

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

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: D14-01
Version: 1.0
Stand: 05.09.2014

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

Internet: www.iqwig.de

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	5
3 Projektbearbeitung	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	6
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.2 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage	9
4.2.1 Population.....	10
4.2.2 Index-Biomarker	10
4.2.3 Referenz-Biomarker	10
4.2.4 Zielgrößen	10
4.2.5 Studientypen	10
4.2.6 Sonstige Studiencharakteristika	10
4.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien.....	11
4.3 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	12
4.4 Informationsbeschaffung	12
4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche	12
4.4.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien.....	12
4.4.3 Selektion relevanter Studien.....	13
4.5 Informationsbewertung	13

4.5.1	Bewertung von RCTs	14
4.5.2	Bewertung von Konkordanzstudien	15
4.6	Informationssynthese und -analyse	15
4.6.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	15
4.6.2	Meta-Analysen	16
4.6.2.1	Meta-Analysen für RCTs.....	16
4.6.2.2	Meta-Analysen für Konkordanzstudien.....	16
4.6.3	Sensitivitätsanalysen	16
4.6.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	17
5	Literatur	18
Anhang A	– Studiendesigns	21
Anhang B	– Konkordanzstudie	24
Anhang C	– Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs	9
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien ..	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Interaktionsdesign	21
Abbildung 2: Strategiedesign	22
Abbildung 3: Anreicherungsdesign.....	23
Abbildung 4: Konkordanzstudie	24

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

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

Rezidivrisiko nach der Primäroperation

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

Es gibt hierfür 3 Risikogruppen: Bei Patientinnen mit operiertem Brustkrebs kann das Rezidivrisiko niedrig, intermediär oder hoch sein [2]. 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]:

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

Patientinnen mit bis zu 3 Lymphknotenmetastasen haben ein intermediäres Rezidivrisiko, wenn der Tumor hormonsensitiv (Östrogen- und / oder Progesteronrezeptoren sind vorhanden) und HER2/neu-negativ ist (keine Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2 vorhanden) [2].

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

Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation

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

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

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

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

Die Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung

Um die oben beschriebene Situation der unklaren Therapieempfehlung für die Gruppe von Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko zu verbessern, wurden

mehrere molekularbiologische Marker identifiziert und dahin gehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Markern noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [8]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen, die einen bestimmten Marker exprimieren, haben zum Beispiel einen Nutzen von einer bestimmten Therapie, während Patientinnen, die diesen Marker nicht exprimieren, keinen Nutzen von der Therapie haben [9].

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

Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom

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

Bei der IHC handelt es sich um eine Methode zur Lokalisation von Proteinen in Gewebeschnitten [10]. Hierzu werden Antikörper eingesetzt, die eine Affinität zu einer spezifischen Eigenschaft des zu detektierenden Proteins haben. Sind die eingesetzten Antikörper an einen Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt, kann das entsprechende Protein über diesen Weg sichtbar gemacht und nachgewiesen werden. Die IHC kann zur Identifikation und Klassifizierung von Tumorzellen, die bestimmte Proteine exprimieren, eingesetzt werden.

Der ELISA beruht auf dem Prinzip einer antikörpergekoppelten enzymatischen Farbreaktion. Hierbei macht man sich ebenfalls die Eigenschaft spezifischer Antikörper zunutze, sich an eine nachzuweisende Struktur zu binden, wobei der Antikörper zuvor mit einem Enzym markiert wird. Der Nachweis erfolgt darüber, dass das Enzym eine chemische Reaktion katalysiert, bei der durch ein Substrat eine bestimmte Farbe entsteht. Mithilfe des ELISA werden unter anderem Proteine nachgewiesen, die in Zusammenhang mit einer Metastasierungsfähigkeit stehen [11,12].

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 [13]. Ist die Sequenz eines zu analysierenden DNA- oder RNA-Fragments komplementär zu der Sequenz einer Probe, so kann eine Hybridisierung zwischen beiden stattfinden, die anhand von Markierungen mit (Fluoreszenz-)Farbstoffen nachgewiesen werden kann.

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

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 18.06.2014 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

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

Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenzbiomarker) getroffen werden, wird zudem geprüft, ob sich die Nutzensaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu werden Studien systematisch recherchiert und ausgewertet, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“; vergleiche Abschnitt 4.2).

