

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

## **Berichtsplan**

Auftrag: D13-02  
Version: 1.0  
Stand: 19.12.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

03.01.2013

**Interne Auftragsnummer:**

D13-02

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziel der Untersuchung .....</b>	<b>4</b>
<b>3 Projektbearbeitung .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>7</b>
4.1.1 Population .....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	7
4.1.4 Studientypen .....	7
4.1.5 Studiendauer .....	8
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss .....	8
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	9
<b>4.2 Informationsbeschaffung .....</b>	<b>10</b>
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	10
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien .....	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien .....	10
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>12</b>
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	12
4.4.2 Meta-Analysen .....	12
4.4.3 Sensitivitätsanalyse .....	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	13
<b>5 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang A – Studiendesigns .....</b>	<b>18</b>
<b>Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern .....</b>	<b>21</b>

**Tabellenverzeichnis****Seite**

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
--	---

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Strategiedesign .....	18
Abbildung 2: Interaktionsdesign .....	19
Abbildung 3: Anreicherungsdesign.....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
R0-Resektion	Resektion eines Tumors im Gesunden

## 1 Hintergrund

### Definition des Krankheitsbildes

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, eventuell mit einer Ausdehnung auf wenige 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 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 invasivem Brustkrebs kann das Rezidivrisiko niedrig, intermediär oder hoch sein [2]. Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit einem intermediären Rezidivrisiko nach einer Primäroperation, bei der der Tumor „im Gesunden“, also mit tumorfreien Schnitträndern (R0-Resektion), entfernt wurde.

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

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

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



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: Mittlerweile werden hierzu auch molekularbiologische Faktoren (Gensignaturen bzw. -profile) untersucht [3]. Dem Berichtsplan liegt die Kategorie des intermediären Rezidivrisikos aus dem St. Gallen-Konsensus 2007 [2] als übergeordnete Kategorie für die Therapiesteuerung zugrunde. Die berichtsrelevante Gruppe der Patientinnen, für die nach der derzeit aktuellen Kategorisierung des Rezidivrisikos keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann, ist eine Teilpopulation dieser Gruppe und findet auf diese Weise Berücksichtigung.

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

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

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

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

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

### **uPA und PAI-1 als prädiktive Marker**

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

mehrere unterschiedliche molekularbiologische Faktoren identifiziert und dahingehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Faktoren noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen und somit als Biomarker dienen können. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [8]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen, 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.

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

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

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

## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

jeweils bei Mammakarzinompatientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Im Kontext dieser Untersuchung gehen wir davon aus, dass es sich bei der adjuvanten Systemtherapie primär um Chemotherapie handeln wird.

### **3 Projektbearbeitung**

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

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

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 21.03.2013 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert. Die Selbstangaben der Patientenvertreterinnen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang B dargestellt.

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

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

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

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

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

In den Hintergrund wurden Definitionen für prognostische und prädiktive Faktoren aufgenommen; außerdem erfolgte dort eine Überarbeitung der Beschreibung der Rolle prognostischer und prädiktiver Faktoren (Kapitel 1).

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

Weiterhin wurde im Hintergrund ein Satz dazu eingefügt, dass die Methoden der Kategorisierung des Rezidivrisikos einer steten Weiterentwicklung unterworfen sind. Die Kategorie des intermediären Rezidivrisikos enthält jedoch – ungeachtet der aktuellen

Weiterentwicklungen – in jedem Fall die Patientinnengruppe, für die keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann und ist deshalb die Grundlage für die Beantwortung der Fragestellung (Kapitel 1).

Die Prüfintervention wurde dahin gehend spezifiziert, dass die uPA- und PAI-1-Bestimmung über einen ELISA erfolgen muss (Abschnitte 4.1.2 und 4.1.6).

Außerdem wurde die Studienpopulation dahingehend spezifiziert, dass es sich hierbei um Patientinnen mit *invasivem* Mammakarzinom handelt. Diese Spezifizierung findet sich im Hintergrund (Kapitel 1) sowie in den Abschnitten 4.1.2 und 4.1.6.

