kurz erläutern. Möglicherweise gibt es da auch ein Missverständnis. Zunächst einmal: Diese Grenze von 90 % bezieht sich auf ein Konfidenzintervall. Wir schätzen ja immer nur in Studien.

Um noch einmal anders anzufangen: 100 % Übereinstimmung werden wir nicht zeigen können. Da sind wir uns einig. Das geht rein logisch-mathematisch nicht. Also müssen wir irgendetwas Schwächeres nehmen. Jetzt fangen wir mal mit 95 % an. Da kann man immer noch sagen: Das ist zu schlecht. – Aber nehmen wir einmal 95 %. Aber auch, wenn man 95 % zeigen will, braucht man ziemlich viele Probandinnen, Probanden, Proben. Das heißt: Wenn ich tatsächlich bei 95 % läge und eine bestimmte Anzahl von Frauen bzw. Patientinnen in einer solchen Studie habe und diese Fallzahl einigermaßen realistisch ist, komme ich mit meiner Konfidenzintervallgrenze etwa auf die 90 %. Das heißt: Die 90 % sind dann eine pessimistische Schätzung. Aber ich glaube dadurch, dass ich eher bei den 95 % liege. Das ist so etwas wie eine klassische Nichtunterlegensheitschranke in Nichtunterlegenheitsstudien. Klar: Das ist jetzt eine arbiträre Festlegung: 95 % ist der Ausgangspunkt. Darauf bezieht sich auch diese Quelle.

Man könnte natürlich auch „98 %“ sagen. Ich bin nicht ganz so überzeugt von dem Satz: Wir sind keine Kliniker. Man muss sich einfach festlegen. Es hilft einfach nichts. Man kann nicht einfach sagen: Das sollen mal andere entscheiden; jetzt haben wir mal gesagt, dass wir hier 95 % machen. Denn sonst kommen wir, wie man manchmal feststellt, nie zu einem Ergebnis.

Die Frage ist offen gestellt. Vielleicht hat jemand noch bessere Ideen. Aber ich glaube: Das ganz Zentrale ist natürlich: Die Idee, die dahintersteckt, ist: Wir werden demnächst Ergebnisse von Studien mit vielen Tausend Patientinnen haben – die Namen sind schon gefallen: MINDACT-Studie, Tailorx-Studie –, die über sehr lange Zeiträume gelaufen sind. Irgendwann muss man sagen: Die kann ich nicht so ohne Weiteres wiederholen, wenn ich einen Test habe, der eigentlich nur das Gleiche zeigen will. Das ist die Rationale, die hinter

diesem Vorgehen liegt. Wir sind uns sehr bewusst, dass das ziemlich theoretisch ist, weil eben Tailorx noch nicht publiziert ist und weil wir auch gar nicht die Ergebnisse kennen und weil man sich fragen kann: Ist es überhaupt die alleinseligmachende Studie? Aber so ist es gemeint.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Mensch.

**Alexander Mensch:** Ergänzend dazu kann ich nur sagen: Diese zitierte Quelle bezieht sich auf eine HER2-Testung, bei der es durchaus auch um die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie geht. Wie Herr Lange schon richtig gesagt hat, sind eigentlich die 95 % der Schätzer. Das untere Ende des Konfidenzintervalls ist als 90 % zu interpretieren.

**Moderator Jürgen Windeler:** Jetzt habe ich Herrn Weidenauer und Herrn Schmidt.

**Holger Weidenauer:** Die Frage geht ein bisschen von den 90 % weg. Wenn ich das richtig verstanden habe, was Sie unter „Konkordanzdesign“ verstehen, ist es im Endeffekt wie ein indirekter Vergleich.

(Zustimmung von Stefan Lange)

Und gelten dann hier auch die Anforderungen, die Sie an den indirekten Vergleich stellen, auch, also qualitätsmäßig?

Zum anderen ist auch bekannt, dass das IQWiG nicht der allergrößte Freund von indirekten Vergleichen ist. Wie sind denn dazu die Aussagen zu interpretieren, wenn man da etwas finden würde?

**Moderator Jürgen Windeler:** Nur vielleicht mein Kommentar, dass das IQWiG ein großer Freund von indirekten Vergleichen ist. Wir wünschen sie uns förmlich in den Situationen, in denen wir nichts anderes haben. Dass sie bestimmte Anforderungen erfüllen, ist auch richtig. Stefan Lange kann gleich die Frage beantworten, aber jetzt nehmen wir erst Herrn Schmidt dran.

**Marcus Schmidt:** Noch einmal zu dem Thema „Vergleich“: Vergleich mit was? Es gibt tatsächlich einen Biomarker, der prospektiv-retrospektiv als primäres Zielkriterium untersucht worden ist. Den hatten Sie jetzt auch vorliegen, nämlich die Proteasen uPA und PAI-1. Das ist das, was derzeit existiert als prospektiv-retrospektive Datenlage, an der man das messen könnte. Das hat natürlich wieder andere Probleme, die Sie, denke ich, in Ihren Stellungnahmen auch schon aufgeführt haben, dass das eine völlig gemischte Population ist, dass das ein altes Chemotherapie regime war. Man kann Studien, die vor 20 Jahren begonnen hatten, natürlich nicht mehr mit den heutigen Standards messen.

Aber wie gesagt: Wenn es jetzt um Konkordanz geht ... Auf der einen Seite sage ich: Okay, diese 95 % sind eine vernünftige Zahl; damit könnte ich auch als Kliniker gut leben. – Aber

die Frage ist natürlich: Mit was wollen wir denn dann konkordant sein? Wollen wir dann mit den ganzen Limitationen mit uPA und PAI-1 konkordant sein, oder wetten wir auf die Zukunft, auf Tailorx, wobei man auch da sagen muss: Niedrigrisikogruppe bekommt definitionsgemäß keine Chemotherapie. Hochrisikogruppe bekommt definitionsgemäß Chemotherapie? Das ist zwar, formal natürlich, eine prospektiv-randomisierte Studie, aber dennoch sind von den 3 Armen 2 schon vorweggenommen. Sollen wir uns daran mit unserer Konkordanz orientieren?

**Moderator Jürgen Windeler:** Stefan Lange, du willst etwas zum indirekten Vergleich sagen?

**Stefan Lange:** Gerne. – Nur ganz kurz auch zu „prospektiv-retrospektiv“: Mir ist ganz wichtig, dass wir diesen Begriff vernünftig verwenden. Leider gibt es zu uPA/PAI eben genau diese Studie nicht. Prospektiv-retrospektiv – das wird doch in der Literatur so bezeichnet – sind nur die Studien, wo in einem randomisierten Therapievergleich auch der Biomarker eingebettet untersucht worden ist, um die Wechselwirkung zwischen Therapieeffekt und Biomarkerergebnis schätzen zu können. Das gibt es meines Wissens für uPA/PAI nicht. Das gibt es für einen anderen Marker. Aber das ist auch bekannt. Nur dass wir uns da über die Begrifflichkeit klar sind. Andere Studien sollte man auch anders nennen, aber in der Literatur wird es genau auf diese Situation begrenzt.

Jetzt zum indirekten Vergleich: Wie Herr Windeler schon sagte: Natürlich sind wir Fans von indirekten Vergleichen. Das gibt es überall in der Medizin, etwa wenn Sie an Generika denken. Das ist so ein bisschen wie ein Generikum, nur sind vielleicht die Anforderungen an dieses Generikum ein bisschen höher, als es üblicherweise bei den Generikastudien der Fall ist, wenn wir einmal von Indien absehen; darüber wollen wir nicht sprechen. Aber darauf läuft es letztlich hinaus. Die zentrale Anforderung natürlich, die wir dann auch bei Arzneimittelbewertungen hätten, ist, dass die Populationen, die in einer solchen Konkordanzstudie untersucht und verglichen werden, vergleichbar mit den Populationen sind, für die der Nutzen mal gezeigt worden ist. Sonst kann man das nicht miteinander in Beziehung setzen. Das ist die ganz zentrale Voraussetzung, die zu prüfen ist und bei der es die Kunst ist, das einerseits nachzuweisen und andererseits auch zu prüfen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Jetzt habe ich Herrn Petry und Herrn Schmidt noch mal.

**Christoph Petry:** Ich möchte Ihnen, Herr Lange, ganz kurz bei einer Begrifflichkeit widersprechen, und zwar was die Definition der prospektiv-retrospektiven Studien angeht. Das baut auf der Publikation von Simon und Hayes von vor 5 Jahren auf. Sie fordern für eine prospektiv-retrospektive Studie nicht zwingend eine Randomisierung. Es ist extra darauf hingewiesen worden, dass zur Beantwortung prognostischer Fragestellungen natürlich – das kann man schon fast sagen – keine Randomisierung erforderlich ist. Insofern: Für das ganze Kapitel 2 „Rolle prognostischer Studien“ ist prospektiv-retrospektiv natürlich möglich – ohne Randomisierung.

(Stefan Lange: Das macht doch keinen Sinn!)

- Doch. Es geht doch darum, eine Niedrigrisikogruppe herauszufinden, wo immer der Cut-off ist. Dafür brauchen Sie keinen Vergleichsarm.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich glaube, dass wir das Thema „TOP 2“ nicht wieder aufrollen. In der Tat braucht man für prognostische Studien keinen Vergleichsarm, aber für prognostische Studien braucht man eine Voraussetzung, die den Anker für den Vergleichsarm setzt. Das hatten wir eigentlich unter TOP 2.

Jetzt sind wir bei den anderen Studien, die es da gibt, wo man sich für die – das ist die offene Fragestellung bei solchen Studien – Frage der Interaktion interessieren muss. Wenn die Frage der Interaktion interessiert, braucht man einen Vergleich. Wenn man einen Vergleich haben muss, braucht man einen ordentlichen Vergleich: randomisiert. Also, Sie haben völlig recht: Für bestimmte Fragestellungen braucht man keinen Vergleich und keine Randomisierung. Aber jetzt sind wir eigentlich bei Fragestellungen, die solche Vergleiche erfordern. Herr Schmidt.

**Marcus Schmidt:** Noch zu Protokoll zu der Bemerkung von Herrn Lange: Ich sprach jetzt nicht davon, dass „uPA und PAI“ prospektiv-retrospektiv ist. „uPA und PAI“ war prospektiv. Letztlich war das Design so, dass die Tumoren mit dem niedrigen Wert keine Chemotherapie bekommen haben. Die anderen Tumoren mit dem hohen Wert sind randomisiert worden.

(Stefan Lange: Richtig!)

Daher war das schon ein nachvollziehbares Design gewesen. Da war das etwas missverständlich eventuell.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut, vielen Dank für diese Klarstellung. Dann sehe ich zu den 90 % auch nach der Klarstellung mit dem Konfidenzintervall keine weiteren Fragen und keinen Gesprächsbedarf. Dann schließe ich den TOP ab.

Ich komme zu TOP 4 „Verschiedenes“.

#### 4.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

**Moderator Jürgen Windeler:** Gibt es Wortmeldungen von Ihrer Seite? – Bitte schön, Sandra.

**Sandra Janatzek:** Ich möchte am Ende noch einmal sagen, dass das Hauptanliegen unserer Stellungnahme vom MDS war, noch einmal darauf hinzuweisen, dass nach unserer Einschätzung maßgeblich ist, dass sich ein neuer Biomarker oder ein molekularpathologischer Test an der derzeitigen Versorgung ohne molekularpathologische Tests misst. Ich freue mich besonders darüber, dass ich die Ausführungen vom IQWiG und insbesondere von Ihnen, Herr Scheibler, auch so verstehen konnte, dass Sie genau ein solches Vorgehen vor Augen haben.

Ausgenommen ist natürlich diese kleine Strecke mit dem niedrigen Risiko und dem reinen Schauen auf das Rezidivrisiko. Aber ansonsten habe ich Ihre Äußerungen hier so verstanden, dass Sie auch einen Vergleich zu der derzeitigen Versorgung ohne molekularpathologische Testung als notwendig sehen, um Zusatznutzenaussagen zu einem neuen Biomarker treffen zu können. Das ist unser Hauptanliegen. Wir glauben wirklich: Wir müssen Sicherheit gerade für die Patientinnen haben, um einen neuen Biomarker in die Versorgung hereinzubringen, dass die Therapieempfehlung, die wir mit dem Biomarker geben, besser ist als diejenige, die wir bisher geben – im Sinne des Überlebens.

**Moderator Jürgen Windeler:** Danke. – Jetzt Herr Schmidt und dann Frau Zimmer.

**Marcus Schmidt:** Bezugnehmend auf diese letzte Bemerkung ist es tatsächlich so, dass es bei den genannten Biomarkern, also bei genom-basierten Biomarkertests, genau das gezeigt worden ist. Es wurde gezeigt, dass es im Vergleich zu Tumorgroße, Nodalstatus, Grading, Ki-67 und welche Faktoren auch immer mit relativ schwacher Evidenz uns aber derzeit in der realen Welt zur Verfügung steht und dass diese Überlegenheit bereits bewiesen ist.

**Moderator Jürgen Windeler:** Frau Zimmer.

**Barbara Zimmer:** Ich möchte an das, was Frau Janatzek sagte, anknüpfen. Auch aus dem Bericht wird mir persönlich noch nicht so ganz klar, inwieweit Sie diesen Vergleich unter Bezugnahme auf die derzeitige Versorgung wirklich einbauen, auch insbesondere für den Aspekt des Zusatznutzens der Testanwendung. Zum Beispiel, wenn man auf die Begrifflichkeit „Referenzbiomarker“ ... Er soll einen Nutzen gezeigt haben. Da kommt nicht das Wort „Zusatznutzen“, sondern allein „Nutzen“. Das heißt: Ich verstehe das jetzt so, dass eine Studie herangezogen wird, in der zum Beispiel durch einen Biomarkertest Straten identifiziert werden. Und man findet dann durch Interaktionsdesign oder andere Möglichkeiten bestimmte Chemotherapieeffekte, bezogen auf Testergebnisse. Dann wäre dies eine Aussage zu dem Test selbst. Für mich bzw. in der Diskussion mit Frau Janatzek ist aber doch entscheidend, dass wir durch die Testanwendung selbst noch einen Zusatznutzen im Hinblick auf die Versorgung herauskristallisieren. Man kennt zwar die Erkenntnisse der Testverfahren, die jetzt vorliegen, wir wissen aber auch, dass bestimmte Teststraten zum Beispiel große Übereinstimmungen mit Kollektiven haben, bei denen man bis heute immer noch nicht genau weiß, ob nun ein Chemotherapieeffekt bei diesen Testergebnissen wirklich validiert nachzuweisen ist. Habe ich dann durch die Nutzung dieses Tests wirklich eine verbesserte Entscheidungssituation?

Noch einmal: Es war mir persönlich, ehrlich gesagt, im Berichtsplan noch nicht so ganz klar, wie Sie diesen Vergleich zum derzeitigen Standard und eine Aussage im Hinblick auf einen Zusatznutzen formulieren wollen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Herr Dietel.

**Manfred Dietel:** Ich fand eigentlich die Diskussion an allen Punkten sehr positiv. Ich habe auch – Frau Janatzek, was Sie eben gesagt haben und vorher – grundsätzlich positiv gesehen. Wenn Sie jetzt von „kleiner Strecke“ sprechen und dass sind 50 % bis 60 % aller Patientinnen, so wundere ich mich. Das würde ich gern noch einmal anmerken. Sie haben eben gesagt – ich weiß nicht, ob Sie richtig verstanden habe, aber ich befürchte, ja –, dass die Low-Risk-Gruppe – das ist mehr als die Hälfte aller Patientinnen – die „kleine Strecke“ sei. Das finde ich nicht korrekt. Punkt 1.

Punkt 2: Die derzeitige Versorgung wird verbessert. Es ist ganz klar. Es gibt ein neues Kriterium. Es gibt eine Entscheidungshilfe, sodass dann für einen Teil der Patientinnen eine Chemotherapie nicht notwendig ist. Das ist eine Verbesserung der Versorgungsqualität in Deutschland. Dass man darüber hinaus – das hatten wir vorhin gesagt – zusätzlich weitere Studien machen soll, ist klar.

Ich würde gern noch einmal ganz klar zu Protokoll geben, dass sowohl eine Entscheidungshilfe als auch ein Zusatznutzen für etwa 50 % der Patientinnen insgesamt eine verbesserte Versorgungssituation in Deutschland für Brustkrebspatientinnen dieser Kategorie ergeben. Und da hat mich das Wort „kleine Strecke“ – das ist Ihnen so rausgerutscht – aber doch gewundert.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich nehme jetzt wahr, dass jeder seine Position noch einmal festklopfen möchte. Wir nehmen die Positionen aufmerksam zur Kenntnis.

Ich glaube, die „kleine Strecke“ bezog sich vor allen Dingen darauf, dass für diese relativ große Zahl von Patientinnen die Sachlage ziemlich klar ist. Sie haben ja recht mit Ihrer Aussage, aber Sie haben einen Teil des Problems jetzt eben nicht benannt. Wir können zwar sagen, dass wir relativ sicher sein können – anscheinend, vielleicht –, dass es für die Patientinnen eine Verbesserung der Versorgung ist. Die Frage ist, ob es an anderen Stellen zu einer Verschlechterung kommt. Und die Frage ist: Wie ist die Balance?

Ich glaube, dass das, was Frau Janatzek nicht ganz zu Unrecht mit „großer Aufgabe“ beschrieben hat, ist sozusagen, diesen Rest anzuschauen. Er ist nämlich sehr viel schwieriger und aufwendiger sowie möglicherweise auch mit schlechteren oder schwerer interpretierbaren Daten gestützt. Das eine ist ein eher einfaches Problem, das andere ist ein schwieriges Problem. So will ich das mal beschreiben. Ich hoffe, ich habe das so einigermaßen richtig zusammengefasst.

(Sandra Janatzek: Perfekt!)

- Gut, danke. – Gibt es weitere Beteiligte, die noch einmal etwas zu „Verschiedenes“ sagen möchten oder noch einmal – ich möchte keinem das Wort abschneiden – ihre Position zum Ausdruck bringen möchten? Bitte schön, Frau Schumacher-Wulf.

**Eva Schumacher-Wulf:** Vielleicht als eine Art Schlusswort von meiner Seite: Die Diskussion ist in Patientenkreisen seit Jahren im Gange und wird auch immer heftiger in sämtlichen Patientenkreisen, Foren etc. geführt. Der Eindruck entsteht: Es geht nicht weiter. Seit Jahr und Tag wird diskutiert. Es geht nicht weiter.

Alle Länder um uns herum – eines nach dem anderen – führen die Tests bzw. die Kostenerstattung ein. Privatpatienten sind sowieso schon lange in der Fragestellung privilegiert. Kassenpatienten warten und warten. Meine Bitte lautet, jetzt einfach mal weiter zu kommen und eine Entscheidung zu treffen. Ich bin vor 10 Jahren getestet worden und habe aufgrund des Testergebnisses auf eine Chemotherapie verzichtet. Ich war sehr dankbar, weil meine Kinder damals sehr klein, also im Säuglingsalter, waren. In diesen 10 Jahren sind wir keinen Schritt weitergekommen – zumindest für Kassenpatienten. Ich bitte alle Beteiligten, einfach mal – wir reden nicht von einer kleinen Gruppe, um die es geht, sondern von sehr vielen Frauen – dem Thema etwas mehr Priorität einzuräumen und hierbei einen Schritt weiterzukommen. – Danke.

**Moderator Jürgen Windeler:** Danke. – Das IQWiG wird seinen Teil insofern dazu beitragen, als wir diesen Auftrag prioritär und zügig sowie absehbar fristgerecht bearbeiten. Zur Privilegierung von Privatpatienten möchte ich mich im Moment nicht weiter auslassen. Ich danke Ihnen trotzdem für das Schlusswort; so kann man das vielleicht sehen. Ich würde das auch gern so verstehen wollen und spreche etwas suggestiv in die Runde, ob möglicherweise noch jemand eine Frage oder Wortmeldung hat. – Das sehe ich überraschenderweise nicht.