4.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung

4.1.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko eingeschlossen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfontervention ist eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptorstatus, Ki-67, TNM-Status etc.) enthalten sind. Die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ sollen aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden.

Die Vergleichsintervention kann eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie sein.

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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben

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

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

4.1.4 Studientypen

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

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

Geeignete Studiendesigns werden in Anhang A beschrieben: Grundsätzlich sind Studien denkbar, die einem Interaktionsdesign folgen und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Chemotherapie oder keine – randomisiert werden. Bei jeder teilnehmenden Patientin werden in diesem Design die jeweiligen Biomarker erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker-Ausprägung und Therapieeffekt bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [9,14,15]. Möglich sind auch Studien im Strategiedesign [9,14,15], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also eine oder mehrere biomarkerbasierte Strategien oder eine von Biomarker-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Chemotherapie in der Regel in erster Linie innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [15]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden RCTs mit einer Mindestdauer von einem Jahr.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

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

Einschlusskriterien	
E1a	Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2a	Prüfintervention: biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: jegliche Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitt 4.1.4 und Anhang A)
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [16] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomized controlled trial	

4.2 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage

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

Eine kurze Erläuterung und schematische Darstellung von Konkordanzstudien findet sich in Anhang B. Bei Konkordanzstudien wird der Referenz-Biomarker und gleichzeitig ein oder mehrere Index-Biomarker (für den / die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt) bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend wird die Übereinstimmung (Konkordanz) der Testergebnisse untersucht (siehe auch Abschnitt 4.2.4).

Identifiziert der Index-Biomarker eine Teilpopulation, die hinreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker identifiziert (siehe auch Abschnitt 4.2.4), kann die Nutzaussage bezüglich des Referenz-Biomarkers auf den Index-Biomarker übertragen werden.

4.2.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko eingeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.1.1).

4.2.2 Index-Biomarker

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

4.2.3 Referenz-Biomarker

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

4.2.4 Zielgrößen

Aufgrund der Relevanz der Konsequenzen sowohl für korrekt als auch für falsch diagnostizierte Patientinnen (Möglichkeit der Reduktion des Rezidivrisikos beziehungsweise Ersparnis einer unnötigen Chemotherapie versus Vorenthaltung einer potenziell wirksamen Chemotherapie beziehungsweise Durchführung einer unwirksamen Chemotherapie) sollten sowohl die positive als auch die negative Übereinstimmung überprüft werden. Sowohl eine positive als auch negative Übereinstimmung (Anteil der Index-Test Positiven / Negativen an Referenz-Test Positiven / Negativen) von 90 % ist akzeptabel [18]. Da es sich um eine Schätzung handelt, die mit Unsicherheit behaftet ist, sollte die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die geschätzte positive / negative Übereinstimmung höher als 90 % sein.

Ergänzend kann die zufallskorrigierte Übereinstimmung auch mittels Cohens Kappa beschrieben werden, diese wird jedoch nicht für die Bewertung herangezogen, ob eine Nutzensaussage übertragen werden kann. Die positiven und negativen Übereinstimmungen müssen deshalb aus patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten ableitbar sein.

4.2.5 Studientypen

Querschnittstudien durchgeführt in einer Anwendungssituation, in der der Krankheitsstatus unbekannt ist (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [19]).

4.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Konkordanzstudien müssen bezüglich ihrer Populationen und der eingesetzten Biomarker denjenigen RCTs hinreichend ähnlich sein, in denen der patientenrelevante Nutzen der Referenz-Biomarker gezeigt werden konnte. Die Vergleichbarkeit der Populationen wird

anhand klinischer Prognosefaktoren (Alter, TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus etc.) beurteilt. Die technische Äquivalenz des Referenz-Biomarkers in RCTs und in Konkordanzstudien wird anhand technischer Kriterien der Testdurchführung bewertet (Art der Probengewinnung und -aufbereitung, diagnostisches Verfahren, Auswertungsalgorithmus inklusive Grenzwert(en) etc.). Sind eine hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen und eine technische Äquivalenz der Referenz-Biomarker nicht gegeben, ist die Nutzaussage aus den RCTs nicht auf Index-Biomarker übertragbar.