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

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

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

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

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

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

Die beiden Entscheidungsstrategien können nur dann verglichen werden, wenn in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare systemische Therapieregimes eingesetzt werden – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis von uPA und PAI-1 getroffen wurde. Nur so ist gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf das Therapieregime) zurückgeführt werden kann.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet.

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse sowohl in Folge des diagnostischen Tests als auch in Folge 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**

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

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

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 Systemtherapie oder keine – randomisiert werden. Bei jeder teilnehmenden Patientin werden in diesem Design die Biomarker uPA und PAI-1 erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker und Endpunkt bestimmen zu können [9,18,19]. Möglich sind auch Studien im Strategiedesign [9,18,19], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also die uPA- und PAI-1-basierte Strategie oder eine von den uPA- und PAI-1-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Systemtherapie in der Regel in erster Linie innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [19]. 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 Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr.

#### **4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss**

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

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

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

Für das Einschlusskriterium E1 (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 E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

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



## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien 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)

### **4.2.2 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
- vom G-BA übermittelte Unterlagen
- 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

### **4.2.3 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:

- 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.

### **4.3 Informationsbewertung**

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

#### **Datenextraktion**

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

#### **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.

#### **4.4 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.

##### **4.4.1 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 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 [22].

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 [23].

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

##### **4.4.2 Meta-Analysen**

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 [24]. 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 [25].

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 [26]. 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 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalyse**

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 Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte 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 eingestufte Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

#### **4.4.4 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 4.4.3 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.

- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (zum Beispiel Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Grading, HER2/neu-Status, Hormonsensitivität, Alter)
- 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf).
2. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
5. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
6. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
7. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006243.
8. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
9. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
10. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.
11. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). *Breast cancer research protocols*. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).

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

26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
27. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
28. 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 Systemtherapie zu evaluieren [9,18,19,27].

### Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder aber einer vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [9,18,19,27]. Das Design zeichnet sich im Berichtskontext also dadurch aus, dass in nur einem Arm die Zuteilung zur Therapie anhand der Marker uPA und PAI-1 vorgenommen wird. Im zweiten (oder in weiteren) Arm(en) wird die Zuteilung zur Therapie zufällig oder auf der Basis anderer Faktoren – unabhängig von den Markern uPA und PAI-1 – vorgenommen [9].

Patientinnen in der Gruppe der markerbasierten Therapie erhalten bei hohem uPA- und / oder PAI-1-Level eine adjuvante Systemtherapie, diejenigen mit niedrigem uPA- und PAI-1-Level nicht. Bei Patientinnen der anderen Gruppe erfolgt die Behandlung unabhängig vom uPA- und PAI-1-Level (siehe Abbildung 1).

Über dieses Design kann ein möglicher Zusatznutzen für die Bestimmung der Expressionslevel von uPA und PAI-1 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 Auswirkungen, unabhängig von der gewählten Therapie, die Durchführung des Tests auf die Patientinnen hat (zum Beispiel Angst vor einem Rezidiv bei hohem Markerlevel) [vgl. 28].

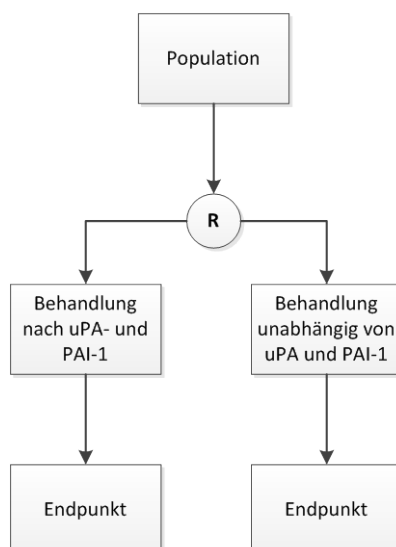


Abbildung 1: Strategiedesign

### 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 uPA- und PAI-1-Level bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Markerlevel und Therapie herangezogen werden [9,18,19]. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis (siehe Abbildung 2).