Dann bedanke ich mich sehr herzlich, dass Sie da waren. Ich bedanke mich für die wirklich lebendige und offene Diskussion. Wir werden versuchen, das Beste aus den Anregungen und Rückmeldungen zu machen. Ich denke, dass wir da auf einem guten Weg sind. Ihnen allen wünsche ich eine gute restliche Adventszeit und alles, was man zu den Feiertagen üblicherweise wünschen kann.

(Beifall)

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 – Genomic Health Deutschland GmbH .....</b>	<b>A 13</b>
<b>A.1.3 – Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie         (AGO) e. V. ....</b>	<b>A 23</b>
<b>A.1.4 – Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin.....</b>	<b>A 29</b>
<b>A.1.5 – Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) Nordrhein,         Kompetenz Centrum Onkologie .....</b>	<b>A 33</b>
<b>A.1.6 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen         (MDS) e. V. ....</b>	<b>A 38</b>
<b>A.1.7 – Nanostring Technologies GmbH .....</b>	<b>A 43</b>
<b>A.1.8 – Sividon Diagnostics GmbH .....</b>	<b>A 55</b>
<b>A.1.9 – Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement &amp;         Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.....</b>	<b>A 60</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie**

#### **Autoren:**

- Denkert, Carsten
- Dietel, Manfred

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment zum Berichtsplan D14-01

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8  
50670 Köln

Vorab per email an: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Institut für Pathologie  
„Rudolf-Virchow-Haus“  
Prof. Dr. med. Manfred Dietel  
- Institutsdirektor -

Telefon:

Fax:

E-Mail:

Web:

Datum:

(030) 450 536 002

[www.charite.de/ch/patho](http://www.charite.de/ch/patho)

13.10.2014

EINGEGANGEN

15. Okt. 2014

12.10.2014

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL	✓				GI				
AM					Komm				
NMV			✓		VW				
VQ					GÖ				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

Betr.: **Schriftliche Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan des IQWiG zur geplanten Untersuchung „Biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom“ (Auftragsnummer: D14-01)**

Sehr geehrte Damen, sehr geehrte Herren,

das Institut für Pathologie der Charité hat als erste Einrichtung in Deutschland im Jahre 2011 molekulare Genexpressionsuntersuchungen bei Brustkrebs in die Routinediagnostik eingeführt und ist derzeit das größte Zentrum in Europa für derartige Untersuchungen. Die Unterzeichner waren im Rahmen des BMBF-geförderten Projektes NEOpredict an der methodischen Validierung des Endopredict Tests und in der Folge an der Gründung der Firma Sividon Diagnostics beteiligt.

Als Wissenschaftler und klinisch tätige Ärzte, die sich mit der Validierung von Biomarkern befassen, haben wir erhebliche medizinische, wissenschaftliche und auch ethisch begründete Bedenken gegen o.g. Berichtsplan. Diese Bedenken sollen im Folgenden im Detail dargestellt werden:

## Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

### a) Allgemeine Anmerkungen

Der Untersuchung hat das Ziel, biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom zu bewerten. Aufgrund der sehr komplexen, sich ständig verändernden Therapiesituation des Mammakarzinoms und der molekularen Heterogenität der Erkrankung handelt es sich dabei um einen hochkomplexen Prüfungsauftrag, der nur mit einer sehr differenzierten Betrachtung der Fragestellung erfolgreich zu bearbeiten ist. **Wichtigstes Ergebnis für die Patientinnen in Deutschland könnte es sein, dass auf unnötige Chemotherapien verzichtet werden kann.**

Unserer Meinung nach liegt dem Berichtsplan ein grundlegendes konzeptionelles Problem zugrunde, da er sich bei der Nutzenbewertung der Biomarker darauf fokussiert, ihre Anwendung zur

Vorhersage eines Behandlungsvorteils durch Chemotherapie („Chemobenefit“) zu betrachten. Es ist zu erwarten, dass diese wissenschaftlich hochkomplexe Fragestellung nicht zufriedenstellend beantwortet werden kann.

Somit sollte die Problemstellung genauer definiert und an klinisch relevante Situationen angepasst werden. Sinnvoll ist eine Unterteilung in mehrere Fragestellungen, die dann differenziert beantwortet werden können:

- **Fragestellung 1.** Kann ein Biomarkertest vorhersagen, dass eine Chemotherapie beim HR-positiven/HER2 negativen Mammakarzinom nicht notwendig ist? Hier ist es ausreichend, wenn gezeigt wird, dass die Prognose bei reiner endokriner Therapie so gut ist, dass eine Chemotherapie keinen zusätzlichen Nutzen bringen kann? („Prädiktion für eine sehr gute Prognose unter rein endokriner Therapie“)
- **Fragestellung 2.** Kann ein Biomarkertest vorhersagen, dass eine bestimmte Chemotherapie besonders gut wirken wird? („Prädiktion für einen Chemotherapie-Nutzen“)

Diese differenzierte Betrachtung wird der klinischen Behandlungsrealität beim Mammakarzinom aus folgenden Gründen gerechter:

- Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim Mamma-Karzinom erfolgt derzeit praktisch ausschließlich auf Grundlage prognostischer Marker. Eine große Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG 2012) zeigte, dass der „Chemobenefit“ unabhängig von der betrachteten Untergruppe der Patientinnen mit ca. 30% relativem Behandlungsvorteil konstant ist. Somit haben Patientinnen mit hohem Metastaserisiko statistisch betrachtet einen erheblichen absoluten „Chemobenefit“. Bei Patientinnen mit niedrigem Risiko ergibt sich, dass der absolute „Chemobenefit“ für sie nur gering ausfallen kann. Darauf basieren u.A. die aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie (AGO) für die Chemotherapieindikation (AGO Leitlinie 2014). Bei der Bewertung eines Biomarkertests, dessen primäre Zielsetzung es ist, die Zahl unnötiger Chemotherapien zu reduzieren, ist der Ansatz, sich auf den Nachweis des „Chemobenefits“ zu beschränken also verfehlt. Vielmehr geht es darum nachzuweisen, dass das Metastaserisiko der Patientinnen mit niedrigem Risiko hinreichend gering ist, um den Verzicht auf Chemotherapie rechtfertigen zu können. Zu diesem Zweck eine prospektiv randomisierte Studie zu fordern, erscheint jedoch praxisfern: In einer durch einen aktuellen Genexpressionstests identifizierten Niedrigrisikogruppe beträgt das Metastase-freie 10-Jahres-Überleben unter reiner endokriner Therapie ca. 95%. Die extrem hohe Anzahl der Patientinnen, die erforderlich wären, um zu zeigen, dass der Vorteil einer Chemotherapie nur gering ist („Non-Inferiority Design“) würde eine solche Studie jenseits der Grenzen ihrer praktischen Durchführbarkeit führen.
- Davon unabhängig ist der Anspruch, einen prädiktiven Biomarker für den Einsatz von „Chemotherapie“ *per se* zu haben bzw. zu bewerten, a priori wissenschaftlich nicht zielführend: Bei Chemotherapeutika handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Medikamenten mit völlig unterschiedlichen Wirkmechanismen, die in unterschiedlichsten Dosierungen und einer fast unüberschaubaren Kombinationsvielfalt angewendet werden (AGO 2014). Die unterschiedliche Wirksamkeit der verschiedenen Kombinationen wurde in zahlreichen Studien gezeigt (EBCTCG 2012). Die Hypothese, es könne einen Biomarker geben, der vorhersagt, dass alle diese verschiedenen Therapien wirksam sind, wird also durch die vorhandenen Daten nicht unterstützt. **Auch der Bericht des IQWiG zu UP-**

A/PAI1 thematisiert dieses Problem: „Darüber hinaus ist ein CMF-Chemotherapieregime heute nur ein Regime unter vielen“, daher sei die Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext eingeschränkt. (IQWiG D13-02, Seite 34). Dieses Problem besteht grundsätzlich auch bei Studien wie MINDACT und TailorX, daher sollte diese Erkenntnis für die Formulierung einer adäquaten Fragestellung im aktuellen Prüfplan berücksichtigt werden.

- Ein Biomarker, der zum Ziel hat, den Einsatz von Chemotherapie *per se* gezielter gestalten zu können, kann prinzipiell nur die Prognose einer Patientin beleuchten. Nur durch die systematische Bearbeitung einer separaten Fragestellung zur Prädiktion der Prognose unter endokriner Therapie haben wir die Chance, eine evidenzbasierte diagnostische Strategie zur Vermeidung von unnötigen Chemotherapien in Deutschland einzuführen.

Die Möglichkeit einer separaten Fragestellung 1 wird auch im Vorbericht des IQWiG zu UPA/PAI1 (D13-02, Seite 32) genannt „Um sicherzustellen, dass in der nicht randomisierten Teil-population der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 kein Nutzen einer Chemotherapie vorhanden ist, hätte es auch ausreichend sein können, wenn sich in der Nachbeobachtung dieser Population kein einziger Fall eines Rezidivs gefunden hätte (bzw. nur bei einem vernachlässigbar geringen Anteil von Fällen).“ Dieser Aspekt ist laut IQWiG „von Bedeutung für zukünftige Studien“ (D13-02, Vorbericht, Seite 32). Daher sollte dieser Punkt im aktuellen Berichtsplan ergänzt werden.

Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen und der Tatsache, dass alle in Anhang C gelisteten biomarkerbasierten Tests als prognostische Tests entwickelt wurden, sollte der Berichtsplan wie folgt geändert werden:

- Es werden zwei getrennte Fragestellungen bearbeitet:
  1. Die Fragestellung, welchen Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann, dabei wird primär die prognostische Leistungsfähigkeit der Biomarker unter einer endokrinen Therapie bewertet.
  2. die Fragestellung, welche Chemotherapie am wirksamsten ist, dabei wird die Prädiktivität für einen „Chemobenefit“ bewertet.
- Diese Trennung der Fragestellungen spiegelt unserer Ansicht nach auch den Prüfauftrag des GBA besser wider, dort wird ausdrücklich die Entscheidung „für oder gegen“ eine Chemotherapie als Fragestellung genannt.
- Die Aussage aus dem UPA/PAI1 Bericht sollte in analoger Form in den aktuellen Berichtsplan übernommen werden: Um sicherzustellen, dass in der nicht randomisierten Teilpopulation der Patientinnen mit niedrigem Risiko gemäß Biomarkertest kein Nutzen einer Chemotherapie vorhanden ist, kann es ausreichend sein, wenn sich in der Nachbeobachtung dieser Population nur ein vernachlässigbar geringer Anteil von Metastasen zeigt. (basierend auf IQWiG D13-02, Vorbericht Seite 32, hier leicht modifiziert).

#### **b) Abschnitt 4.1.1 Population (Tabelle 1, E1a)**

Die Einteilung der zu betrachtenden Patientinnen in eine intermediäre Risikogruppe bezieht sich auf die mittlerweile überholte Klassifikation der St. Gallen-Konsensus-Konferenz von 2009. Die aktuelle und international anerkannte Einteilung nach intrinsischen Subtypen (Sotirou 2009) bleibt unberücksichtigt. State-of-the-art ist, dass es sich beim Mammakarzinom um mehrere bio-

logisch unterschiedliche Erkrankungen handelt, für die separate therapeutische Strategien entwickelt werden sollen. Insbesondere ist es nach derzeitigem Stand der Medizin kontraindiziert, Patientinnen mit einem triple negativen (TNBC) oder einem HER2-positiven Tumor in die Evaluation einzuschließen. Denn alle aktuellen Leitlinien empfehlen bei den Patientinnen mit TNBC eine Chemotherapie (AWMF S3 Leitlinie 2012); Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren sollen entsprechend zusätzlich mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab behandelt werden.

Dies entspricht auch dem Statement des IQWiG im Vorbericht zu UPA/PAI1: „Aktuell bestehen Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie allerdings nur für die Patientinnengruppe mit einem Tumor, der hormonrezeptorpositiv und HER2-negativ ist.“ (IQWiG D13-02, Vorbericht Seite 34). Diese Erkenntnis sollte im aktuellen Berichtsplan berücksichtigt werden.

Daher sollte der Berichtsplan wie folgt korrigiert werden:

- Die Nutzenbewertung wird an Studien durchgeführt, die sich auf die relevante Zielgruppe der Östrogenrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren beschränken.

#### c) Abschnitt 4.1.4 Studientypen

Nach Berichtsplan sollen für die Bewertung ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen werden. Hierbei bleibt unklar, ob diese Studien prospektiv oder prospektiv-retrospektiv durchgeführt werden sollen. Zu den in Anhang C genannten Biomarkertests gibt es derzeit noch keine publizierten prospektiven randomisierten Studien. Es ist unklar, ob die Ergebnisse von TAILOR X (Oncotype DX) und MINDACT (Mammaprint) innerhalb des Berichtszeitraums vorliegen werden und ob die Eventzahl ausreichend sein wird. Zudem wird die klinisch-relevante Frage einer Spätmetastasierung in absehbarer Zeit nicht zu beantworten sein.

Der Berichtsplan enthält die argumentativ zentrale Aussage: „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.“ (Seite 8) Diese Aussage ist nur dann ansatzweise nachvollziehbar, wenn man eine rein statistisch/theoretische Perspektive einnimmt. Aus klinischer Perspektive ist diese Aussage grundfalsch: Gerade weil es schon Daten aus prospektiv-retrospektiven Studien gibt, ist die Durchführung einer prospektiven Studie mit Randomisierung „Chemotherapie vs. rein endokrine Therapie“ in der Praxis nicht mehr möglich und ethisch nicht zu rechtfertigen (ethische Relevanz – siehe unten). Einige der neuen Biomarkertests aus Anhang C besitzen durch prospektiv-retrospektive Studien bereits Evidenzgrad 1 als prognostische Marker beim Mamma-Karzinom (Weigelt 2012, AGO 2014). Dazu sind entsprechend keine prospektiven Studien mehr notwendig.

Dieser Punkt ist in der wissenschaftlichen Literatur in den letzten Jahren ausgiebig diskutiert worden (Simon 2009.). Die Lösung liegt hier im Konzept der „prospektiv-retrospektiven“ Studien. Dabei handelt es sich um prospektive RCT Studien im Interaktionsdesign, bei denen der Biomarkertest nach der Randomisierung durchgeführt wird. Das prospektiv-retrospektive Design von Validierungsstudien von neuen Biomarkern nach Simon et al. (Simon 2009) hat sich inzwischen wissenschaftlich etabliert und ist international anerkannt (Weigelt et al.). Auch die aktuelle Leitlinie der AGO zieht die prospektiv-retrospektiven Studien zur Bewertung von Biomarkern heran (AGO

2014). Auch in der deutschsprachigen Literatur ist dieses Konzept inzwischen zur Biomarkervalidierung anerkannt, wie aus der Übersichtsarbeit von Janatzek 2011 deutlich wird, in der sogenannte Level 5 Diagnostikstudien im Design 3 beschrieben werden, bei denen die Testung des Biomarkers an Baselineproben auch nach der Randomisierung möglich ist. Bei anderen Tumorentitäten wurde dieses Design ebenfalls erfolgversprechend angewendet, so z.B. in der Studie von Cutsem et al. zur Rolle von KRAS und BRAF als Biomarker bei der Cetuximab-Therapie des kolorektalen Karzinoms (Cutsem, 2011). Diese Studie ist auch in der aktuellen deutschsprachigen Fachliteratur als positives Beispiel für ein gelungenes Biomarkerdesign erwähnt und diskutiert worden (Windeler 2011, Ludwig 2012).

Auch im Bewertungsbericht des IQWiG zu UPA/PAI1 findet sich die Aussage „**Ein Interaktionsdesign kann grundsätzlich auch retrospektiv eingesetzt werden, sofern eine retrospektive Analyse archivierter Gewebeproben prospektiv geplant wurde.**“ (IQWiG, D13-02, Seite 33).

Im Bericht des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahre 2013 zur Bewertung von Genexpressionstests für die Therapiesteuerung von adjuvanter Chemotherapie beschrieben ist (NICE 2013) sind ebenfalls prospektiv-retrospektive Studien berücksichtigt worden. Die Entscheidungsfindung basiert dabei ausschließlich auf der prognostischen Leistungsfähigkeit der Biomarker. Neuere Tests, die erst nach dem Beginn der NICE Evaluierung im Mai 2011 auf den Markt kamen, wie z.B. EndoPredict oder ProSigna wurden durch NICE allerdings nicht evaluiert.

Die sich aus dem Berichtsplan ergebende Forderung nach der Durchführung neuer prospektiver Studien würde auf drei gravierende Probleme stoßen:

- **Nachweis, dass Patientinnen in der Niedrig-Risiko-Gruppe der Biomarkertests auf Chemotherapie verzichten können:** Entsprechend der publizierten Daten ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patientinnen in der Niedrig-Risikogruppe der Biomarker innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Primärtherapie von Brustkrebs keine Metastase bekommen etwa 95%. In einem Non-Inferiority Design würde die benötigte Patientinnenzahl die Studie in der Praxis undurchführbar machen. Daher kann dieser Nachweis nur auf der Basis der bereits vorliegenden prospektiv-retrospektiven Studien und unter der Annahme einer durch Chemotherapie vermittelten 30% Risikoreduktion geführt werden (basierend auf der EBCCTG Metaanalyse).
- **Nachweis, dass Patientinnen in der Hoch-Risiko-Gruppe der Biomarkertests einen Nutzen von einer Chemotherapie haben:** Eine solche Studie müsste für jede neue Chemotherapie einzeln durchgeführt werden. Wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen der unterschiedlichen Chemotherapien ist das Ergebnis eines Biomarkers bezüglich der Wirksamkeit der einen Chemotherapie prinzipiell nicht auf andere Therapien übertragbar. Die Fragestellung, ob die Biomarker den Nutzen von „Chemotherapie“ *per se* vorhersagen können ist daher a priori sinnlos.
- **Ethische Aspekte:** Eine methodisch saubere Randomisierung von Patientinnen in zwei Studienarme mit und ohne Chemotherapie würde bedeuten, dass Patientinnen mit einem Metastasen-Risiko von z.B. 3% teilweise auch in den Chemotherapiearm randomisiert werden würden. Andererseits würden Patientinnen mit einem Metastasen-Risiko von z.B. 40% in den Arm mit einer rein endokrinen Therapie randomisiert werden. Diese Zuordnung ist ethisch nicht vertretbar. Der behandelnde Arzt müsste der Patientin aus ethi-

schen Gründen dringend abraten, an dieser Studie teilzunehmen. Zudem würde dann an deutschen Patientinnen mit Mammakarzinom eine Fragestellung getestet, die international (in den USA und in Großbritannien) bereits beantwortet ist – dort sich molekulare Prognosetests bereits Bestandteil der Regelversorgung. Somit ist eine prospektive Studie aufgrund der damit einhergehenden Übertherapien, aber auch Untertherapien ethisch nicht zu rechtfertigen.

Im Rahmen der Anhörung des Berichtplans zu UPA/PAI1 sind diese Punkte ebenfalls diskutiert worden. Hier war die Antwort des IQWiG, dass ethische Aspekte für den Berichtplan unerheblich seien, da es **„hier nicht um eine Studienplanung vor dem Hintergrund des aktuellen Versorgungskontextes, sondern um die Identifizierung und Bewertung abgeschlossener (und laufender) Studien zum Thema“** gehe (IQWiG D13-02, Dokumentation der Anhörung, Seite 8). Diese Argumentation hat sich im Nachhinein als nicht zielführend herausgestellt, da das Ergebnis der UPA/PAI1 Bewertung war, dass der Nutzen **„aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar“** sei (IQWiG D13-02, Vorbericht, Kurzzusammenfassung).

Daher sollte im aktuellen Berichtplan der ethische und klinische Versorgungskontext stärker berücksichtigt werden, um durch eine zeitgemäße Definition der einzuschließenden Studien eine breite Analyse der vorhandenen Daten zu ermöglichen. Gerade für die neuen Gentests der 2. Generation, die technische und methodische Vorteile aufweisen, ist eine Bewertung nur aufgrund von retrospektiv durchgeführten RCT Interaktions-Studien möglich.