4.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

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

Einschlusskriterien	
E1b	Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko (siehe auch Abschnitt 4.2.1)
E2b	Index-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
E3b	Referenz-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für die auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen getroffen werden konnten (siehe auch Abschnitt 4.2.3)
E4b	Zielgrößen: Prozentuale Übereinstimmung der Testergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.4)
E5b	Studientyp: Konkordanzstudien (gemäß Phase 3 nach Köbberling et al. [19]; siehe auch Abschnitt 4.2.5)
E6b	Hinreichende Vergleichbarkeit der Population mit der Population des RCT aus E3b hinsichtlich prognostischer Faktoren wie Alter, Rezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu) und TNM-Klassifikation (siehe auch Abschnitt 4.2.6)
E7b	Hinreichende technische Äquivalenz des Testverfahrens in E3b und des Testverfahrens im RCT aus E3b (siehe auch Abschnitt 4.2.6)
E8b	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [20] oder des STROBE-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.</p> <p>ER: Östrogenrezeptor; HER2/neu: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomized controlled trial; TNM: TNM Classification of Malignant Tumours</p>	

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

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

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

4.4 Informationsbeschaffung

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden zunächst RCTs systematisch recherchiert und ausgewertet. Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden (siehe Abschnitt 4.2), werden zudem Konkordanzstudien zu diesem Biomarker systematisch recherchiert und ausgewertet.

Für uPA und PAI-1 findet eine Aktualisierungsrecherche in den unten genannten Suchquellen statt, sofern diese bereits im IQWiG-Bericht D13-02 berücksichtigt wurden.

4.4.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien / Informationen herangezogen werden:

- systematische Übersichten
- öffentlich zugängliche Studienregister

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden
- vom G-BA übermittelte Unterlagen
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- ggf. Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.4.3 Selektion relevanter Studien

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

- bibliografische Literaturrecherche
- öffentlich zugängliche Studienregister
- vom G-BA übermittelte Unterlagen

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

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

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

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

4.5 Informationsbewertung

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

4.5.1 Bewertung von RCTs

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

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

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

4.5.2 Bewertung von Konkordanzstudien

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit von Konkordanzstudien erfolgt in Anlehnung an das QUADAS-2-Instrument [22]. Das Verzerrungspotenzial von Konkordanzstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

4.6 Informationssynthese und -analyse

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

4.6.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt oder einer Zielgröße nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [23].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [24].

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

Das Vorgehen zu Nichtberücksichtigungsanteilen bei Konkordanzstudien erfolgt analog zu RCTs. Da in Konkordanzstudien Referenztest Positive und Negative Patientinnen getrennt voneinander ausgewertet werden, werden die Nichtberücksichtigungsanteile auch innerhalb dieser Gruppen betrachtet.

4.6.2 Meta-Analysen

4.6.2.1 Meta-Analysen für RCTs

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [25]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [26].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.6.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.6.4).

4.6.2.2 Meta-Analysen für Konkordanzstudien

Die Meta-Analysen zu Schätzungen der positiven und negativen Übereinstimmung aus Konkordanzstudien sollen entsprechend dem Vorgehen bei Meta-Analysen von RCTs erstellt werden (siehe auch Abschnitt 4.6.2.1).

4.6.3 Sensitivitätsanalysen

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

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

4.6.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.6.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

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

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

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

5 Literatur

1. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
5. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
6. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
7. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243.
8. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
9. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
10. Arndt T, Rothhämel S. Detektion von mRNA und Protein in situ. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 327-350.
11. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.

12. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). Breast cancer research protocols. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).
13. Kneitz S. Genexpressionsanalyse mit Microarrays. In: Arndt T, Rothhämel S (Ed). Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 531-555.
14. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(4): 364-373.
15. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 4027-4034.
16. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 10.06.2013]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf
17. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
18. 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.
19. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
20. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.
21. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
22. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
23. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

24. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
25. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
26. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
29. Bossuyt PMM, McCaffery K. Additional patient outcomes and pathways in evaluations of testing [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20\(2\).pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20(2).pdf).

Anhang A – Studiendesigns

Im Folgenden werden die Studiendesigns beschrieben, die sich dazu eignen können, den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu evaluieren [9,14,15,28].