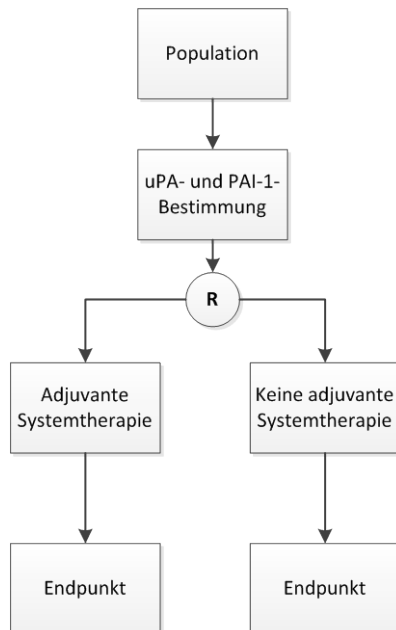


Abbildung 2: Interaktionsdesign

Bei diesem Design kann ein Nutzen der uPA- und PAI-1-basierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und dem Behandlungseffekt besteht. Wenn zum Beispiel bei Patientinnen mit einem hohen uPA- und PAI-1-Level ein Behandlungseffekt für die adjuvante Systemtherapie festgestellt wird, nicht jedoch bei denen mit einem niedrigen uPA- und PAI-1-Level, dann bedeutet das, dass ein hoher Markerlevel Patientinnen identifiziert, die von einer adjuvanten Systemtherapie profitieren. Die Marker uPA und PAI-1 können in diesem Design auch mit weiteren zur Baseline durchgeführten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie verglichen werden.

### Anreicherungsdesign

Anreicherungsdesigns (Targeted oder Enrichment Designs) im Kontext dieser Untersuchung basieren auf der Annahme, dass eine Teilpopulation der Patientinnen die adjuvante Systemtherapie nicht benötigt, also nicht von ihr profitiert. Bei diesem Design werden die Expressionslevel der Marker uPA- und PAI-1 bei allen Patientinnen bestimmt und nur eine Teilpopulation der Patientinnen – unter der getroffenen Annahme diejenigen mit hohem uPA- und PAI-1-Level – 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 spezifischen Markerausprägung zu bestimmen [19], selbst wenn auch für die nicht randomisierte Teilpopulation Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben werden.

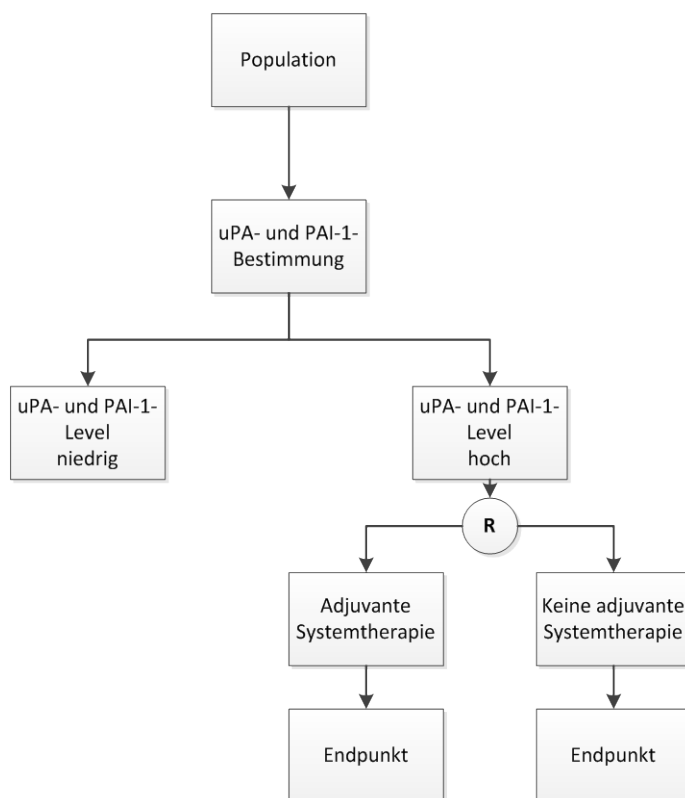


Abbildung 3: Anreicherungsdesign

## Anhang B – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

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

### Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreterinnen

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.	Lakemann, Heide	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.	Range, Margitta	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

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

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

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

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

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

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

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

---

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