Daher sollte der Berichtplan in diesen Punkten geändert werden:

- Es sollten explizit auch retrospektiv durchgeführte RCT Studien im Interaktionsdesign (sog. prospektiv-retrospektive Studien nach Simon et al. (Simon 2009) berücksichtigt werden.
- Hierzu sollte das entsprechende Statement aus dem Vorbericht des IQWiG zu UPA/PAI1 in den aktuellen Berichtplan übernommen werden: „Ein Interaktions-design kann grundsätzlich auch retrospektiv eingesetzt werden, sofern eine retrospektive Analyse archivierter Gewebeprobe(n) prospektiv geplant wurde.“ (IQWiG, D13-02, Seite 33).
- Einarmige Studiendesigns sollten für den Nachweis, dass Patientinnen in der Niedrig-Risiko-Gruppe der Biomarker keine Chemotherapie benötigen, akzeptiert werden (vgl. Fragestellung 1, siehe oben).

#### d) Abschnitt 4.1.5 Studiendauer

Eine Studie mit einer Dauer von nur einem Jahr ist für die Fragestellung, welche Patientinnen keine Chemotherapie benötigen, unsinnig und gefährdet die Patientinnensicherheit. Bei Patientinnen in der relevanten Zielgruppe sind Metastasen innerhalb eines Jahres selten. Ein Großteil der Metastasen tritt später als fünf Jahre nach Therapiebeginn auf (Yu 2012). Daher ist es unser Vorschlag bei der Methodenbewertung nur Studien zu berücksichtigen, die statistisch gesicherte Aussagen zur Leistungsfähigkeit der Biomarkertests für einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren erlauben. Dabei sollte die Fähigkeit der Biomarker, frühe Metastasen (0-5 Jahre) und späte Metastasen vorherzusagen, getrennt bewertet werden. Dies ist nicht zuletzt aus der Perspektive der Patientinnensicherheit unabdingbar. Eine andere Vorgehensweise würde GBA und IQWiG unseres Erachtens einem Schadenersatzrisiko durch Patientinnen aussetzen, die nach Testung mit einem,

wie im vorgeschlagenen Berichtsplan des IQWiG bewerteten Biomarkertest, späte Metastasen erleiden.

Daher sollte der Berichtsplan wie folgt geändert werden:

- Es werden nur Studien berücksichtigt, die statistisch gesicherte Aussagen zur Leistungsfähigkeit der Biomarkertests für einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren erlauben.
- Dabei wird die Fähigkeit der Biomarker frühe Metastasen (0-5 Jahre) und späte Metastasen vorherzusagen, getrennt bewertet.

#### **e) Abschnitt 4.2 Konkordanzstudien**

Die Berücksichtigung von Konkordanzstudien bei der Bewertung der in Anhang C gelisteten Biomarkertests ist, so wie vorgeschlagen, medizinisch und wissenschaftlich problematisch. So wäre ein neuer Biomarker, der z.B. hoch konkordant zu dem seit langem beschriebenen Biomarker Ki67 ist, medizinisch nicht relevant: Genau wegen der geforderten hohen Konkordanz kann er prinzipiell keinen klinischen Zusatznutzen haben. Einige der Biomarkertests aus Anhang C haben bereits den Zusatznutzen gegenüber Ki67 und den übrigen derzeit etablierten Stratifizierungsmethoden gezeigt. Das heißt, genau weil sie den bisher etablierten Methoden mit hoher Wahrscheinlichkeit überlegen sind, können sie die geforderten Konkordanzkriterien nicht erreichen.

Ebenfalls wenig sinnstiftend ist, dass in den Konkordanzstudien nur die analytischen Ergebnisse der Biomarker verglichen werden dürfen. Die tatsächlich viel wichtigere Korrelation der Biomarker mit dem tatsächlichen klinischen Endpunkt soll aber unterbleiben bzw. wird bei der Bewertung nicht berücksichtigt. Ein neuer Biomarker mit einer unzureichenden Korrelation gegenüber einem Referenzbiomarker würde also auch dann nicht als erfolgreich validiert gelten, wenn seine Korrelation mit dem tatsächlichen klinischen Endpunkt besser wäre, als die entsprechende Korrelation des Referenzbiomarkers mit diesem Endpunkt.

Unser Vorschlag ist daher, das Konzept der Konkordanzstudien im Berichtsplan dahin gehend zu erweitern, dass das Akzeptanzkriterium für die erfolgreiche Validierung eines neuen Biomarkers nicht nur die hinreichende Korrelation mit dem Referenzbiomarker ist. Eine bessere Korrelation / Zusatzinformation des neuen Biomarkers hinsichtlich des klinischen Endpunkts der Patientinnen in der Konkordanzstudie soll ein gleichwertiges Akzeptanzkriterium darstellen.

Daher sollte der Berichtsplan hier angepasst werden und das Konzept der Konkordanzstudie erweitert werden:

- Akzeptanzkriterium für die erfolgreiche Validierung eines neuen Biomarkers ist nicht nur die hinreichende Korrelation mit dem Referenzbiomarker.
- Eine Zusatzinformation des neuen Biomarkers hinsichtlich des klinischen Endpunkts in der Konkordanzstudie stellt ein gleichwertiges Akzeptanzkriterium dar.

#### **f) Abschnitt 4.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Forderung, dass mindestens 70% der Patientinnen einer klinischen Studie in die Auswertung der Biomarkertesting einfließen müssen, ist nicht objektiv begründbar und nicht konsistent mit entsprechenden Forderungen in der neueren Literatur (Simon 2009). Entscheidendes Kriterium ist hier die statistische Power und die Repräsentativität der Proben. Daher ist durch geeignete

statistische Verfahren sicherzustellen, dass bei der Auswahl der in die Testung eingeflossenen Tumorproben kein Selektions-„Bias“ entstanden ist.

Dies sollte im Berichtsplan berücksichtigt werden:

- Der Anteil an berücksichtigten Patientinnen orientiert sich am aktuellen Stand der Technik (Simon 2009).
- Es ist sicherzustellen, dass die für den Biomarkertest verwendete Kohorte repräsentativ für die Gesamtkohorte ist und dass die statistische Power für die Biomarker-Fragestellung ausreichend ist.

#### **g) Prä-analytische und analytische Leistungsdaten**

Ein für die Qualität der Krankenversorgung und die Sicherheit der Patientinnen ganz wesentlicher Aspekt fehlt im Berichtsplan komplett. Für die klinische Anwendung eines neuen Tests muss eine analytische Sicherheit vorliegen. Es ist daher unerlässlich, bei der Bewertung eines neuen Tests sicherzustellen, dass publizierte Untersuchungen zu prä-analytischen Einflussfaktoren und analytische Leistungsdaten prioritär berücksichtigt werden. Das Versäumnis, diese für die Validität eines Testergebnisses wesentlichen Einflussgrößen zu beleuchten, stellt unseres Erachtens eine fahrlässige Gefährdung der Sicherheit der Patientinnen dar.

Daher sollte dieser Punkt im Berichtsplan erweitert werden:

- Die publizierten prä-analytischen und analytische Studien für die verschiedenen Biomarker Tests werden ebenfalls mit bewertet.

#### **h ) Rechtliche Aspekte**

Nach unserem Kenntnisstand ist derzeit unklar oder umstritten, welche rechtlichen Voraussetzungen für die klinische Anwendung der Biomarkertests erfüllt sein müssen. Während eine vorhandene CE Markierung offenkundig eine hinreichende Rechtssicherheit bietet, um die Biomarkertests anwenden zu dürfen, ist gerade für Tests die im außereuropäischen Ausland durchgeführt werden, strittig ob ihre Anwendung bei Patientinnen innerhalb der EU ein in Verkehr bringen entsprechend der IVD Richtlinie 98/79/EG darstellt.

Unser Vorschlag ist daher, dass das IQWiG im Rahmen eines Rechtsgutachten prüfen lassen möge, für welche der Biomarkertests entsprechend Anlage C eine rechtssichere Anwendung in Deutschland möglich ist.

#### **Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung**

Aufgrund der oben detailliert ausgeführten Anmerkungen und Begründungen a) bis g) schlagen wir vor, die Bewertung der Biomarker auf die prognostische und nicht die prädiktive Aussagekraft der Tests zu fokussieren. Des Weiteren sollten Studien mit prospektiv-retrospektivem Design nach Simon et al. in die Bewertung eingeschlossen werden.

Hierfür möchten wir auf den Bericht des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahre 2013 verweisen, in dem das methodische Vorgehen und die Be-

wertung von Genexpressionstests für die Therapiesteuerung von adjuvanter Chemotherapie beschrieben ist (NICE 2013). Das NICE berücksichtigte in seiner Evaluation prospektiv-retrospektive Studien. Seine Entscheidungsfindung basiert dabei ausschließlich auf der prognostischen Leistungsfähigkeit der Biomarker. Neuere Tests, die erst nach dem Beginn der NICE Evaluierung im Mai 2011 auf den Markt kamen, wie z.B. EndoPredict oder ProSigna wurden durch NICE allerdings nicht evaluiert.

Außerdem möchten wir auf die neueste AGO-Leitlinie aus dem Jahre 2014 verweisen, in der prospektiv-retrospektive Studien für die Bewertung der Biomarkertests herangezogen wurden, diese für die Bewertung des Evidenzgrads berücksichtigt wurden und zwei prognostische Biomarkertests für die Therapiesteuerung von Chemotherapie ausdrücklich empfohlen werden (AGO 2014).

Mit freundlichen Grüßen,



Prof. Dr. Manfred Dietel



Prof. Dr. Carsten Denkert

Anlagen:

- Formblatt zur Schriftlichen Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan
- Formblatt Interessenskonflikt
- Kopien der Volltexte der zitierten Publikationen (ausgenommen IQWiG Publikationen, Webseiten-Dokumente sowie im Berichtsplan bereits zitierte Dokumente) - auf USB-Stick

**Referenzen**

AGO Leitlinie. AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Recommendations 2014. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2012. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf9](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf9)

EBCTCG - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. 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;379:432-44.

IQWiG D13-02 Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation. Vorbericht (<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesse-verfahren/d13-02-bestimmung-der-antigenexpressionslevel-von-upa-und-pai-1-beim-primaren-mammakarzinom-mit-intermediarem-ruckfallrisiko-nach-r0-primaroperation.3221.html>)

IQWiG D13-02 Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0- Primäroperation - Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan. (<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesse-verfahren/d13-02-bestimmung-der-antigenexpressionslevel-von-upa-und-pai-1-beim-primaren-mammakarzinom-mit-intermediarem-ruckfallrisiko-nach-r0-primaroperation.3221.html>)

Janatzek S. [The benefit of diagnostic tests--from surrogate endpoints to patient-relevant endpoints]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2011;105(7):504-9. doi: 10.1016/j.zefq.2011.07.027. Epub 2011 Sep 8. German. PubMed PMID: 21958609.

Ludwig WD. Möglichkeiten und Grenzen der stratifizierenden Medizin am Beispiel von prädiktiven Biomarkern und „zielgerichteten“ medikamentösen Therapien in der Onkologie. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2012;106(1):11-22. doi: 10.1016/j.zefq.2011.12.001. Epub 2012 Jan 10. Review.

NICE 2013: Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byId&o=13283&history=t>  
Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 101(21): 1446-52

Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med. 2009;360:790-800.

Van Cutsem, C.H. Köhne, I. Láng, G. Folprecht, M.P. Nowacki, S. Cascinu, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status J Clin Oncol., 29 (2011), pp. 2011–2019

Weigelt B, Reis-Filho JS, Swanton C. Genomic analyses to select patients for adjuvant chemotherapy: trials and tribulations. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 10:x211-8.

Windeler J. [Individualized medicine - our (lack of) understanding]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2012;106(1):5-10. doi: 10.1016/j.zefq.2011.08.001. Epub 2011 Sep 22. German. PubMed PMID: 22325102.

Yu KD, Wu J, Shen ZZ, Shao ZM. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E2201-9.

### **A.1.2 – Genomic Health Deutschland GmbH**

#### **Autoren:**

- Morawski, Erwin
- Weidenauer, Holger

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

Stellungnahme von Genomic Health®  
zum vorläufigen Berichtsplan D14-01

Genomic Health Deutschland GmbH  
Terminalstraße Mitte 18  
85356 München

13.10.2014

Das IQWiG hat nach Auftrag durch den G-BA vom 17. April 2014 einen vorläufigen Berichtsplan zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom vorgelegt. Genomic Health, Inc. möchte hiermit zu folgenden Aspekten des Berichtsplans Stellung nehmen:

- Verwendung von RCTs als Evidenz für diagnostische Tests
- Patientenbezogene Endpunkte bei onkologischen Studien
- Präzision bei der Bestimmung des Nutzens von Chemotherapie als patientenrelevanter Endpunkt
- Definition der Zielpopulation
- Bezugsgröße der Zielpopulation
- Leitlinienempfehlungen zu biomarkerbasierten Tests
- Verwendung von Konkordanzstudien
- Vorlage von Unterlagen von Herstellerfirmen

## **1 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

### **1.1 Verwendung von RCTs als Evidenz für diagnostische Tests (Kapitel 4.1.4)**

Der vorläufige Berichtsplan sieht die Verwendung von ausschließlich randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCTs) für die Bewertung vor.

Die allgemeinen Methoden des IQWiG im Entwurf der Version 4.2 besagen allerdings (Kapitel 3.5, Seite 66):

*„Ebenfalls von hoher Evidenz und prioritär für die Nutzenbewertung diagnostischer Verfahren heranzuziehen sind solche Studien, bei denen die Wechselwirkung zwischen diagnostischer und prognostischer Information und therapeutischem Nutzen geprüft wird (Interaktionsdesign). Da viele diagnostische oder prognostische Merkmale – insbesondere genetische Marker – auch retrospektiv und in großer Zahl bestimmt und auf mögliche Wechselwirkung hin geprüft werden können, ist es gerade bei Studien im Interaktionsdesign wichtig, dass eine prospektive Planung der Analysen vorhanden ist [...]“ [1]*

Die Forderung des vorläufigen Berichtsplans nach RCTs schließt also Studien mit einem definierten Pool an archivierten Proben aus prospektiven RCTs mit ein und diese sind somit ausreichend für einen Nutzenbeleg für biomarkerbasierte Genexpressions-tests.

Eine sogenannte prospektiv-retrospektive Studie ist nach Simon et al. als eine Auswertung definiert, die anhand von archiviertem Material aus abgeschlossenen prospektiven Studien, bevorzugt RCTs, vorgenommen wurde. Bei einer prospektiv-retrospektiven Studie sind 1) eine ausreichend große Anzahl an Patientenproben 2) in gutem Zustand 3) verblindet von den klinischen Daten und 4) mind. eine separat durchgeführte Validierungsstudie sowie 5) ein prospektiv geplanter und verfasster Analyseplan vorauszusetzen [2]. Diese Kriterien zur Evidenz einer prospektiv-retrospektiven Studie wurden bereits von der Mammakommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in ihre Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit primärem und metastasierendem Brustkrebs aufgenommen [3].

Besonders hinsichtlich der Prädiktion des relativen Nutzens einer Chemotherapie mittels des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX<sup>®</sup> konnte unter anderem ein signifikanter Nutzen bei Patienten mit einem hohem *Recurrence Score*<sup>1</sup> konsistent in den beiden klinischen Validierungsstudien NSABP-20 [4] und SWOG 8814 [5] gezeigt werden. Darüber hinaus gibt es unterstützende, bereits publizierte Daten hinsichtlich neoadjuvanter Chemotherapie, bei denen pathologisches, vollständiges Ansprechen nur in Patienten mit *Recurrence Score* von mind. 25 vorlag [6]. Ähnliche Ergebnisse ergab auch eine Studie mit dem primären Endpunkt klinisches, vollständiges Ansprechen [7].

Plan B ist eine deutsche (WSG – Women's Healthcare Study Group) prospektive, adjuvante Studie mit 2500 Patienten, die den *Recurrence Score* als Stratifizierung beinhaltet. Patienten mit *Recurrence Score*-Ergebnissen von 12 oder höher werden hierbei für Chemotherapie mit Anthracyclin-Cyclophosphamid-Taxan oder mit Taxan-Cyclophosphamid randomisiert, während Patienten mit *Recurrence Score* von 11 oder weniger nur mit endokriner Therapie behandelt werden. Erste Ergebnisse der Studie wurden von Frau Prof. Harbeck beim DGGG Kongress 2014 in München vorgestellt.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Aussage im vorläufigen Berichtsplan zur Verwendung von ausschließlich RCTs mit der Verwendung von prospektiv-retrospektiven Studien nach den Kriterien von Simon et al. zu ergänzen ist.

### **1.2 Patientenrelevante Endpunkte bei onkologischen Studien (Kapitel 4.1.3)**

Der vorläufige Berichtsplan führt folgende patientenrelevante Endpunkte auf, welche bei der Untersuchung berücksichtigt werden:

- Gesamtüberleben,
- krankheitsfreies Überleben,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- unerwünschte Ereignisse.

Lediglich bei dem Endpunkt krankheitsfreies Überleben ist als Einschränkung angegeben, dass die „Patientenrelevanz dieses Endpunktes [wird] anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft“ wird.

Die oben genannten vier Endpunkte sind somit zur Bewertung heranzuziehen. Deren Patientenrelevanz ist allerdings *generell* – entsprechend der allgemeinen Methoden des IQWiG – bei allen genannten Endpunkten in den jeweiligen Studien zu überprüfen (Methodenpapier 4.1, Kapitel 3.1.1, Seite 30/31) [8].

Mit Hilfe der Methodik des Berichtplans soll letztlich der Nutzen der biomarkerbasierten Tests bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom untersucht werden. Die adjuvante Chemotherapie wird nach operativer Entfernung eines Tumors angewandt und es wird, je nach individuellem Rezidivrisiko, für oder gegen eine Chemotherapie entschieden. Das Rezidivrisiko wird besonders durch den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ bestmöglich abgebildet und ist deshalb ein unentbehrlicher Endpunkt, der zur Bewertung herangezogen werden muss.

---

<sup>1</sup> Der *Recurrence Score* wird anhand der Expression diverser validierter Biomarker mittels Oncotype DX<sup>®</sup>-Test berechnet und macht eine prädiktive Aussage hinsichtlich des Nutzens von adjuvanter Chemotherapie beim Mammakarzinom.

Deshalb sollten die Angaben zur Patientenrelevanz der Endpunkte im Berichtsplan präzisiert werden. Die Einschränkung einer Prüfung „je nach Operationalisierung“ des Endpunktes „krankheitsfreies Überleben“ sollte zur Vermeidung von Missverständnissen gestrichen und konkretisiert werden.

### **1.3 Präzision bei der Bestimmung des Nutzens von Chemotherapie als patientenrelevanter Endpunkt (Kapitel 4.1.3)**

OncotypeDX<sup>®</sup> ermöglicht eine präzise Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie anhand der Prognose des Rezidivrisikos **und** der Prädiktion des Nutzens einer Chemotherapie. So profitieren Patientinnen mit nach herkömmlichen Kriterien festgelegtem intermediären Rezidivrisiko häufig nicht von einer Chemotherapie. Mit Hilfe von OncotypeDX<sup>®</sup>, der präzise prädiktive Aussagen trifft, kann diesen Patientinnen eine Chemotherapie und deren Nebenwirkungen und Kosten erspart werden. Dies zu erreichen war nach einer internationalen Umfrage von 2007 die höchste Priorität der befragten Ärzte und Wissenschaftler und stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar [9].

Aus diesen Gründen sollte der Berichtsplan dahingehend ergänzt werden, dass die Präzision bei der Bestimmung des Nutzens einer Chemotherapie ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist.

### **1.4 Definition der Zielpopulation (Kapitel 4.1.1, Tabelle 1/2)**

Laut Einschlusskriterium E1a/b des vorläufigen Berichtsplans werden nur Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko zur Bewertung eingeschlossen.

Diese Einschränkung der Zielpopulation ist sehr eng gefasst.