Interaktionsdesign (Marker by Treatment Interaction Design)

Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich in seiner klassischen Form um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die Biomarker-Ausprägungen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Marker-Ausprägung und Therapieeffekt herangezogen werden [9,14,15]. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis (siehe Abbildung 1).

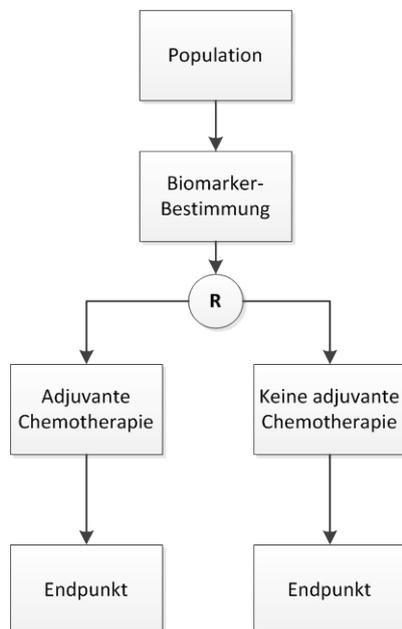


Abbildung 1: Interaktionsdesign

Bei diesem Design kann ein Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und dem Therapieeffekt besteht. In diesem Design können auch mehrere Biomarker verglichen werden.

Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder aber einer auf einem anderen Marker basierenden Therapie oder vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [9,14,15,28].

Über dieses Design kann ein (Zusatz)Nutzen für die Bestimmung der Biomarker abgeleitet werden. Der Vorteil dieses Designs im Vergleich zum Interaktionsdesign ist, dass die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette untersucht werden kann. Außerdem kann in diesem Design untersucht werden, welche weiteren (Neben)Wirkungen, unabhängig von der gewählten Therapie, die Durchführung des Tests auf die Patientinnen hat (zum Beispiel Angst vor einem Rezidiv bei entsprechendem Markerlevel) [29].

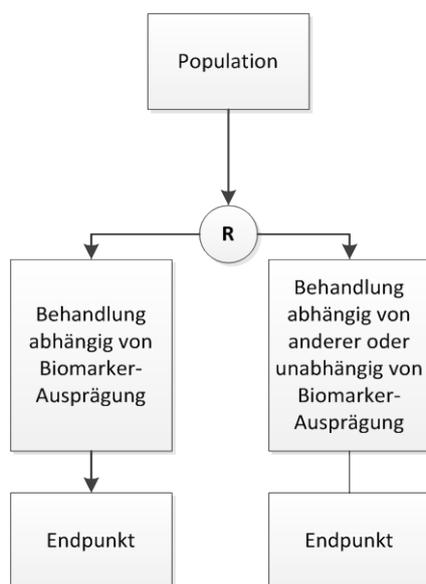


Abbildung 2: Strategiedesign

Anreicherungsdesign

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

Dieses Studiendesign eignet sich in erster Linie dazu, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung zu bestimmen [15], selbst wenn auch für die nicht randomisierte Teilpopulation Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben werden.