Laut Auftrag des G-BA sollen bei der Bewertung lediglich Patientencharakteristika, wie z. B. Alter, Rezeptorstatus und TNM-Klassifikation berücksichtigt werden. Es gibt keinen Hinweis des G-BAs auf die vom IQWiG vorgenommene Einschränkung auf „*Patientinnen mit intermediärem Risiko*“. Daher entspricht die vom IQWiG im vorläufigen Berichtsplan dargestellte Einschränkung nicht dem Auftrag des G-BA.

Zudem zeigen Paik et al. in ihrer Studie, dass die mittels des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX<sup>®</sup> bestimmten Patientenpopulationen über die herkömmlichen Kriterien häufig nicht der richtigen Risikokategorie zugeordnet werden können [4]. Patientinnen mit geringer Tumorgroße oder stark differenziertem Tumor, die nach herkömmlichen Kriterien einem geringen Rezidivrisiko zugeordnet werden und entsprechend keine Chemotherapie erhalten, würden durch diese Einschränkung ausgeschlossen. Mittels Oncotype DX<sup>®</sup> wurde jedoch für diese Patientinnen teilweise ein hoher *Recurrence Score* errechnet und somit ein hohes Rezidivrisiko zugeordnet. Dies bedeutet, dass diese Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren, diese aber nach den im vorläufigen Berichtsplan verwendeten Kriterien ausgeschlossen wurden. Somit profitieren nicht nur Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko von den Ergebnissen biomarkerbasierter Tests.

Es bleibt daher unklar, weshalb im vorläufigen Berichtsplan mindestens 80 % der Zielpopulation das Einschlusskriterium E1a/b „intermediäres Rezidivrisiko“ erfüllen muss. Hierdurch werden substantielle Patientengruppen von den biomarkerbasierten Tests ausgeschlossen.

Somit sollten die im vorläufigen Berichtsplan verwendeten Kriterien dahingehend angepasst werden, dass die Zielpopulation breiter gefasst wird und dabei alle Tumorgößen und verschiedene Differenzierungsgrade der Tumore miteingeschlossen werden.

#### **1.5 Bezugsgröße der Zielpopulation (Kapitel 4.1.1/4.3)**

Laut Berichtsplan müssen mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen das Einschlusskriterium E1a/b (intermediäres Rezidivrisiko) erfüllen oder es kann auf entsprechende Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden, sofern diese vorhanden sind, damit eine Studie zur Bewertung herangezogen wird.

Biomarkerbasierte Tests basieren häufig nicht auf herkömmlichen RCTs, sondern, wie unter 1.1 beschrieben, auf **prospektiv-retrospektiven** RCTs.

Auf Grund dieser Besonderheit ist im vorläufigen Berichtsplan zu präzisieren, dass sich die Angabe der 80 % der Patientinnen auf deren Anteil an den untersuchten Gewebeproben bezieht und nicht auf die Gesamtpopulation der Ursprungsstudie.

#### **1.6 Leitlinienempfehlungen zu biomarkerbasierten Tests (Kapitel 1)**

Auf Seite 2 des vorläufigen Berichtsplans ist festgehalten:

*„Für diese [intermediäres Risiko] Risikogruppe gibt es zurzeit weder eine klare Leitlinienempfehlung noch einen einheitlichen Versorgungsstandard hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie [...]“.*

Diese Aussage ist nicht korrekt. Es gibt für diese Patientengruppe mit intermediärem Rezidivrisiko konsistente Leitlinienempfehlungen für Deutschland (AGO), die EU (ESMO, SEOM) und die USA (NCCN, ASCO) sowie die internationalen Empfehlungen von St. Gallen, welche alle explizit biomarkerbasierte Tests zur Entscheidungsfindung empfehlen [3, 10-14]. Ebenso hat das britische NICE die Erstattung von Oncotype DX<sup>®</sup> bereits bewilligt. Im Rahmen der Bewertung hat das NICE festgestellt, dass Oncotype DX<sup>®</sup> im Vergleich zu den anderen untersuchten Tests (MammaPrint, IHC4 und Mammostrat) die robusteste Evidenz und Daten zur analytischen und klinischen Validität sowie zu klinischen Anwendbarkeit aufweist [15]. Oncotype DX<sup>®</sup> wird außerdem bereits in den USA [16] und Kanada [17] als Routine-Untersuchung beim Mamma-Karzinom angewandt.

Aus diesem Grund sollte diese Textstelle gestrichen oder entsprechen korrigiert werden.

#### **1.7 Verwendung von Konkordanzstudien (Kapitel 4.2)**

Der vorläufige Berichtsplan zieht, neben RCTs, als zusätzliche Evidenz auch sogenannte Konkordanzstudien mit in die Bewertung ein. Diese werden als „Studien, die die Übereinstimmung von zwei oder mehreren Biomarkern untersuchen“ definiert.

Diese Erläuterung und die Darstellungen in Anhang B bleiben unklar. Es soll die Anwendbarkeit von biomarkerbasierten Tests bewertet werden (welche sich aus dem Nachweis der Expression ggf. mehrerer Biomarker zusammensetzen). Konkordanzstudien vergleichen aber laut dieser Beschreibung lediglich die Expression einzelner Biomarker und nicht unterschiedliche biomarkerbasierte Tests.

Um Unklarheiten zu vermeiden, sollte präzisiert werden, dass eine Konkordanzstudie aus dem Vergleich zweier oder mehrerer biomarkerbasierter Tests besteht.

Allerdings bleibt die Verwendbarkeit dieser Studien im Rahmen der Nutzenbewertung unklar. Es wird bei einer Konkordanzstudie ein validierter Test mit einem Test mit unbekanntem Nutzen verglichen. Sollte dieser Vergleich eine Gleichwertigkeit der Tests ergeben, wird hiervon auf den Nutzen des unbekanntem Tests im Vergleich zu Nicht-Testen geschlossen. Dies entspricht methodisch einem indirekten Vergleich, der die Anforderungen der allgemeinen Methoden des IQWiG erfüllen müsste.

Zur Vermeidung von Unklarheiten sollten also die methodischen Anforderungen an Konkordanzstudien präzisiert werden.

### **1.8 Vorlage von Unterlagen von Herstellerfirmen (Kapitel 4.4.2/4.4.3)**

Im vorläufigen Berichtsplan werden als „weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien“ Unterlagen von Herstellerfirmen genannt.

Es geht daraus nicht hervor, ob die Hersteller nach der finalen Erstellung des Berichtsplans explizit aufgefordert werden, aktuelle Informationen einzureichen, die zuvor noch nicht verfügbar waren. Bis zur Veröffentlichung des Berichtsplans ist es möglich, dass neue Ergebnisse oder Auswertungen zur Erfüllung der Anforderungen des IQWiG vorliegen. Diese müssen berücksichtigt werden.

Deshalb sollte in Kapitel 4.4.2 mit aufgenommen werden, dass die Herstellerfirmen zur Einreichung neuer Unterlagen nach Veröffentlichung des finalen Berichtsplans erneut explizit durch das IQWiG aufgefordert werden.

## **2 Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen**

Die Evidenz des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX<sup>®</sup> basiert auf zwei randomisierten, kontrollierten Studien (Paik et al, 2006 und Albain et al, 2010 [4, 5]), deren Untersuchungsmaterial aus prospektiv geplanten RCTs stammt. Der Analyseplan wurde prospektiv aufgestellt und die Studien genügen den Kriterien an prospektiv-retrospektive Studien nach Simon et al. [2]. Zusätzlich gibt es derzeit laufende Langzeitstudien, wie z. B. die „Plan-B-Studie“, „ADAPT“, „RxPONDER“ und „TAILORx“, die den Zusammenhang von herkömmlichen Kriterien mit den Ergebnissen von Oncotype DX<sup>®</sup> zur Risikoeingruppierung der Patientinnen untersuchen. Hier wird anhand erster Ergebnisse bereits deutlich gezeigt, dass Oncotype DX<sup>®</sup> eine höhere Präzision für die Entscheidung für oder gegen Chemotherapie aufweist als herkömmliche Kriterien [18, 19].

Die beiden prospektiv-retrospektiven Studien nach Paik et al. und Albain et al. wurden bereits 2007 von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und der Kommission Mamma der AG Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) mit einem hohen Evidenzgrad bewertet [3-5, 12]. Außerdem hat der G-BA mit positiver Resonanz auf den Antrag zur Erprobung des Oncotype DX<sup>®</sup>-Tests nach §137e SGB V reagiert und damit den

Evidenzgrad 1b der beiden prospektiv-retrospektiven Studien anerkannt<sup>2</sup>. Dies entspricht auch dem Vorgehen in anderen Ländern. So hat das britische NICE bereits die Erstattung von Oncotype DX<sup>®</sup> auf dieser Basis bewilligt, ebenso wie z. B. die USA, Israel, Kanada, Irland, Spanien und Griechenland [15].

Oncotype DX<sup>®</sup> wird als einziger biomarkerbasierter Tests in wichtigen nationalen (A-GO) und internationalen (ESMO, NCCN, ASCO, St. Gallen) Leitlinien empfohlen. Außerdem wird dort auf seine sowohl prognostische als auch prädiktive Aussagekraft hingewiesen [3, 10-14].

---

<sup>2</sup> Der Antrag auf Erprobung nach §137e SGB V wurde auf Grund bereits zu umfassender Datenlage zu Oncotype DX<sup>®</sup> abgelehnt.

### 3 Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2014): Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 4-2. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf).
2. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009): Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *Journal of the National Cancer Institute*; 101(21):1446-52.
3. Kommission Mamma der AG Gynäkologische Onkologie e.V. (2014): AGO Mamma 2014. [Zugriff: 01.10.2014]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D\\_05\\_Prognostische\\_und\\_praediktive\\_Faktoren.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/de/2014D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf).
4. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. (2006): Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 24(23):3726-34.
5. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. (2010): Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*; 11(1):55-65.
6. Gianni L, Zambetti M, Clark K, Baker J, Cronin M, Wu J, et al. (2005): Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(29):7265-77.
7. Chang JC, Makris A, Gutierrez MC, Hilsenbeck SG, Hackett JR, Jeong J, et al. (2008): Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*; 108(2):233-40.
8. IQWiG (2013): IQWiG Methoden Version 4-1. [Zugriff: 31.07.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
9. Dowsett M, Goldhirsch A, Hayes DF, Senn HJ, Wood W, Viale G (2007): International Web-based consultation on priorities for translational breast cancer research. *Breast cancer research : BCR*; 9(6):R81.
10. Del Barco S, Ciruelos E, Tusquets I, Ruiz M, Barnadas A, Seom (2013): SEOM clinical guidelines for the systemic treatment of early breast cancer 2013. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*; 15(12):1011-7.
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, et al. (2013): Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24(9):2206-23.
12. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. (2007): American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 25(33):5287-312.

13. National Comprehensive Cancer Network (2010): NCCN Breast Cancer Guidelines Version 1.2011/3.2010. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
14. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. (2013): Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 24 Suppl 6:vi7-23.
15. NICE (2013): NICE diagnostic guidance 10: Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management. [Zugriff: 06.10.2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/guidance-gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-ncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-pdf>.
16. Hassett MJ, Silver SM, Hughes ME, Blayney DW, Edge SB, Herman JG, et al. (2012): Adoption of Gene Expression Profile Testing and Association With Use of Chemotherapy Among Women With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 30(18):2218-26.
17. Levine M, Julian J, Cochrane B (2014): The OCOG Oncotype DX Field Evaluation Study. ASCO;
18. Gluz O, Christgen M, Salem M, Clemens M, Markmann S, Shak S, et al. (2010): Pilot Phase of the randomized Plan B trial SABCS 2010, conference poster Genomic Health(R);
19. Liebermann N, Soussan-Gutman L, Klang S, Yoshizawa C, Siegelmann-Danieli N Evaluation of Recurrence Score and Traditional Clinicopathologic Assessments in a Large Estrogen Receptor-Positive, Lymph Node-Negative Patient Cohort. Conference poster Genomic Health(R);

**A.1.3 – Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V.**

**Autoren:**

- Schmidt, Marcus

## **Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D14-01**

Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. geben wir zur geplanten Untersuchung „Biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom“ (Auftragsnummer: D14-01) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan ab:

### **Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

In der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) zur adjuvanten Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Chemotherapie zu einer relativen Verminderung der Mortalität um ca. ein Drittel führt [1]. Im Umkehrschluss bedeutet dies natürlich, dass nicht alle Patientinnen von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Bei einem Teil der Patientinnen ist die Chemotherapie nicht effektiv genug, um zu einem verbesserten Überleben zu führen. Bei einem anderen Teil der Patientinnen wird die Chemotherapie appliziert, obwohl die Prognose der Patientinnen bereits ohne Chemotherapie so gut ist, dass sie durch zusätzliche Chemotherapie kaum verbessert werden kann. Aus diesem Grund ist die wissenschaftliche Evaluation von Biomarkern zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie von großer praktischer Bedeutung. In diesem Zusammenhang ist eine akkurate Risikoeinschätzung essentiell, da Patientinnen mit einem geringen absoluten Risiko nur einen geringen absoluten Nutzen durch eine adjuvante Chemotherapie haben bei unveränderten Kurz- und Langzeitnebenwirkungen wie z.B. einem sekundären Leukämierisiko von ca. 0,5% [1]. Das heißt, dass verlässliche validierte Biomarker zur Einschätzung der Prognose der Patientinnen ohne adjuvante Chemotherapie in der klinischen Praxis benötigt werden.

Diese Faktoren werden besonders in der Gruppe der Östrogenrezeptor (ER) oder Progesteronrezeptor (PR) positiven Patientinnen benötigt, die keine Expression des Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) aufweisen, da rezeptornegative

und / oder HER2 positive Patientinnen im Regelfall mit Chemotherapie behandelt werden [2].

Ziel des vorläufigen Berichtsplans D14-01 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 Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte“ vorzunehmen.

So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch sind aus unserer Sicht einzelne Aspekte der im vorläufigen Berichtsplan dargelegten Methodologie:

- 1) Es sollten aus den oben genannten Gründen ausschließlich Studie berücksichtigt werden, in denen ER/PR positive und HER2 negative Patientinnen behandelt wurden.
- 2) Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sollten nicht nur im Berichtsplan berücksichtigt werden, wenn der interessierende Biomarker in einer prospektiven Studie das primäre Studienziel war sondern auch, wenn der Biomarker mit einer zuvor prospektiv festgelegten Fragestellung retrospektiv am vorhandenen Archivmaterial einer zuvor prospektiv durchgeführten Studie untersucht wurde. Dieses sogenannte „prospektiv-retrospektive“ Design zur Evidenzbeurteilung von Biomarkern ist mittlerweile international bei der Untersuchung von Biomarkern anerkannt [3–5]. Die grundsätzliche Akzeptanz dieses Vorgehens wurde auch im Vorbericht des IQWiG zu urokinase Typ Plasminogen Aktivator (uPA) / Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 (PAI-1) erwähnt: „Ein Interaktions-design kann grundsätzlich auch retrospektiv eingesetzt werden, sofern eine retrospektive Analyse archivierter Gewebeproben prospektiv geplant wurde.“ (IQWiG, D13-02, Seite 33). Dies sollte auch im aktuellen Bericht berücksichtigt werden. Es ist kein Zufall, dass es nach Jahrzehnten Biomarkerforschung beim Mammakarzinom national wie international nur sehr wenige prospektive RCT mit einem Biomarker als primären Endpunkt gibt. Interessanterweise gibt es auch für die als Standard

verwendeten Biomarker ER, PR, HER2 und Ki-67 keine prospektiven Studien mit diesen Biomarkern als primären Endpunkt. Eine der wenigen Ausnahmen in der Biomarkerforschung ist die Chemo N0 Studie, die zwischenzeitlich positive 10-Jahres Daten zur Risikoabschätzung mit uPA/PAI-1 vorgelegt hat [6]. Die Bewertung des IQWiG zu uPA/PAI-1 zeigt die Schwierigkeiten bei der Übertragbarkeit auf den aktuellen Versorgungskontext (IQWiG D13-02, Seite 34). Zum Zeitpunkt des Studienstarts der Chemo N0 Studie (1993) war CMF eine Standardchemotherapie, dies gilt allerdings mehr als 20 Jahre später nicht mehr. Gleichzeitig wird gerade bei hormonrezeptorpositiven und HER2 negativen Patientinnen eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit eingefordert, da hier Metastasen häufig erst nach 5 Jahren und später auftreten [7]. In einem sich beschleunigenden Umfeld der biomedizinischen Forschung, in der wir immer tiefere Einblicke in die Biologie des Mammakarzinoms z. B. durch Genexpressionsanalysen [8] und darauf aufbauende Sequenzierungsanalysen [9] gewonnen haben, bietet daher die Verwendung eines „prospektiv-retrospektiven“ Studiendesigns die Möglichkeit, neu entwickelte Biomarker rasch zu evaluieren [3].

- 3) Der absolute Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie hängt vom absoluten Risiko einer Patientin ab [1]. Aus diesem Grund sollten auch „prospektiv-retrospektiv“ validierte Ergebnisse aus einarmigen Studien berücksichtigt werden, da bei einem durch einen Biomarker charakterisierten niedrigen absoluten Risiko unter rein anti-hormoneller Therapie (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) der absolute Nutzen durch eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie auch gering ist. Aus diesem Grund ist der prognostische Wert eines Biomarkers von großer Bedeutung für die praktisch relevante Frage, bei welcher Patientin das Risiko unter rein anti-hormoneller Therapie so gering ist, dass auf eine zusätzliche Chemotherapie verzichtet werden kann. Der prädiktive Effekt eines Biomarkers für den Nutzen durch eine bestimmte Chemotherapie ist demgegenüber wesentlich schwieriger zu evaluieren.
- 4) Weiterhin ist es ethisch fragwürdig, Patientinnen prospektiv in einem der im vorläufigen Berichtsplan aufgeführten Studientypen (Interaktions-, Strategie-, Anreicherungsdesign) zu behandeln, wenn der interessierende Biomarker bereits „prospektiv-retrospektiv“ Level I Evidenz erreicht hat. Level I Evidenz

haben gemäß AGO Empfehlungen der Femtelle® Test (uPA/PAI-1) sowie die Genexpressionssignaturen Oncotype DX® und EndoPredict® [10]. Ob die derzeit laufenden Genexpressionsstudie wie TAILORx prospektiv zusätzlich zur schon vorliegenden „prospektiv-retrospektiven“ Evidenz noch einen nennenswerten Erkenntnisgewinn liefern können, muss kritisch hinterfragt werden, da hier bereits nach Testergebnis (Oncotype DX®) behandelt und eine Randomisation nur in der intermediären Risikogruppe vorgenommen wird, während die Niedrigrisikogruppe rein endokrin und die Hochrisikogruppe obligat mit zusätzlicher Chemotherapie behandelt wird [11].

- 5) Entscheidend für den Einsatz von prognostischen oder prädiktiven Biomarkern sind auch analytische Validität und Reproduzierbarkeit der betreffenden Biomarker. Dieser *in praxi* wesentliche Faktor sollte im Berichtsplan berücksichtigt werden.

#### **Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung**

Aufgrund der oben unter 1-5 aufgeführten Punkten schlagen wir vor, dass zur Beurteilung der Evidenz der in Anhang C des vorläufigen Berichtsplans aufgeführten biomarkerbasierten Tests auch Studien mit „prospektiv-retrospektivem“ Design nach Simon et al. [3] in die Bewertung eingeschlossen werden. Ebenso wird vorgeschlagen, dass der prognostische Effekt eines Biomarkers explizit berücksichtigt wird, da der absolute Nutzen durch eine Chemotherapie entscheidend vom absoluten Risiko einer Patientin für einen Rückfall abhängt.