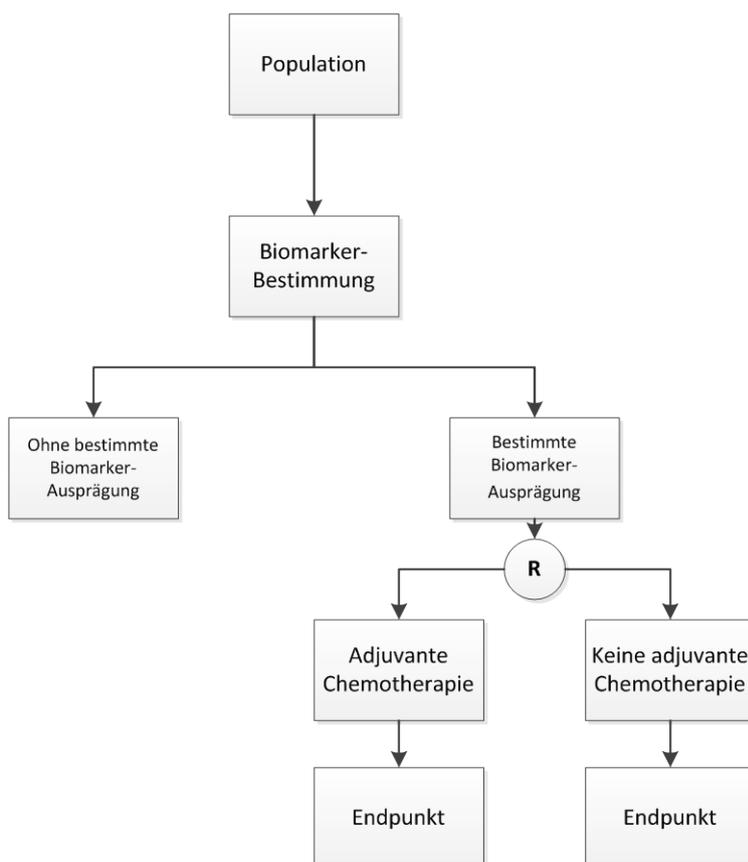


Abbildung 3: Anreicherungsdesign

Anhang B – Konkordanzstudie

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

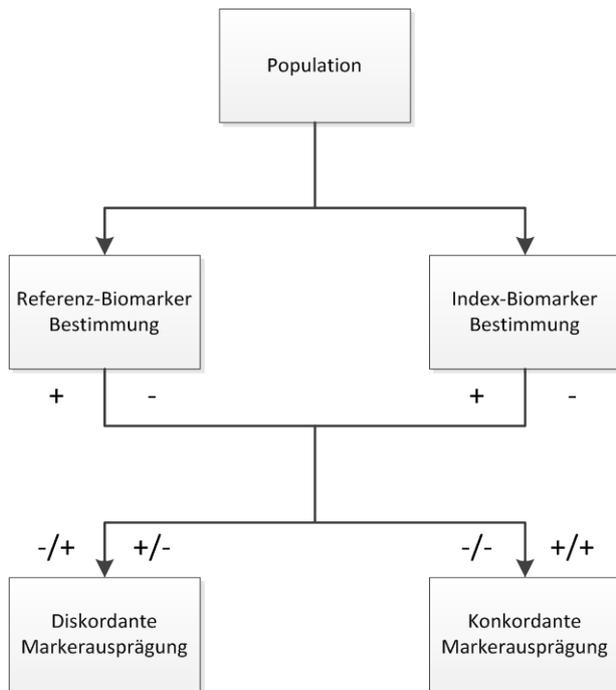


Abbildung 4: Konkordanzstudie

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

Produktname	Breast Cancer Index
Hersteller	bioTheranostics, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT-PCR ▪ Kombination aus dem Theros index (2 Gene) und dem Theros Molecular grade Index (5 Gene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	Negative Lymphknoten, ER-positiv

Produktname	EndoPredict
Hersteller	Sividon Diagnostics GmbH
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR ▪ 12 Gene (8 krankheitsrelevante Gene, 3 RNA-Normalisierungsgene, 1 DNA-Referenz) ▪ „EPclinScore“: etablierte klinische Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus kombiniert mit dem EndoPredict-Score
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Stanzbiopsie oder formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, HER2/neu-negativ, 0-3 positive Lymphknoten, G1-3, T1-3

Produktname	Femtelle
Hersteller	Sekisui Diagnostics
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) Bestimmung der uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) Werte
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ER-positiv, positive oder negative Lymphknoten (1-3), HER2/neu-negativ, T1-T2

Produktname	MammaPrint (zusätzlich BluePrint, TargetPrint möglich)
Hersteller	Agendia, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microarray Genexpressionsanalyse oder RT-qPCR ▪ 70 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches oder formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, positive oder negative Lymphknoten (1-3), T1-T2

Produktname	Mammostrat
Hersteller	Clariant Diagnostic Services, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunhistochemisches Assay ▪ 5 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, positive oder negative Lymphknoten (1-3), T1-T2 (<3 cm), M0

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

Produktname	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature
Hersteller	NanoString Technologies, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT-qPCR ▪ RNA wird in cDNA umgewandelt ▪ 55 Gene (50 krankheitsrelevante Gene, 5 Normalisierungsgene) ▪ Bestimmung von Basal-Typ, Luminal-Typ, ErbB2 Typ
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalin-fixiertes und paraffin-eingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER- und / oder PR-positiv, positive oder negative Lymphknoten (1-3), T1-T2

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

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