## Literatur

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC et al. (2012) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 379 (9814): 432–444. Available: doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M et al. (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 24 (9): 2206–2223. Available: doi:10.1093/annonc/mdt303.
3. Simon RM, Paik S, Hayes DF (2009) Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J. Natl. Cancer Inst.* 101 (21): 1446–1452. Available: doi:10.1093/jnci/djp335.
4. Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, Marzo AM de, Hammond ME et al. (2011) NCCN Task Force report: Evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 9 Suppl 5: S1-32; quiz S33.
5. Scharl A, Thomssen C, Harbeck N, Müller V (2013) AGO Recommendations for Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2013. *Breast Care (Basel)* 8 (3): 174–180. Available: doi:10.1159/000353617.
6. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M et al. (2013) Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur. J. Cancer* 49 (8): 1825–1835. Available: doi:10.1016/j.ejca.2013.01.007.
7. Saphner T, Tormey DC, Gray R (1996) Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J. Clin. Oncol.* 14 (10): 2738–2746.
8. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406 (6797): 747–752. Available: doi:10.1038/35021093.
9. Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490 (7418): 61–70. Available: doi:10.1038/nature11412.
10. Liedtke C, Thill M, Hanf V, Schütz F (2014) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2014. *Breast Care (Basel)* 9 (3): 189–200. Available: doi:10.1159/000363591.
11. Sparano JA, Paik S (2008) Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J. Clin. Oncol.* 26 (5): 721–728. Available: doi:10.1200/JCO.2007.15.1068.

#### **A.1.4 – Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin**

##### **Autoren:**

- Schumacher-Wulf, Eva



Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment zum Berichtsplan D14-01  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Sehr geehrte Damen und Herren,

gerne möchte ich zu zwei Aspekten des vorläufigen Berichtsplans D14-01 Stellung nehmen:

- 1.: Für welche Patientinnen können Biomarker bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt werden,
- 2.: Prospektive Studiendesigns nach Anhang A

**Zu 1.:**

Die besprochenen Biomarker sind nur für Hormonrezeptor-positive und HER2/neu-negative Patientinnen relevant und sollten – auch im Rahmen von Studien – nur bei diesen eingesetzt werden.

International gängige Praxis ist es, Brustkrebstumoren anhand von vorhandenen oder nicht vorhandenen Rezeptoren (Hormon- und HER2/neu) in verschiedene Gruppen einzuteilen. Sind keine der Rezeptoren vorhanden, wird – nicht zuletzt in Ermangelung von Alternativen – IMMER zu einer Chemotherapie geraten. Auch wenn die HER2/neu-Rezeptoren überexprimiert sind, wird IMMER zu einer Chemotherapie geraten, denn diese Tumoren werden mit einem Antikörper behandelt, der nur in Verbindung mit einer Chemotherapie validiert und zugelassen ist.

Die einzigen Patientinnen, bei denen sich die Frage für oder gegen eine Chemotherapie überhaupt stellt, sind jene mit positivem Hormonrezeptor-Status und negativem HER2/neu-Status. Diese können je nach Risiko ENTWEDER mit einer alleinigen antihormonellen Therapie ODER mit einer antihormonellen Therapie plus Chemotherapie behandelt werden. Nur für diese Patientinnen sind die hier zu untersuchenden Biomarker relevant. Um Missverständnisse zu vermeiden, sollte daher in der Aufzählung auf Seite 1 der Punkt „keine Hormonsensitivität (Östrogen- und Progesteronrezeptoren fehlen)“ entfallen und als Grundvoraussetzungen für die Testung die Punkte „Hormonrezeptor-positiv“ und „HER2/neu-negativ“ aufgenommen werden.

## Zu 2.:

**Interaktionsdesign:** Hier wollen Sie den Zufall entscheiden lassen, welche Patientin eine Chemotherapie bekommt und welche nicht? Das ist mit Verlaub bei der aktuell bereits guten Datenlage zu diesen Tests ethisch und moralisch nicht tragbar!

So ist geplant, Biomarker zu bestimmen, die betroffenen Frauen jedoch nicht über das Ergebnis zu informieren, sondern Patientinnen für oder gegen eine Chemotherapie zu randomisieren. Dieses Vorgehen ist unethisch! Manche der heute verfügbaren Tests sind durch bereits erfolgte Studien so gut validiert, dass bei einem Evidenzlevel von 1 die Zuverlässigkeit belegt ist. Das Ergebnis nicht zu nennen bedeutet, dass zum einen Patientinnen, von denen man heute eigentlich schon weiß, dass sie keine Chemotherapie benötigen, trotzdem einer Chemotherapie unterzogen werden. Dies ist bereits mit erheblichen und vor allem unnötigen und teilweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen für die Patientinnen verbunden. Noch weitaus verantwortungsloser ist es bei dem vorgeschlagenen Studiendesign, Patientinnen mit einem hohen Rückfallrisiko eine vielleicht Risiko minimierende Chemotherapie vorzuenthalten.

Bei diesem Studiendesign wurde mitnichten an die Tatsache gedacht, dass Sie es hier nicht mit Labortieren, sondern mit Frauen zu tun haben. Das gilt im Übrigen auch für die anderen von Ihnen vorgeschlagenen Studiendesigns. In diesem Zusammenhang wäre interessant zu wissen, ob es überhaupt Patientinnen gibt, die unter den gegebenen Voraussetzungen bereit wären, an einer solchen Studie teilzunehmen. Gerne bieten wir Ihnen an, gemeinsam mit Ihnen über unser Magazin ein Meinungsbild der betroffenen Frauen einzuholen. Einen entsprechenden Vorschlag für einen Fragebogen senden wir Ihnen in den kommenden Tagen per separater Post zu.

**Strategiedesign:** Auch hier gibt es eine Gruppe, der die Diagnostik mit einem Biomarker verwehrt bleibt. Für die Patientinnen in der Gruppe, die von Biomarkern unabhängig behandelt werden, gilt auch, dass ihnen eine bereits verfügbare Diagnostik vorenthalten wird. Teilweise wurde für die Biomarker bereits lange belegt, dass sie für die Patientin einen zusätzlichen Nutzen bei der Therapieplanung bedeuten.

**Anreicherungsdesign:** Hier soll ein Teil der Patientinnen nach dem Ergebnis des Biomarkers behandelt werden, ein anderer Teil soll randomisiert eine Chemotherapie bekommen oder auch nicht. Wie soll dies aussehen? Patientinnen werden mithilfe der Biomarker unterteilt in die Gruppen „hohes Risiko“ und „niedriges Risiko“, manchmal gibt es auch noch eine mittlere Risikogruppe. Nehmen wir an, wir bekommen ein eindeutiges Ergebnis, also entweder Hochrisiko oder Niedrigrisiko. Werden dann die Patientinnen, bei denen man von einem niedrigen Risiko ausgeht, ohne Chemotherapie behandelt, ohne den Erfolg im weiteren Verlauf zu kontrollieren? Und wird dann wieder einem Teil der Hochrisikopatientinnen keine Chemotherapie empfohlen? Oder werden Hochrisikopatientinnen im ersten Arm immer mit einer Chemotherapie behandelt und im zweiten Arm bekommt auch die Hälfte der Niedrigrisikopatientinnen eine unnötige Chemotherapie? Diese Studie würde höchstens bei den Biomarkern mit einer problematischen „mittleren Risikogruppe“ Sinn machen, wenn man diese als „bestimmtes Risiko“ definiert. Aber auch hier wäre es Pflicht, auch die Niedrig- und Hochrisikopatientinnen weiter zu beobachten.

### **Psychische Belastung der Patientin**

Die Angst vor einem Rezidiv, wie sie im Strategiedesign genannt wird, begleitet jede Brustkrebspatientin ein Leben lang. Die Angst, falsch therapiert zu werden und durch eine (unnötige) Chemotherapie Schaden zu nehmen oder untertherapiert zu sein und damit sein Leben zu riskieren, wiegt jedoch genauso schwer. Umso wichtiger ist es, eine Therapieentscheidung auf sichere Füße zu stellen und die Patientin über alle Details ihrer Krankheit und die einzelnen Therapieschritte aufzuklären. Ungewissheit ist einer der größten Stressfaktoren im Leben von Krebspatienten.

### **Unterschied Medikament/Diagnostik**

Bei den Überlegungen scheint ferner nicht berücksichtigt worden zu sein, dass es sich nicht um ein neues Medikament, sondern um eine nicht interventionelle Diagnostik handelt. Bei einem Medikament ist es unerlässlich, Studien heute zu starten, um morgen zu wissen, ob das Medikament besser ist als ein anderes Medikament. Schließlich kann eine Patientin nicht rückwirkend anders behandelt werden. Neue Diagnostika profitieren jedoch davon, dass auf Tumorproben aus früheren prospektiven Studien retrospektiv zurückgegriffen werden kann. Es können demnach Erkenntnisse aus der Vergangenheit bereits heute für eine fundierte Therapieentscheidung genutzt werden und den Patientinnen optimierte Behandlung für eine sichere Prognose für die Zukunft geben. Patientinnen in Studien dieses Wissen vorzuenthalten, verschlechtert die Behandlung der Frauen und wirft uns um Jahre zurück.

### **Kontakt:**

Eva Schumacher-Wulf  
*Mamma Mia!*  
Das Brustkrebsmagazin  
Altkönigstr. 31, 61476 Kronberg



**A.1.5 – Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK) Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie**

**Autoren:**

- Heyll, Axel
- Zimmer, Barbara



KC Onkologie • MDK Nordrhein • Postfach 10 37 44 • 40028 Düsseldorf

EINGEGANGEN

14. Okt. 2014

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
Im Gesundheitswesen  
Prof. Dr. J. Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VQ					IGÖ				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

11.10.2014

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D 14-01  
„Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante  
Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“  
Version 1.0 mit Stand 05.09.2014**

KCO-Eingangsnummer: 28770/2014

Kompetenz Centrum  
Onkologie

Prof. Dr. med. A. Heyll  
Leiter

Dr. med. K.-P. Thiele  
stellvertretender Leiter

Postanschrift  
Postfach 10 37 44  
40028 Düsseldorf

Besucheranschrift  
Bismarckstraße 43  
40210 Düsseldorf  
www.kkonkologie.de

Telefon  
0211 1382-451

Telefax  
0211 1382-461

E-Mail  
infokco@mdk-nordrhein.de

MDK Nordrhein

A. Hustadt  
Geschäftsführer

Dr. med. U. Sommer  
Ärztlicher Leiter

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,  
sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten zum vorläufigen Berichtsplan D14-01 (Version 1.0 vom 05.09.2014) Stellung nehmen:

Nach Antrag des GKV-Spitzenverbandes (GKV-SV) auf Bewertung biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom gemäß § 135 Abs. 1 SGB V und § 137c SGB V vom 02.10.2013 erfolgte mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V vom 17.04.2014 der Auftrag zur Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V.

Dieser Auftrag adressiert Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und fordert in der Konkretisierung, dass die Bewertungen, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika durchgeführt werden soll (vgl. G-BA-Beschluss vom 17.04.2014). Der Antrag des GKV-Spitzenverbandes fokusierte zuvor in seinem Antrag die Prüfung der Fragestellung beim primären Mammakarzinom, welches einem niedrigen oder intermediären Risiko zugeordnet wird (vgl. Antrag des GKV-SV vom 02.10.2013).

Der Berichtsplan legt eine Risikostratifizierung zugrunde entsprechend der Expertenkonsensuskonferenz St. Gallen 2007 (vgl. Ref. 2), auch wenn aktuelle molekulare Subklassifizierungen des Mammakarzinoms bekannt sind. Das IQWiG begründet dazu: „Die Orientierung ist möglich, weil die verwendete Definition die Patientinnen umfasst, für die auch nach heutiger Klassifizierung keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.“ Hierzu und mit Bezug auf 4.1.1 wird angemerkt:

- Es handelt sich um eine Stratifizierung von Patientinnen/-gruppen mit primärem Mammakarzinom auf dem Boden eines Expertenkonsensus mit Erkenntnisstand (u. a. zu den Eigenschaften des Mammakarzinoms bzw. Wirksamkeitsergebnissen adjuvanter Therapien, einschließlich adjuvanter Chemotherapien) bis zum Jahr 2007.
- Dieser Expertenkonsensus wurde nachfolgend wiederholt überarbeitet (2009, 2011, 2013) und durch andere Risikostratifizierungen ersetzt (siehe Anlagen).
- Der Erkenntnisstand zur Wirksamkeit adjuvanter Chemotherapien beim primären Mammakarzinom wurde auch nach 2007 weiter entwickelt (vgl. z. B. Early Breast Cancer Trialists' Group, Lancet 2012; siehe Anlage); er beeinflusste nach 2007 publizierte Handlungsempfehlungen zur adjuvanten Chemotherapie.
- Die Empfehlungen St. Gallen 2007 werden, so die Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms mit Stand 2012 (Langversion 3.0; AWMF-Registernummer 032-045OL) „gelegentlich noch zur Therapiewahl eingesetzt“ (vgl. S. 336 in der Leitlinie; Ref. 1).
- Demgegenüber gibt die aktuelle S3-Leitlinie mit Stand 2012 im Detail andere Handlungsempfehlungen; sie spricht sich für die Empfehlung zum Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie bei positivem Lymphknotenbefall und bei Vorliegen einer G3-Entdifferenzierung des Karzinoms aus (vgl. u. a. in der Leitlinie Abschnitt 4.7.1, Empfehlungen Adj-11 in 4.7.3). A. u. S. ist es hilfreich, näher im Berichtsplan darzulegen, warum bei Patientinnen mit HER2-neu negativem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit G3-Histologie oder mit 1-3 befallenen Lymphknoten die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie weiterhin als unklar bewertet wird, insbesondere, weil eine vergleichende Bewertung neuer biomarkerbasierter Strategien zu einer „herkömmlichen Vorgehensweise“ gemäß S3-Empfehlungen zu anderen Aussagen führt/führen kann.

- Die Bewertungen werden gemäß Berichtsplan auf ein Kollektiv mit intermediärem Risiko (hier gemäß St. Gallen 2007) eingeschränkt. Eine nähere Darlegung, warum andere Risikoanteile oder warum Patientinnen mit niedrigem Risiko (vgl. Antrag des GKV-SV vom 02.10.2013) nicht Gegenstand der Untersuchungen sind, ist aus unserer Sicht hilfreich.

Da neuer Verfahren zur Bestimmung prädiktiver Biomarker nicht grundsätzlich als Ersatz der derzeitige Standarddiagnostik betrachtet werden, sondern ggf. in Einzelfällen zu dieser „zusätzlich“ angewendet werden (vgl. S. 3 im Berichtsplan), ist aus unserer Sicht die Bewertung neuer biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien insbesondere auf die Frage nach ihrem prädiktiven Zusatznutzen im Vergleich zum herkömmlichen Standard der Therapieentscheidung anhand etablierter Marker zu fokussieren. Dies führt zu Anmerkungen in Bezug auf die Abschnitte 2 und 4.1.2:

- Es ist Ansicht der Stellungnehmenden, dass eine Bewertung neuer biomarkerbasierter Entscheidungsstrategien für/gegen eine adjuvante Chemotherapie den Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie gemäß herkömmlichem Vorgehen/Standard erfordert.
- Dies ist im Berichtsplan hinsichtlich der Vergleichsintervention nicht obligat. Vergleichsinterventionen, die dem Kriterium einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie genügen – ohne einen Vergleich zur derzeit herkömmlichen Entscheidungsstrategie zu beinhalten – lassen jedoch klinisch relevante Fragen nach dem Nutzen einer Anwendung neuer Biomarkertestverfahren offen (so u. a. bei zum derzeitigen Standard gleichsinnig oder diskordant gesetzten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategien). Mit Blick auf die klinische Patientenversorgung sind insbesondere diese Fragen nach dem Zusatznutzen einer neuen Entscheidungsstrategie gegenüber dem derzeitigen Standardvorgehen und die Ermittlung der Notwendigkeit einer Testanwendung von Interesse. Ergänzungen zu Abschnitt 2 bzw. 4 werden angeregt.

Weitere Aspekte bezüglich der Wahl der Prüf- bzw. Vergleichsintervention (vgl. 4.1.2) sind:

- Als relevante Biomarker gemäß Berichtsplan gelten jegliche Tests/-kombinationen, die molekulargenetische Informationen beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Derzeit enthalten aktuelle Risikoklassifikationen nicht-molekularbiologisch bestimmte Informationen zu Kriterien, wie z. B. zur Hormonsensitivität des Karzinoms, die Bestandteil eines neuen molekularbiologischen Testverfahrens sein können/sind. Molekularbiologische Analysen werden derzeit bereits bei Prüfung einer HER2-Genamplifikation eingesetzt. Wie ist die daher vorgenannte Erklärung zur Festlegung relevanter Biomarker zu verstehen – angesichts der im Anhang C gelisteten Testverfahren?
- Wie wird den Aspekten der Überschneidung oder Diskordanz von Informationen der Routinediagnostik bzw. der neuen Testverfahren begegnet?
- Welche Mindeststandards an Testverfahren, -durchführung und -auswertung werden für die einzubeziehenden Biomarker eingefordert?
- Welche Einordnung wird zum Parameter Ki-67 in den vergleichenden Bewertungen vorgenommen (vgl. S. 2 der Stellungnahme)? Ki-67 wird im Berichtsplan als Bestandteil der aktuellen Risikoklassifikation angesehen, andererseits ist er in der zugrunde gelegten Risikostratifizierung St. Gallen 2007 nicht einhalten, auch nicht als Parameter in der aktuellen S3-Leitlinie (vgl. Referenz 1) (vgl. Erkenntnisse bzw. Einschränkungen z. B. in: Yerushalmi et al., 2010; Dowsett et al., 2011; siehe Anlagen)
- In der klinischen Praxis werden Ki-67-Bestimmungen – als kostengünstige histopathologische Untersuchungen – durchaus in der Primärdiagnostik eingesetzt (vgl. z. B. Empfehlungen St. Gallen 2011; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (2014) oder Christgen et al., 2014; siehe Anlagen). Ki-67 wird weiter in Studien (z. B. zur neoadjuvanten Systemtherapie) untersucht, aber auch in Einzelfällen bei validierter Bestimmung als Surrogatparameter verwendet, um im Falle von sehr hohen oder niedrigen Ki-67-Werten möglicherweise eine Zusatzinformation bei Patientinnen mit HER2-negativem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom anzubieten.
- Angesichts der methodischen Ausrichtungen neuer Biomarker-Testverfahren (welche u. a. auch Eigenschaften zur Proliferationskapazität des Tumors anzeigen) und angesichts des

Versorgungskontextes wird empfohlen, in den Untersuchungen zu neuen biomarkerbasierten Testverfahren zur Entscheidungsfindung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie auch einen systematischen Vergleich mit Bewertungen zu/von Ki-67 gemäß Fragestellung des Auftrags einzubeziehen (sofern möglich, u. a. auch bezüglich der Konkordanzanalysen).

- Es wird von den Stellungnehmenden davon ausgegangen, dass unter biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategien auch jene verstanden werden, die z. B. den Einsatz eines Bewertungstools, wie Adjuvant!online (<https://www.adjuvantonline.com>) beinhalten.
- Hinsichtlich der vergleichenden Bewertung von Prüf- und Vergleichsintervention sind nicht nur vergleichbare Chemotherapieregime in den Studienarmen erforderlich, sondern auch vergleichbare Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Tumore (gemäß etablierter Parameter), ihrer patientenbezogenen Parameter (wie z. B. Menopausenstatus) und auch ihrer sonstigen Therapien (wie endokrine Therapie, Lokaltherapie etc.). Angezeigt erscheint, hinsichtlich die Ergebnisse der Analysen auch unter Bezugnahme auf die derzeitigen Patientinnenkollektive und Behandlungsstandards zu bewerten. Eine Bewertung, in wie weit die in den Analysen verglichenen Populationen eine Ableitung von Aussagen zum derzeitigen klinischen Patientenkollektiv ermöglichen, erscheint sinnvoll. Diese Anforderung an die Vergleichbarkeit sehen wir auch für die Bewertung in Konkordanzanalysen.

Hinsichtlich der Durchführung von Konkordanzanalysen (4.2) möchten wir ergänzend anfügen:

- Für Aussagen zur vergleichenden Bewertung des Nutzens eines Index-Parameters gegenüber einem Referenz-Parameter in Konkordanzanalysen ist aus unserer Sicht anzustreben, dass die zugrunde gelegte Referenz-biomarkerbasierte Teststrategie hinsichtlich ihres Nutzens gegenüber der derzeitigen Standardstrategie belegt ist.
- Bezüglich der Mindestanforderungen an eine Übereinstimmung nimmt der Berichtsplan Bezug auf Anforderungen an eine validierte HER2-Diagnostik gemäß Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology/College of American Pathology (ASCO/CAP guideline recommendations) aus dem Jahr 2007 (Referenz 18 im Berichtsplan). Diese ASCO/CAP-Empfehlungen zur HER2-Testung sind in der Zwischenzeit zur Verbesserung der HER2-Diagnostik überarbeitet worden (Wolff et al., 2013; siehe Anlage).
- Es wird empfohlen, weiter zu erläutern, in wie weit ASCO/CAP-Empfehlungen zur validierten Testung eines bestimmten Parameters (hier HER2) anwendbar sind bezüglich der vergleichenden Konkordanzanalysen von verschiedenen Biomarkern zur vorgenannten Fragestellung auf Basis unterschiedlicher Testverfahren.

Wir hoffen, mit unserer Stellungnahme Ihnen möglichst konstruktive Anregungen anzubieten und stehen für Rückfragen selbstverständlich zur Verfügung.

Mit den besten Grüßen  
Ihre



Dr. med. Barbara Zimmer MPH, MA  
Fachärztin für Innere Medizin  
Hämatologie und Internistische Onkologie  
Sozialmedizin  
Magistra Public Health  
Master of Arts Medizinethik



Prof. Dr. med. Axel Heyll  
Leiter des KC Onkologie  
Facharzt für Innere Medizin  
Hämatologie und Internistische Onkologie  
Sozialmedizin

**Anlagen**

**A.1.6 – Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (MDS)  
e. V.**

**Autoren:**

- Janatzek, Sandra
- Preukschat, Daniela

EINGEGANGEN  
14. Okt. 2014

MDS I 45116 Essen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
– Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D14-01 –  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VO					GO				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

Ihr(e) Zeichen/  
Ihre Nachricht vom

Unser(e) Zeichen/  
Unsere Nachricht vom

Name  
Dr. Sandra Janatzek  
Telefon / Fax  
0201 8327- [REDACTED]  
E-Mail  
[REDACTED]  
Datum  
13.10.2014

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D14-01 (Version 1.0 vom 05.09.2014)  
„Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“**

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,  
sehr geehrte Damen und Herren,

gerne möchten wir die Möglichkeit nutzen, zum vorläufigen Berichtsplan „Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom“ (Auftrag D14-01) Stellung zu nehmen:

**Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

**1. Population**

Der vorläufige Berichtsplan (Kapitel 1 und Abschnitt 4.1.1) sieht vor, ausschließlich Studien zu Patientinnen mit *intermediärem* Rezidivrisiko nach der Klassifikation von St. Gallen 2007 einzuschließen. Da in der Auftragskonkretisierung des G-BA die Einschränkung auf Patientinnen mit intermediärem Risiko nicht formuliert ist, erscheint eine nähere Begründung hilfreich. Die Begründung in Kapitel 1 lässt noch Fragen offen, da zum einen für einen Teil der im vorläufigen Berichtsplan fokussierten Population die Therapieempfehlung einheitlich und leitlinienkonform (S3-Leitlinie (Kreienberg et al., 2012), Referenz Nr. 1 im vorläufigen Berichtsplan) gegeben werden kann, und da zum anderen auch für den verbleibenden Teil der Population in der Praxis risikoadaptierte Therapieentscheidungen getroffen werden, wenn auch unter Unsicherheit und teilweise heterogen.

**Kontakt** Theodor-Althoff-Straße 47 | 45133 Essen | Tel. 0201 8327-0 | Fax 0201 8327-100 | office@mds-ev.de | www.mds-ev.de  
**Bankverbindung** [REDACTED]

**Servicezeiten** Montag bis Donnerstag von 8.30 bis 16 Uhr | Freitag von 8.30 bis 14 Uhr

## 2. Vergleichsintervention und Studientypen

- In Kapitel 2 des vorläufigen Berichtsplans wird als Ziel „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“ formuliert. Wir teilen die Einschätzung, dass eine *vergleichende* Nutzenbewertung erforderlich ist.

Nach unserer Einschätzung ist – für mindestens eine biomarkerbasierte Strategie („Referenz-Biomarker“) – ein Vergleich der biomarkerbasierten Therapieempfehlung mit der *bisherigen* Therapieempfehlung notwendig. Auch wenn die bisherige Therapieempfehlung bei Teilen des hier betrachteten Patientenkollektivs unter Unsicherheit und vermutlich teilweise uneinheitlich erfolgt, ist es dennoch erforderlich, sicherzustellen, dass die biomarkerbasierten Therapieempfehlungen einen Zusatznutzen (vergleichbare Mortalität bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen durch Verzicht auf adjuvante Chemotherapien) gegenüber den bisherigen Therapieempfehlungen aufweisen. Andernfalls bliebe eine Unsicherheit darüber bestehen, ob der biomarkerbasierte Verzicht auf Chemotherapien sich möglicherweise – im Vergleich zu den bisherigen Therapieempfehlungen – ungünstig auf das Überleben auswirken könnte.

Uns ist bewusst, dass der Komparator „bisherige Therapieempfehlung“ in Studien (und in Nutzenbewertungen) schwer zu operationalisieren ist. Dies kann jedoch keine Begründung dafür sein, die hier adressierten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategien in gleicher Weise zu evaluieren wie eine (diagnostische oder prognostische) Strategie, die an eine Stelle tritt, an der bisher *keine* Therapieentscheidung getroffen wird.

Dies wird aus unserer Sicht auch im Entwurf Ihres neuen Methodenpapiers (Allgemeine Methoden, Entwurf für Version 4.2 vom 18.06.2014, Seite 67) bestätigt: „Wenn eine Studie aussagekräftige Daten zum Nutzen, zur diagnostischen Güte oder zur prognostischen Wertigkeit liefern soll, ist es wesentlich, dass hierbei ein Vergleich zur bisherigen diagnostischen Vorgehensweise erfolgt“.

Darüber hinaus gehen wir davon aus, dass sich in Studien geeignete Annäherungen an die „bisherige Therapieempfehlung“ finden lassen (auch bezogen auf die Vergangenheit), z.B. durch Heranziehen eines Expertengremiums.

- Während das Ziel der Untersuchung, wie oben zitiert, die *vergleichende* Nutzenbewertung ist, sehen einige der im vorläufigen Berichtsplan beschriebenen einzuschließenden Studientypen (Abschnitt 4.1.4 und Anhang A) jedoch *keinen* Vergleich zu einer „biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie“ vor. Dies betrifft insbesondere das Interaktionsdesign (wobei der Vergleich zweier Biomarker als Option – nicht als Anforderung – auf Seite 21 genannt ist; ein Vergleich zu biomarkerunabhängigen Strategien ist jedoch nicht genannt) und das Anreicherungsdesign.

Nach dieser Methodik ist offenbar die Feststellung einer Interaktion zwischen der biomarkerbasierten Empfehlung und dem Therapieeffekt ausreichend, damit diese biomarkerbasierte Strategie zum „Referenz-Biomarker“ (Abschnitt 4.2) werden kann. Nach unserer Einschätzung ist jedoch der *Vergleich* dieser Interaktion mit der Interaktion

zwischen der bisherigen Therapieempfehlung und dem Therapieeffekt erforderlich, da nur so sichergestellt werden kann, dass die biomarkerbasierte Therapieempfehlung einen überlegenen Nutzen (siehe oben) gegenüber der bisherigen Therapieempfehlung aufweist. Erst dann kann aus unserer Sicht eine biomarkerbasierte Strategie als „Referenz-Biomarker“ angesehen werden.

- Der vorläufige Berichtsplan sieht in Abschnitt 4.1.4 und Anhang A vor, auch solche RCTs in die Nutzenbewertung einzuschließen, die 2 (oder mehr) biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien miteinander vergleichen. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar und sinnvoll. Es stellt sich allerdings die Frage, welche Aussagen aus solchen Studien ableitbar sind (und welche Aussagen nicht ableitbar sind), *wenn* bislang für keine der beiden (oder mehr) biomarkerbasierten Strategien ein Nutzen / Zusatznutzen nachgewiesen ist. Eine grobe Skizzierung der Möglichkeiten wäre hilfreich.

### 3. Konkordanzstudien zur Übertragung der Nutzensaussage

- Konkordanzstudien werden auf Seite 7 (2. Absatz) als Studien beschrieben, „die die Übereinstimmung der *diagnostischen Aussagen* der in RCTs validierten Biomarker [...] untersuchen“. In Abschnitt 4.2 wird dargelegt, dass in Konkordanzstudien „die Übereinstimmung (Konkordanz) der *Testergebnisse* untersucht“ wird. In Anhang B ist dargestellt, dass „die Übereinstimmung der *Testergebnisse*“ bzw. der „*Biomarkerausprägungen*“ untersucht wird.

Wir empfehlen, klarzustellen, dass die positive und die negative Übereinstimmung der *biomarkerbasierten Therapieempfehlungen* die entscheidenden Größen sind.

- Die in Abschnitt 4.2 beschriebene Verwendung des Prinzips der Bildung eines Referenz-Biomarkers (Nutznachweis auf der Grundlage von *vergleichenden* RCTs) und der Bewertung von sog. Index-Biomarkern über Konkordanzstudien erscheint grundsätzlich möglich und sinnvoll.
- Wir verstehen die im Berichtsplan (Abschnitt 4.2.3) formulierte Anforderung an Referenz-Biomarker so, dass ein Index-Biomarker durch die Übertragung der Nutzensaussage mittels einer Konkordanzstudie nicht selbst Referenz-Biomarker wird bzw. werden kann. Dies sollte im Berichtsplan deutlich gemacht werden.
- Die Schwierigkeit liegt im vorliegenden Fall in der Quantifizierung des Ausdrucks „hinreichend“ in der folgenden Formulierung in Abschnitt 4.2: „Identifiziert der Index-Biomarker eine Teilpopulation, die *hinreichend* vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker identifiziert [...], kann die Nutzensaussage bezüglich des Referenz-Biomarkers auf den Index-Biomarker übertragen werden.“ Die Festlegung der in Abschnitt 4.2.4 als „akzeptabel“ bezeichneten *Schwelle* für die positive als auch die negative Übereinstimmung (bzw. für die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für die positive bzw. negative Übereinstimmung) auf 90% sollte nach unserer Einschätzung ausführlicher begründet werden.

Die als Referenz für die Wahl der 90%-Schwelle angegebene Publikation (Wolff et al. 2007; Referenz Nr. 18 im vorläufigen Berichtsplan) bezieht sich auf eine andere – eine diagnostische – Therapieentscheidung (über den Einsatz von Trastuzumab), welche in ihrer Schwierigkeit nicht der hier vorliegenden Entscheidungssituation entspricht. Die besondere Schwierigkeit hier ist, dass gleichzeitig mit der Reduktion von Chemotherapien gesichert werden muss, dass sich Mortalität und Morbidität nicht verschlechtern. Insofern wäre es hilfreich, bei der Begründung der 90%-Schwelle darzulegen, warum davon ausgegangen wird, dass diese Schwelle die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich wirksame Chemotherapien zu unterlassen, sowie die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich unnötige Chemotherapien zu empfehlen, ausreichend begrenzt.

Ferner bleibt unklar, warum die Publikation von Wolff et al. (2007) als Begründung für eine Schwelle von 90% angeführt wird, obwohl in der Publikation selbst eine Schwelle von 95% empfohlen wird (Abschnitt „Recommendations“ im Abstract sowie rechte Spalte auf Seite 127). Zwar ist es vorstellbar, dass Sie die Schwelle von 90% aus Appendix F bzw. aus Table A8 (ebenfalls im Appendix) der Publikation abgeleitet haben, dies wäre jedoch zu erläutern und zu begründen. Hierbei könnte – sofern dies Ihre Argumentation gewesen sein sollte – auch erläutert werden, warum die Power-Betrachtungen aus Table A8 trotz der sehr kleinen Stichprobengrößen auf die hier zu untersuchende Fragestellung (mit vermutlich deutlich größeren erwartbaren Stichprobengrößen) anwendbar sind.

- In Zukunft werden neue Verfahren versuchen, durch Erhöhung der prognostischen Güte andere/mehr Patienten einer therapeutischen Konsequenz zuzuführen. In dieser Situation kann der Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens wiederum nur über vergleichende RCTs erfolgen und sollte zur Bildung eines neuen Referenz-Biomarkers und der Aufhebung der bisherigen Referenz-Biomarker (und auf ihrer Grundlage vorgenommener Übertragungen der Nutzensaussage auf Indexbiomarker) führen. Es wird empfohlen, diesen Aspekt im Berichtsplan anzusprechen.

#### Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen

keine

Wir bedanken uns für die Möglichkeit, unsere Überlegungen einbringen zu können, und verbleiben

mit freundlichen Grüßen



Dr. Sandra Janatzek  
Leiterin Team Methodik/Methodenberatung  
Bereich Evidenzbasierte Medizin



Dr. Daniela Preukschat  
Team Methodik/Methodenberatung  
Bereich Evidenzbasierte Medizin

### **A.1.7 – Nanostring Technologies GmbH**

#### **Autoren:**

- Mellert, Uta

<b>Auftragsnummer:</b>	D14-01
Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom	

## Schriftliche Stellungnahme zum Vorläufigen Berichtsplan des IQWiG

### 1. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Die Entscheidung über eine adjuvante Therapie für Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem, HER2 (human epidermal growth factor receptor)-negativem, nodal negativem frühem Brustkrebs wird aktuell primär aufgrund der Bewertung des jeweiligen Rezidivrisikos getroffen, das sich von klinisch-pathologischen Kovariablen vor Behandlungsbeginn ableiten lässt. Da die Bewertung der Kovariablen, wie etwa dem Tumorgrad, einer signifikanten Variabilität unterliegt, können sich Unschärfen bei der Bewertung des Rezidivrisikos ergeben (1). Darüber hinaus weisen klinische Daten darauf hin, dass diese Faktoren, einzeln oder kombiniert, das Rezidivrisiko nicht adäquat abbilden und sich innerhalb von Patientinnen-Subgruppen, die aufgrund konventioneller klinisch-pathologischer Kovariablen definiert werden, erhebliche Unterschiede in Krankheitsverlauf und klinischen Ergebnissen zeigen. Beispielsweise können einige Patientinnen mit nodal-negativem Status ein hohes Risiko zur Ausbildung von Fernrezidiven besitzen. Es besteht daher der Bedarf auf eine objektivere Bewertung des Rezidivrisikos um ein optimales Gleichgewicht zwischen dem maximalen Nutzen eines Therapieeffekts und der Lebensqualität der Patientinnen zu erreichen. Zudem kommt in einer Gesellschaft mit zunehmend knappen Ressourcen den direkten und indirekten Behandlungskosten eine immer größere Bedeutung zu. Nun haben neue Erkenntnisse der translationalen Forschung den Nachweis erbracht, dass molekulare Ansätze als objektive Werkzeuge zur Quantifizierung des individuellen Rezidivrisikos bzw. der Rezidivprognose einer Patientin geeignet sind und bei der Therapieentscheidung helfen können.

Das Rezidivrisiko wird anhand etablierter klinisch-pathologischer Parameter (Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Tumorgraduierung, Alter) und immunhistochemisch nachweisbarer Biomarker (ER, PR, Her2 und fakultativ Ki-67) bei jedem Mammakarzinom bestimmt. Mittels Immunhistochemie wird versucht Genexpressionsprofile molekularer (intrinsischer) Subtypen nachzubilden, die biologische Grundeigenschaften des Mammakarzinoms darstellen (endokrin responsiv = luminal A/B, undifferenziert = basal-like und Her2/neu-gesteuert=Her2-enriched) und eine klinische Relevanz für den Krankheitsverlauf besitzen (2). Diese klinisch-pathologischen Parameter stellen allerdings nur eine Surrogat-Klassifizierung der intrinsischen Subtypen des

Mammakarzinoms dar; daher stützen dort, wo Multigentests zur molekularen Diagnostik verfügbar sind, viele Ärzte ihre Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie für Patientinnen mit lumbalem Brustkrebs lieber auf genomische Ergebnisse als auf die immunhistochemische Surrogat-Definition der Subtypen (3). Übereinstimmend wird bei Her2/neu positiven und undifferenzierten (ER, PR und Her2-negativen) Tumoren (zusammen ca. 20-30% der Mammakarzinome) eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (1,3,4). In der verbleibenden Gruppe der endokrin-responsiven und Her2-negativen Tumoren (70-80%) liegt bei einem Teil der Patientinnen aufgrund ungünstiger prognostischer Marker (>4 positive Lymphknoten) ebenfalls ein hohes Metastasierungsrisiko mit entsprechender Chemotherapieindikation vor (1,3, Tabelle 3). Tumoren mit einem niedrigen Metastasierungsrisiko (pT <1-2 cm, Grad 1, N0, ER/PR-positiv, Her2-negativ, Alter ≥35 Jahre) werden ohne Chemotherapie behandelt. Für die verbleibenden Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko ist derzeit keine klare Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie möglich. In dieser größten Gruppe der Mammakarzinompatientinnen (ca. 50-60%) profitiert aber nur ein kleiner Teil von einer Chemotherapie (5) und Genexpressionstests können hier helfen, das Metastasierungsrisiko exakter zu bestimmen.

Der im **Vorläufigen Berichtsplan** des IQWiG beschriebene wissenschaftliche Hintergrund basiert teilweise auf nicht ganz aktuellen Literaturstellen und gibt das heutige Vorgehen bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie zum Teil nicht korrekt wieder. Dies soll an den folgenden Beispielen verdeutlicht werden:

**a) „1 Hintergrund\_Rezidivrisiko nach der Primäroperation:**

*„Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit einem intermediären Rezidivrisiko, da nur für diese Risikogruppe 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.*

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

- *Tumorgöße mehr als 2 cm*
- *Grading 2 oder 3 (Malignitätsgrad entsprechend histologischen Kriterien und / oder zytologischen Veränderungen)*
- *Eindringen des Tumors in umgebende Gefäße*

- *Brustkrebs mit Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2/neu-positiver Brustkrebs)*
- *keine Hormonsensitivität (Östrogen- und Progesteronrezeptoren fehlen)*
- *Erkrankungsalter unter 35 Jahre*

**Anmerkung:** Die für die Patientengruppe mit intermediärem Rezidivrisiko genannten klinisch-pathologischen Kriterien haben - auch Stand St. Gallen 2007 - nicht automatisch die Notwendigkeit einer Chemotherapie angezeigt, sondern eine Situation, in der im klinischen Kontext häufig „sicherheitshalber“ eine Chemotherapie empfohlen wird (6). Auf dem Boden heutiger weiterentwickelter Empfehlungen (1,3,4) würde Patientinnen mit *HER2/neu-positivem* und *Östrogen-/Progesteronrezeptor-negativem Brustkrebs* eine Chemotherapie empfohlen werden. Die Nennung dieser Eigenschaften für die intermediäre Risikogruppe erscheint daher aus heutiger Sicht irreführend. In der aktuellen AGO Leitlinie 2014 wird die Gruppe der Patientinnen mit 0-3 positiven Lymphknoten und Hormonrezeptor-positiver/HER2 negativer Erkrankung als diejenige mit dem unklaren Chemotherapie-Nutzen und als Zielgruppe für die genomischen Tests aufgeführt (4).

**b)** *"Diese Orientierung ist möglich, weil die verwendete Definition die Patientinnen umfasst, für die auch nach heutiger Klassifizierung keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann."*

**Anmerkung:** Siehe Anmerkung zu Punkt a)

**c) "1 Hintergrund\_Die Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung:**

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

**Anmerkung:** Neben den zweifelsohne wichtigen prädiktiven Markern für den Nutzen einer Chemotherapie kann die Verwendung der prognostischen Marker einen praxisrelevanten Ansatz darstellen. Diese sollen in der Lage sein in einer Gruppe der Patientinnen, die in der klinischen Routine mit einer Chemotherapie behandelt wären, diejenige Gruppe der Patientinnen zu identifizieren, deren Fern-metastasierungsrisiko entsprechend so niedrig ist, dass auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann (<5-10% auf 10 Jahre). Mittlerweile kommen prognostische Gentests in zunehmendem Maße zum Einsatz, was bei 25-30% der Fälle zu einer

Veränderung der Therapieempfehlung geführt hat. Allgemein ist die Verwendung von Gentests mit einem insgesamt verringerten Einsatz adjuvanter Chemotherapie assoziiert (3).

**d) "1 Hintergrund\_Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom:**  
*Biomarkerbasierte Tests beruhen auf unterschiedlichen molekularbiologischen Methoden, wie zum Beispiel die Immunhistochemie (IHC) ... "*

**Anmerkung:** Die Aussage ist nicht korrekt, denn die Immunhistochemie beruht auf der Methode der Antigen-Antikörper Interaktion. Auch beim ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) spricht man nicht von einem molekularbiologischen Verfahren. Diese Methoden können daher nicht unter die molekularbiologischen Verfahren subsummiert werden.

*e) "...Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes, ..."*

**Anmerkung:**

Diese Aussage berücksichtigt nicht, dass immunhistochemische Untersuchungen (ER, PR, Her2, Ki-67) routinemäßig an Biopsiematerial und nur äußerst selten an Proben des resezierten Tumorgewebes durchgeführt werden. Darüber hinaus können selbstverständlich auch die Genexpressionstests an Biopsiematerial durchgeführt werden, sofern die dort erfasste Tumormenge ausreichend ist.

*f) "... Hierzu werden Antikörper eingesetzt, die eine Affinität zu einer spezifischen Eigenschaft des zu detektierenden Proteins haben. Sind die eingesetzten Antikörper an einen Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt, ..."*

**Anmerkung:** In der diagnostischen Immunhistochemie zur Bestimmung von Biomarkern beim Mammakarzinom (ER, PR, Her2, und Ki-67) kommen keine mit Fluoreszenzfarbstoffen versehenen Antikörper zum Einsatz. Stattdessen werden Chromogene eingesetzt, die auch lichtmikroskopisch nachweisbar sind.

*g) "Eine weitere Methode der Tumorklassifizierung ist die Genexpressionsanalyse, in der die Expression oder Aktivität verschiedener Gene gemessen wird. Das Prinzip beruht auf einer spezifischen Erkennung zweier DNA- oder RNA-Stränge ..."*

**Anmerkung:** Bei der Genexpressionsanalyse werden Gentranskripte, also messenger RNA (mRNA) nachgewiesen. Diese ist einsträngig. Der Prosigna-Test ist in der Lage, diese direkt

(digital) zu messen. Andere Tests (z.B. Oncotype DX, Endopredict) führen zum Nachweis einer quantitativen PCR nach enzymatischer Umwandlung der mRNA in komplementäre DNA (cDNA) durch. Die Methode der sogenannten qRT-PCR (z.B. Oncotype DX, Endopredict) wird in dem *Vorläufigen Berichtsplan* nicht beschrieben.

*h) "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."*

Es soll weniger die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie versus biomarkerbasierte Strategie vorgenommen werden, da auch die in der klinischen Routine eingesetzte Therapieentscheidung letztlich heutzutage biomarkerbasiert ist (ER, PR, HER2, Ki-67). Das Ziel der Nutzenbewertung sollte unserer Ansicht nach sein, zu klären ob durch den Einsatz von Genexpressionstests eine Verbesserung der Vorhersage des Rezidivrisikos im Vergleich zum bisherigen Vorgehen erreicht werden kann.

*i) "4 Methoden:*

*Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs; vergleiche Abschnitt 4.1)."*

**Anmerkung:** Derzeit gibt es noch keine abgeschlossenen prospektiven randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Genexpressionstests für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei frühem Brustkrebs. Allerdings wurde mehrere Genexpressionstests in stringenten prospektiv-retrospektiven Ansätzen in mehreren klinischen Studien an archiviertem Paraffinmaterial (FFPE) validiert und besitzen dementsprechend den Evidenzlevel 1 (7). Diese Systematik zur Bestimmung des Evidenzlevels von Biomarkern wird seit 2013 auch von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur Methodenklassifizierung verwendet (<http://ago-online.de>). Derartige Studien, in denen die Patientinnenkohorten mitanalysiert wurden, die nach konventionellen Kriterien mit einer Chemotherapie behandelt worden wären, bieten sich darüber hinaus auch als Konkordanzstudien an (vgl. 4.2.). Im Rahmen der Analyse dieser Studien sollte berücksichtigt werden, inwieweit die „biomarkerbasierte“ Strategie in der Lage ist die Gruppe der Patientinnen identifizieren, die nach klinischen Kriterien mit einer Chemotherapie behandelt worden wären, aber ohne Chemotherapie ein 5 bis 10 Jahres fernmetastasierungsfreies Überleben >90% (=geringes Risiko) aufweisen.

So wurden zum Beispiel im Falle von Prosigna zwei große, gut kontrollierte prospektiv-retrospektive Validierungsstudien (ABCSG-8 und TransATAC) durchgeführt (8,9: Dowsett, JCO 2013; Gnant, Annals of Oncology 2014). Bezogen auf sämtliche Patientinnen lag das durchschnittliche Risiko in beiden Studien, ABCSG-8 und TransATAC, zwischen 10 und 20%, was als intermediäres Risiko einzustufen ist. Siehe folgende Tabelle:

Studie	KM-Schätzung %DRFS (N)		
	N0 + N1	N0	N1
TransATAC	85,5% (953)	88,6% (739)	74,5% (214)
ABCSG8	89,9% (1.429)	92,0% (1.047)	83,5% (382)
Insgesamt	87,7% (2.376)	90,4% (1.786)	79,6% (590)

NanoSting-Daten

DRSF - Fernrezidivfreies Überleben

Wie bereits erwähnt, bieten Simon et al. für diagnostische Test einen alternativen Weg zu RCTs an: Anhand archivierter Gewebeproben aus prospektiven Studien wird der Test analytisch und präanalytisch für die Verwendung an archiviertem Gewebe validiert, der Plan für die Biomarker-Bewertung liegt schriftlich formuliert vor Durchführung der Biomarker-Tests vor und die Ergebnisse aus einer oder mehreren, jedoch getrennten Studien werden validiert. Diese Kriterien werden durch ABCSG-8 und TransATAC erfüllt. Damit stellt ein stringentes, prospektiv-retrospektives Studiendesign, wiederholt an zwei Studien, wie hier durch ABCSG-8 und TransATAC gegeben, einen alternativen Weg zum Erreichen von Evidenzlevel 1 dar, ist daher äquivalent zu RCTs und erfüllt somit die Anforderung des IQWiG.

*j) "Anhang C - Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)"*

**Anmerkung:** Für den Test „Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature“ der Firma NanoString wurden Angaben zu „Verfahren/Technik“ und „Labor“ gemacht, welche sich offenbar noch auf die qRT-PCR basierte Analyse des PAM50-Assay beziehen. Nach Umstellung des Tests auf die nCounter-Plattform der Firma Nanostring sind folgende Spezifikationen korrekt:

Zu "Verfahren/Technik": - nCounter Genexpressionsanalyse

- 58 Gene (50 krankheitsrelevante Gene, 8 Normalisierungsgene)
- Bestimmung von molekularen (intrinsischen) Subtypen Luminal A, Luminal B, Her2-enriched und Basal-like
- ROR (Risk Of Recurrence) Score: Der Score kombiniert Genexpressionsdaten, Tumorgroße und Lymphknotenstatus und korreliert mit dem individuellen Fernrezidivrisiko

Zu "Labor": Qualifizierte Molekularpathologie vor Ort

## **2. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

### **a) Analytische und klinische Validität**

Die analytische Validität von Prosigna wird durch das FDA-Label und eine veröffentlichte multizentrische analytische Validierungsstudie bestätigt (10). Die klinische Validität von Prosigna wird durch das FDA-Label und mehrere veröffentlichte Studien gestützt, die die Fähigkeit von Prosigna zur exakten Bewertung des Rezidivrisikos bei ER-positivem frühem Brustkrebs belegen (8,9).

Die **analytische Validität** steht für die Fähigkeit eines Tests zur exakten und zuverlässigen Messung der betreffenden Parameter. Bei Prosigna, einer aus 58 Genen bestehenden Gensignatur auf Grundlage des nCounter-Systems, besteht die analytische Validität in der Fähigkeit zur zuverlässigen Bestimmung des intrinsischen Subtyps und des ROR (Risk of Recurrence)-Scores eines Tumors. Im Einklang mit den FDA-Leitlinien wurden einige präanalytische und analytische Studien mit dem Prosigna-Test zur Bewertung der Präzision, Reproduzierbarkeit, Sensitivität, Spezifität und Robustheit des Tests durchgeführt. Die analytischen Studien befassen sich außerdem mit dem Versand von Proben, der Lagerung, der Stabilität der Reagenzien, den Variationen von Charge zu Charge, der RNA-Extraktionen und Anforderungen an die Gewebeproben. Die Ergebnisse dieser Studien wurden von der FDA geprüft und in der 510(k)-Bescheinigung im Rahmen der amtlichen Freigabeunterlagen veröffentlicht. Auch eine Originalpublikation der Daten zur analytischen Validität liegt vor (10).

Die **klinische Validität** bezieht sich auf die Konsistenz und Genauigkeit, mit der ein Test das interessierende Ergebnis ermittelt oder vorhersagt. Der Prosigna ROR-Score, die intrinsischen Subtypen und die resultierenden Risikogruppen wurden in zwei klinischen Validierungsstudien auf der Grundlage von translationalen Kohorten aus der ATAC- (TransATAC) und der ABCSG8-Studie untersucht (8,9). Beide Studien beruhten auf ähnlichen prospektiv definierten Analyseplänen, verwendeten denselben Endpunkt (Fernrezidivfreies Überleben, DRFS) und arbeiteten mit demselben statistischen Ansatz (proportional Hazards-Modell nach Cox mit Likelihood-Verhältnis-Tests als Maß für die Signifikanz), um die Menge an zusätzlichen prognostischen Informationen ( $\Delta LR-\chi^2$ ) im Vergleich zu klinischen Standardvariablen zu messen. Beide Studien basieren außerdem auf Datenbanken mit guter Registrierungsqualität und einem mittleren Follow-up von  $\geq 10$  Jahren bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem frühem Brustkrebs, die ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt wurden. Das Primärziel

bei beiden Studien war die Validierung der Aussage, dass der Prosigna-Score, als kontinuierliche Variable, zusätzliche prognostische Informationen über klinische Standardvariablen hinaus (optimiert im Clinical Treatment Score (CTS)) in Bezug auf DRFS nach 10 Jahren für alle Patientinnen liefert.

**b) Evidenz für die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom**

Bei Patientinnen, die von Prosigna der Kategorie „niedriges Risiko“ zugeordnet werden, kann auf eine Chemotherapie gefahrlos verzichtet werden.

Prosigna wurde in zwei großen prospektiv-retrospektiven Studien getestet, in denen die prognostische Aussagekraft des Tests im Hinblick auf die Identifizierung einer Patientinnenpopulation mit einem extrem geringen Fernrezidivrisiko validiert wurde.

Diese umfassende klinische Evidenz stellt wohl den robustesten Datensatz zur Beschreibung der Prognose für postmenopausale Patientinnen mit hormonrezeptor-positivem Brustkrebs für einen am Markt verfügbaren Gentest dar. Der Test war sowohl in der TransATAC-Studie (8) als auch in der ABCSG8-Studie (9) in der Lage, eine Gruppe von Patientinnen mit geringem Risiko mit einer weniger als 4%-igen Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines Fernrezidivs nach 10 Jahren zu identifizieren. Hierzu Gnant et al.: „Wenn ein Multigenexpressionstest — wie von uns für das PAM50-definierte ROR nachgewiesen — konsistent in der Lage ist, eine Gruppe mit geringem Risiko mit einem Metastasierungsrisiko nach 10 Jahren von <3,5% in mehreren Studienpopulationen zu identifizieren, kann man sagen, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass mit einer zusätzlichen Chemotherapie eine auch nur numerische Verbesserung dieses Ergebnisses erreichen werden könnte — ganz zu schweigen von dem ungünstigen Schaden-Nutzen-Verhältnis im Hinblick auf die Nebenwirkungen der Therapie.“

Aufgrund der Ergebnisse der TransATAC-Studie, die einen direkten Vergleich zwischen Prosigna und Oncotype Dx an über 1.000 Patientinnen mit bekanntem Ergebnis durchführte, ist Prosigna ebenso gut wie Oncotype Dx in der Lage, Frauen mit einem Rezidivrisiko zu identifizieren, das gering genug ist, um ihnen eine adjuvante Chemotherapie zu ersparen. Frauen, die von beiden Tests jeweils der Kategorie „geringes Risiko“ zugeordnet wurden, wiesen Fernrezidivraten nach 10 Jahren von <4% auf.

**Literatur zu 1. und 2.:**

- 1) Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Register Nummer 032 – 045OL; <http://www.senologie.org/fileadmin/downloads/S3-Brustkrebsv2012-OL-Langversion.pdf>
- 2) Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Lønning PE, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Sep 11;98(19):10869-74.
- 3) Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2206-23
- 4) [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/2014\\_AGO\\_Mamma.zip](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2014/2014_AGO_Mamma.zip)
- 5) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012 Feb 4;379(9814):432-44.
- 6) Kiechle M. Genexpressionstests zur Prognoseabschätzung beim Mammakarzinom. *Frauenarzt* 55; 3: 232-237
- 7) Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 4;101(21):1446-52.
- 8) Dowsett M, Sestak I, Lopez-Kowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW, Ferree S, Storhoff J, Schaper C, Cuzick J. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 1;31(22):2783-90

- 9) Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z, Mlineritsch B, Kwasny W, Knauer M, Singer C, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Bartsch R, Steger G, Balic M, Ressler S, Cowens JW, Storhoff J, Ferree S, Schaper C, Liu S, Fesl C, Nielsen TO; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):339-45.
  
- 10) Nielsen T, Walden B, Schaper C, Ferree S, Liu S, Gao D, Barry G, Dowidar N, Maysuria M, Storhoff J. Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer.* 2014 Mar 13;14:177. doi: 10.1186/1471-2407-14-177.

### **A.1.8 – Sividon Diagnostics GmbH**

#### **Autoren:**

- Kronenwett, Ralf
- Petry, Christoph

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

anbei finden Sie unsere Stellungnahme zum Berichtsplan D14-01 vom 05.09.2014. Unserer Meinung werden einige wesentliche Aspekte der Biomarker im Berichtsplan in der vorliegenden Fassung nicht, oder nicht ausreichend berücksichtigt. Insbesondere wird der Berichtsplan unseres Erachtens nur einem Teil des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses gerecht: Während der Frage, wie die Marker zu validieren sind, die Patientinnen identifizieren, die einen Nutzen von einer Chemotherapie haben werden, breiter Raum gewidmet wird, findet die zweite Hälfte des Auftrags keinerlei Berücksichtigung: Welche Patientinnen benötigen auf Grund Ihrer guten Prognose keine Chemotherapie und wie können die Biomarker bewertet werden, die diese Frage adressieren? Vor allem deswegen halten wir halten eine grundlegende Überarbeitung des Berichtsplans für geboten.

### **Projektspezifische Methode**

Brustkrebs wird heute in den industriellen Ländern praktisch ausschließlich auf der Basis von Leitlinien durchgeführt. Dafür hat sich die Einteilung der Tumoren in drei Subgruppen durchgesetzt:

- Östrogenrezeptor (ER)-positive und HER2-negative Tumoren, mitunter auch luminaler Subtyp genannt,
- HER2-positive Tumoren und
- triple-negative Tumoren.

Triple-negative Tumoren werden nach derzeitigen Leitlinien ausschließlich mit Chemotherapie behandelt, während für HER2-positive Tumoren Chemotherapie gefolgt von einer Blockade des HER2-Rezeptors indiziert ist. Ausschließlich für die luminalen Tumoren stellt sich daher das Problem, ob eine Chemotherapie angezeigt ist oder nicht. Daher sollten die Studien, die herangezogen werden sollen, um die diagnostische Stärke und Validität der Biomarker zu zeigen, ausschließlich auf Studien an ER-positiven und HER2-negativen Tumoren limitiert sein.

Bei der Behandlung der ER-positiven HER2-negativen Tumoren stellen sich in der Klinik hinsichtlich der Indikation von systemischer Therapie zwei Fragen:

1. Welche Patientinnen benötigen aufgrund Ihrer guten Prognose keine Chemotherapie und können rein endokrin behandelt werden?
2. Welche Art von Chemotherapie ist für Patientinnen mit ungünstiger Prognose angezeigt?

Die aktuellen deutschen wie internationalen Leitlinien verwenden für die Frage, ob Chemotherapie angewandt werden sollte, derzeit ausschließlich prognostische Faktoren (ER-Status, Grading, Ki67, Nodalstatus, Tumorgröße etc.). Auf diese Weise ist es Usus, eine Gruppe abzutrennen (Niedrigrisiko Gruppe z.B. nach S3 Leitlinie), innerhalb derer die Patientinnen auf Grund ihrer guten Prognose normalerweise keine Chemotherapie erhalten. Schwachpunkt aller Leitlinien ist, dass die so selektierte Niedrigrisiko-Gruppe relativ klein ist, während die Anzahl der Patientinnen, die ohne Chemotherapie innerhalb von 10 Jahren tatsächlich keine Metastase entwickeln würden, um ein mehrfaches größer ist. Ziel der zu bewertenden Biomarker ist es, bei gleicher Sensitivität wie die Stratifizierung entsprechend „klassischer“ Leitlinien, mehr Patientinnen einer Niedrigrisikogruppe zuzuordnen und so eine unnötige Chemotherapie zu vermeiden – also eine verbesserte Spezifität der Stratifizierung zu ermöglichen.

Eine RCT ist keine geeignete Methode, eine verbesserte Spezifität zu zeigen. Ein geeigneteres Studiendesign ist einarmig, bevorzugt an Patientinnen der mittleren Risikogruppe, z.B. entsprechend S3 Leitlinie oder St. Gallen Konsensus, in der die Patientinnen leitlinienkonform rein endokrin behandelt werden. Gezeigt werden muss von dem Biomarker, dass er in der Lage ist, diese mittlere Risikogruppe entsprechend der Metastasierung des Tumors korrekt aufzulösen. Ein Biomarker, der dies vermag, kann so den Anteil an Chemotherapie in der mittleren Risikogruppe nach Leitlinie erheblich reduzieren. Das IQWiG hatte einen vergleichbaren Ansatz bereits in seinem Berichtsplan für den uPA/PAI1 Test vorgeschlagen: Vorbericht des IQWiG zu UPA/PAI1 (D13-02, S. 32) *„Um sicherzustellen, dass in der nicht randomisierten Teilpopulation der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA / PAI-1 kein Nutzen einer Chemotherapie vorhanden ist, hätte es auch ausreichend sein können, wenn sich in der Nachbeobachtung dieser Population kein einziger Fall eines Rezidivs gefunden hätte (bzw. nur bei einem vernachlässigbar geringen Anteil von Fällen).“* Dieser Aspekt, der auch laut IQWiG *„von Bedeutung für zukünftige Studien“* (D13-02, Vorbericht, Seite 32) ist, ist so auch für die Bewertung der Biomarker entsprechend D14 von fundamentaler Bedeutung. Entsprechend Simon und Hayes<sup>1</sup> kann diese Bewertung auch in prospektiv-retrospektiven Studien durchgeführt werden. Eine entsprechende Ergänzung des aktuellen Berichtsplans ist daher notwendig.

---

<sup>1</sup> Simon RM, Paik SP, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009; 101:1446-1452

Biomarker, die eine verlässliche Aussage liefern, welche Art von Chemotherapie bei Patientinnen mit luminalem Tumor mit erhöhtem Risiko indiziert ist, sind derzeit unbekannt. Der klinische Nutzen solcher Biomarker wäre erheblich, da es eine große Zahl unterschiedlicher Chemotherapeutika mit gänzlich unterschiedlichen Mechanismen in unterschiedlichsten Kombinationen, Dosierungen und Sequenzen gibt, die unterschiedliche Wirksamkeiten aufweisen. Einen Biomarker zu suchen, der hilft, Patientinnen zu identifizieren, die von „Chemotherapie“ per se profitieren, erscheint daher nicht nur wissenschaftlich hoffnungslos sondern sogar mechanistisch unmöglich. Ein Biomarker kann grundsätzlich nur verwendet werden, um den Nutzen einer bestimmten Chemotherapie in einer definierten Kombination, Dosierung und Abfolge vorherzusagen.

Das britische NICE hat in seiner Evaluierung eines Teils der Biomarker, die nun erneut zur Bewertung anstehen, keinen Marker identifizieren können, für den robuste Evidenz vorliegt, Patientinnen identifizieren zu können, die einen Nutzen von Chemotherapie haben.<sup>2</sup> Das NICE hat entsprechend seine Bewertung der Biomarker ausschließlich auf der Basis ihrer prognostischen Leistungsfähigkeit in einarmigen Studien vorgenommen.

In Deutschland scheint eine Rechtsunsicherheit zu bestehen, welche Anwendungsvoraussetzungen es für die Biomarker in der klinischen Praxis gibt: Die CE-Markierung ist offenkundig hinreichend, um einen Biomarker als Medizinprodukt innerhalb der EU rechtssicher anzuwenden. Sie dokumentiert außerdem die Qualität des Produkts. Bei Biomarkern, die in Labors außerhalb des Europäischen Rechtsraums durchgeführt werden, ist strittig, ob die klinische Anwendung innerhalb der EU ein In-Verkehrbringen entsprechend der IVD Richtlinie 98/79/EG darstellt. Dazu verweisen wir auf die beigefügte Stellungnahme des BfArMs, die eine gesetzliche Lücke konstatiert<sup>3</sup>. Anders die EU Kommission, die eine CE Markierung auch für die Tests für zwingend notwendig hält, die außerhalb der EU durchgeführt werden, aber in den Ländern des Binnenmarkts klinische Anwendung finden (s. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast\\_docs\\_2008/ivd\\_pc\\_outcome\\_en.pdf#page=15](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/recast_docs_2008/ivd_pc_outcome_en.pdf#page=15)).

Für eine rechtssichere Anwendung der Biomarker in der Klinik ist diese Frage jedoch von hoher Relevanz. Die Kommentierenden regen daher an, dass das IQWiG diese Frage im Rahmen eines Rechtsgutachtens klären lasse.

---

<sup>2</sup> NICE 2013: Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byld&o=13283&history=>

<sup>3</sup> Brief von Dr. Wolfgang Lauer, BfArM vom 10. Mai 2013

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend werden folgende Änderungen/Ergänzungen des Berichtsplans vorgeschlagen:

- Beschränkung der Evaluierung auf Studien, in der Biomarker für Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativen Brustkrebs validiert werden
- Bewertung der prognostischen Leistungsfähigkeit der Biomarker, um Patientinnen identifizieren zu können, die keine Chemotherapie benötigen – dabei Berücksichtigung von einarmigen sowie prospektiv-retrospektiven Studien nach Simon et al (2009)<sup>1</sup>
- Verdeutlichung, dass es Biomarker, die den Nutzen von Chemotherapie als „Therapiekategorie“ vorhersagen können nicht geben kann und dass der prädiktive Nutzen der Marker stets nur auf eine Art von Chemotherapie, definiert durch Substanzem, Abfolge und Dosierung, beschränkt sein können.
- Klärung der rechtlichen Voraussetzungen zur Anwendung der Biomarker

**A.1.9 – Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement & Bundesverband Deutscher Pathologen e. V.**

**Autoren:**

- Biermann, Janine
- Buchberger, Barbara
- Schlake, Werner
- Wasem, Jürgen



Universität Duisburg-Essen • 45117 Essen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
 – Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/  
 Amendment zum Berichtsplan  
 <Auftragsnummer D14-01> –  
 Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
 Im Mediapark 8  
 50670 Köln



**EINGEGANGEN**

16. Okt. 2014

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL	✓				GI				
AM					Komm				
NM/V			✓		VW				
VQ					GO				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

**Alfried Krupp  
 von Bohlen und Halbach-  
 Stiftungslehrstuhl für  
 Medizinmanagement**

**Prof. Dr. Jürgen Wasem**

Tel.: 0201 / 183 [redacted]  
 Fax: 0201 / 183 [redacted]  
[medizin-management@uni-due.de](mailto:medizin-management@uni-due.de)

[redacted]  
 Schützenbahn [redacted]  
 45127 Essen

Datum: 16.10.2014



**Öffentliche Verkehrsmittel**  
 Essen:  
 Straßenbahn 101, 103, 105, 106,  
 107, 109  
 Bus SB16, 145, 147, 154, 155,  
 166, 196

<http://www.mm.wiwi.uni-due.de>

**Stellungnahme**  
**Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement**  
**und**  
**Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.**  
**zum**  
**vorläufigen Berichtsplan D14-01**

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

Auftrag: D14-01  
Version 1.0  
Stand: 05.09.2014

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss: 17.04.2014

Auftrag des Gemeinsamer Bundesausschuss (auszugsweise):

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur „Anwendung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom durchführen.“

Die Bewertung soll, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I (2. Kapitel § 11 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA) durchgeführt werden. Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientencharakteristika: z.B. Alter, Rezeptorstatus (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2) TNM-Klassifikation
- Andere Methoden zur Entscheidungsfindung zur Durchführung der adjuvanten Chemotherapie, insbesondere unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes und im Hinblick auf Verfahren ohne Einbeziehung von Biomarkern
- Bewertung des Einflusses verfügbarer bzw. empfohlener adjuvanter Chemotherapieregime auf die Methoden der Entscheidungsfindung zur Durchführung der adjuvanten Therapie.
- Bewertung der Ergebnisse vergleichender Studien zwischen unterschiedlichen Testverfahren bzw. anderen Methoden der Entscheidungsfindung, insofern diese insbesondere bezogen auf patientenrelevante Zielgrößen sowie in Bezug auf die durch die unterschiedlichen Testverfahren ggf. formulierten Therapieempfehlungen vorliegen.

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,  
sehr geehrte Damen und Herren,

anbei senden wir Ihnen unsere Stellungnahme zum umseitig genannten Berichtsplan D14-01 vom 05.09.2014. Wir begrüßen die Untersuchung der biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie, um die stratifizierte Behandlung von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom zu verbessern.

Substantielle Aspekte werden aus unserer Sicht nicht in ausreichendem Maß berücksichtigt, und wir halten eine Überarbeitung des Berichts für notwendig. Dies gilt insbesondere für die Bewertung der prognostischen Güte der Biomarker zur Identifikation der Patientinnen, die keine Chemotherapie benötigen.

#### **Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik**

##### **4.1.1 Patientenpopulation/4.1.4 Studientypen**

###### A: Bewertung der prognostischen Güte

Werden biomarkerbasierte Tests ausschließlich im Zusammenhang mit randomisierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie untersucht, lässt sich ihre prognostische Güte nicht adäquat bewerten. Dies umso mehr, weil die meisten der Biomarker entwickelt wurden, um Niedrigrisiko-Patientinnen zu identifizieren, die von einer Chemotherapie nicht profitieren können. Durch biomarkerbasierte Tests kann diese Gruppe von Patientinnen vor einer Chemotherapie und deren Nebenwirkungen geschützt werden, und sollte auch nicht in randomisierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Chemotherapie eingeschlossen werden. Für das Gesundheitssystem lassen sich die Kosten einer unnötigen und unzweckmäßigen Behandlung ersparen.

Im vorläufigen Berichtsplan D14-01 findet die Fähigkeit der Identifizierung von Niedrigrisiko-Patientinnen keine Berücksichtigung, obwohl der Auftrag des G-BA, der auch im Titel klar abgebildet ist, lautet, eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie mithilfe von biomarkerbasierten Tests zu bewerten. Damit sollen nicht nur die prädiktiven Fähigkeiten, sondern auch die prognostische Güte von Tests überprüft werden, d.h. die Leistungsfähigkeit der Methoden, Patientinnen mit einem so geringen Risiko für die Entwicklung von Metastasen zu identifizieren, dass eine Chemotherapie nicht mehr indiziert ist. Diesem Aspekt der biomarkerbasierten Tests muss Rechnung getragen werden, da die bisherigen Stratifizierungsmethoden nur einen kleinen Anteil der Niedrigrisiko-Patientinnen identifizieren können, und insbesondere Patientinnen mit Mamma-Karzinom angesichts einer Chemotherapie besonderen emotionalen und psychischen Belastungen ausgesetzt sind [1].

Auch in der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF wird eine Betrachtung aller validierten Prognosefaktoren gefordert [2], da der absolute Nutzen einer Chemotherapie von der grundsätzlichen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv abhängt [3].

In diesem Zusammenhang sollte auch die Bewertung des NICE [1] von vier biomarkerbasierten Tests Beachtung finden, denn die geringe Validität der Evidenz hat dazu geführt, dass für die prädiktiven Fähigkeiten des Oncotype DX keine Empfehlung ausgesprochen wurde, gleichwohl, und an erster Stelle der Leitlinie, wurde eine Empfehlung für diesen Test aufgrund seiner prognostischen Fähigkeiten formuliert (*"information on the biological features of the cancer provided by Oncotype DX is likely to help in predicting the course of the disease and would therefore help when making the decision about prescribing chemotherapy"*). Für die übrigen, zu diesem Zeitpunkt zugelassenen und in die Bewertung einbezogenen Tests (MammaPrint, IHC4, Mammostrat) war die Evidenz nach Einschätzung des NICE sowohl hinsichtlich der prognostischen als auch der prädiktiven Eigenschaften für eine Empfehlung zu schwach.

Die Untersuchung der prognostischen Güte biomarkerbasierter Tests durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ist kaum sinnvoll, da für eine Niedrigrisikogruppe, bei der auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann, international ein 10-Jahres-Metastasenrisiko von unter 10% gefordert wird [4, 5]. Somit lässt sich die klinische Wirksamkeit einer Chemotherapie in dieser Gruppe kaum mehr zeigen, die erforderliche Studiengröße und ethische Überlegungen wären prohibitiv. Rezidiv- und Metastasenbildung bei Patientinnen der Niedrigrisiko-Gruppe sollte in einarmigen Studien beobachtet werden, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung unter Annahme einer relativen Reduktion des Mortalitätsrisikos von 30% durch eine Chemotherapie durchführen zu können [3]. Diese Tatsache wird im Vorbericht D13-01 zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-I (S.32) [6] mit folgenden Worten beschrieben: „Um sicherzustellen, dass in der nicht randomisierten Teilpopulation der Patientinnen mit niedrigen Konzentrationen von uPA/PAI-1 kein Nutzen einer Chemotherapie vorhanden ist, hätte es auch ausreichend sein können, wenn sich in der Nachbeobachtung dieser Population kein einziger Fall eines Rezidivs gefunden hätte (bzw. nur bei einem vernachlässigbar geringen Anteil von Fällen)“, und sollte im Fall der Genexpressionstests den Einschluss einarmiger Studien zur Konsequenz haben.

Studien im Interaktions- und Strategiedesign sind aufgrund des Einschlusses von Niedrigrisiko-Patientinnen, die dadurch unnötig einer hochaggressiven Therapie ausgesetzt werden, aus ethischen Gründen abzulehnen. Die Berücksichtigung dieser Studien wird durch das IQWiG nachvollziehbar erklärt, führt aber dennoch zu einer impliziten Aufwertung der Designs und es sollte eine klare Definition zum gestatteten Publikationsdatum, bis zu dem Studien jetzt und zukünftig in Analysen eingeschlossen werden, ausgesprochen werden.

Ebenfalls sollte in Betracht gezogen werden, Studien, die explizit aus ethischen Gründen im Anreicherungsdesign durchgeführt wurden, gesondert zu analysieren.

Der Berichtsplan muss dahingehend erweitert werden, dass die prognostische Güte der biomarkerbasierten Tests adäquat bewertet werden kann. Dazu ist aus unserer Sicht der Einschluss von einarmigen und prospektiv-retrospektiven Studien wie von Simon et al. 2009 beschrieben [7] notwendig.

#### B: Anwendungen der Tests als Hilfsmittel zur Auswahl verschiedener Chemotherapien

Derzeit werden sehr viele unterschiedliche Chemotherapien mit verschiedenen Wirkstoffen, Kombinationen dieser Wirkstoffe, Dosierungen und Sequenzen zur Behandlung von Brustkrebs eingesetzt [2]. Hinsichtlich von Wirkung und molekularem Wirkmechanismus, aber auch in Bezug auf Nebenwirkungen, unterscheiden sich diese Chemotherapien sehr stark voneinander. Biomarkerbasierte Tests können durch RCT jedoch nur für ein bestimmtes Chemotherapieregime validiert werden. Eine Generalisierbarkeit des Tests für Chemotherapie im Allgemeinen ist dadurch nicht möglich (wie im Berichtsplan auf S. 7 auch ausgeführt wird). Darüber hinaus ist es häufig so, dass das Therapieregime, nach dem in der Studie behandelt wurde, veraltet ist, und im Versorgungsalltag längst durch neue Behandlungen oder aber auch Kombinationstherapien verdrängt wurde. Die Übertragbarkeit der Nutzensaussage durch eine Konkordanzstudie ist demgemäß zu hinterfragen. In einem etwas anderen Zusammenhang wird die Berücksichtigung des Versorgungskontextes auch in der Auftragsbeschreibung des G-BA gefordert.

#### **4.1.4 Studientypen und Anhang A**

##### Interaktionsdesign

Bei der Darstellung des Interaktionsdesigns sollte unserer Meinung nach ergänzt werden, dass dazu auch das von Simon et al. 2009 [7] als prospektiv-retrospektiv bezeichnete Studiendesign gezählt werden kann, denn Beschreibung und Abbildung im vorläufigen Berichtsplan D14-01 implizieren, dass die Randomisierung unabhängig vom Testergebnis durchgeführt wird und die Testergebnisse erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Marker-Ausprägung und Therapieeffekt herangezogen werden. Auch bei Simon et al. 2009 [7] werden die Proben des resezierten Tumorgewebes archiviert und am Ende der Studie ausgewertet. Das wird durch die im Berichtsplan D14-01 angegebene Referenz Sargent et al. 2005 [8] unterstützt, denn in dieser Publikation wird erläutert, dass das Interaktionsdesign auch am Ende einer randomisierten Phase III Studie zur Krebstherapie retrospektiv angewendet werden kann; dazu werden die Gewebeproben von Patientinnen einer abgeschlossenen Studie untersucht, die Teilnehmer nach Markerstatus klassifiziert und die Behandlungen separat in den beiden Marker-Gruppen verglichen [8].

### Strategiedesign

Die zum Interaktionsdesign angeführten Kommentare finden sinngemäß auch auf das Strategiedesign Anwendung. Prospektiv angelegt sind diese Studien zumindest für einen Teil der zu bewertenden Biomarker aus ethischen Gründen abzulehnen.

### Anreicherungsdesign

Problematisch ist beim Anreicherungsdesign, dass die Studienergebnisse nur Rückschlüsse auf einen Teil der Patientinnen zulassen. Im Fall des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX beispielsweise sind das in der TAILORx-Studie die Patientinnen der mittleren Risikogruppe [9]. Zu klären wäre, wie das Studienergebnis hinsichtlich der Patientinnen in der niedrigen und hohen Risikogruppe zu werten ist. Den Anforderungen des vorliegenden Berichtsplans entsprechend müsste gefordert werden, dass der Oncotype DX für diese Patientinnen mangels vorhandener Validierung vom IQWiG dem G-BA nicht für die Erstattung durch die GKV empfohlen werden dürfte.

### Konkordanzstudien

Konkordanzstudien sind aus unserer Sicht lediglich für eine Übertragung der Nutzensaussage geeignet, denn mit diesem Design kann nicht gezeigt werden, dass ein neuer Test eine Verbesserung gegenüber dem Referenz-Test bedeutet. Es ist technisch nicht denkbar, dass ein neuartiger biomarkerbasierter Test mit Zusatznutzen wie bspw. der Eigenschaft, die Entwicklung später Metastasen vorherzusagen, die geforderte Konkordanz von 90% erreicht. Gerade wenn er besser ist, werden seine Ergebnisse von denen des Index-Tests abweichen. Die geforderte Konkordanz-Bedingung kann daher zur Folge haben, dass ein Index-Test, der eventuell teurer ist aber keinerlei Verbesserung darstellt, akzeptiert und in die Analyse einbezogen wird, weil die Übertragung der Nutzensaussage perfekt möglich ist. Eine tatsächliche Innovation würde jedoch wegen ihrer notwendigerweise geringen Konkordanz abgelehnt. Es wird bezweifelt, dass dieses Verfahren im Sinne von Patientinnen, Forschung und Gesellschaft ist. Darüber hinaus muss auch in Frage gestellt werden, in welchem Ausmaß ein Vergleich von Ergebnissen, die auf unterschiedlichen Evidenzlevels beruhen, hier zulässig ist, und welche Bedeutung diesen Ergebnissen beigemessen wird.

Sinnvoll wäre eine Untersuchung der Korrelationen der Tests mit den klinischen Endpunkten.

### **4.4 Informationsbeschaffung**

Aus den zu Punkt 4.1.1 näher erläuterten Gründen des Zusammenhangs von RCT und biomarkerbasierten Tests ist es nicht ausreichend, den Nutzen eines Tests ausschließlich auf der Basis von Ergebnissen aus RCT zu überprüfen, in denen Niedrigrisiko-Patientinnen nur bedingt eingeschlossen sind. In Anbetracht des Benefit, den diese Patientinnen von biomarkerbasierten Tests haben, ist eine solche Selektion schwer nachvollziehbar.

### **Zusammenfassung**

Zusammengefasst ist aus unserer Sicht Folgendes bei der Überarbeitung des Vorberichts aufzunehmen:

- Anerkennung von retrospektiven Designs gemäß Simon et al. 2009 [7]
- Anerkennung von einarmigen Studien (prospektiv und retrospektiv) im Kontext des Nachweises der prognostischen Leistungsfähigkeit der Tests
- Klarstellung, dass es keine Biomarker geben kann, die einen Behandlungsvorteil durch Chemotherapie zeigen, denn Biomarker müssen immer für eine spezielle Chemotherapie (Substanz, Dosierung, Reihenfolge) validiert sein
- Studien von einem Jahr Länge sind nicht zielführend, denn die Mehrzahl der Metastasen entwickelt sich erst nach Ablauf von einem Jahr [9]. Aus diesem Grund müssen Studien eine mittlere Beobachtungsdauer von mehr als fünf Jahren haben, und die Auswertung sollte getrennt nach Beobachtungsintervallen erfolgen ( $< 5$  Jahre und  $\geq 5$  Jahre).

## Referenzen

1. NICE diagnostics guidance 10, 2013. Abrufbar unter: <http://www.nice.org.uk/dg10>
2. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A, Zemmler T et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms Langversion 3.0, Aktualisierung 2012 AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. Abrufbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_I\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_I_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf)
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. 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;379:432-44.
4. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, Piccart-Gebhart MJ. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729-35.
5. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, Sweep CG, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, Hasmüller S, Kiechle M, Jänicke F, Thomssen C; Chemo-N0 Study Group. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013 May;49(8):1825-35.
6. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation. Vorbericht, Auftrag: D13-02, Version: 1.0, Stand: 21.03.2014. Abrufbar unter: [https://www.iqwiq.de/download/D13-02\\_Vorbericht\\_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf](https://www.iqwiq.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf)
7. Simon RM, Paik SP, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1446-1452.
8. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005;23:2020-2027.

9. Yu KD, Wu J, Shen ZZ, Shao ZM. Hazard of breast cancer-specific mortality among women with estrogen receptor-positive breast cancer after five years from diagnosis: implication for extended endocrine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12): E2201-9.