

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

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum 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

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Rolle prognostischer und prädiktiver Faktoren	2
2.1.1 Definitionen und Verwendung der Begriffe.....	2
2.1.2 Bedeutung prognostischer Faktoren für die Therapiesteuerung.....	2
2.1.3 Ziel der Untersuchung	3
2.1.4 Weitere Informationen zu prognostischen Faktoren	3
2.2 Studienpopulation	3
2.2.1 Vorschläge zur Terminologie	3
2.2.2 Methode der Kategorisierung des Rezidivrisikos.....	3
2.2.3 Umgang mit der Koexistenz unterschiedlicher Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie	4
2.3 Intervention	5
2.3.1 Benennung der adjuvanten Systemtherapie	5
2.3.2 Markerbestimmung über ELISA	5
2.3.3 Mindestkriterien für diagnostische Marker	5
2.4 Vergleichsintervention	6
2.5 Stellenwert verschiedener Studiendesigns für eine Nutzenbewertung	6
2.5.1 Evidenzgrad.....	6
2.5.2 Anreicherungs- bzw. Hybriddesign.....	7
2.5.3 Interaktionsdesign	8
2.5.4 Strategiedesign	9
2.6 Literatur	9
2.6.1 Literatur mit „Einschlussforderung“	9
2.6.2 Literatur ohne „Einschlussforderung“	10
2.7 Literaturverzeichnis	11
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	12
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	12
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MeSH	Medical Subject Headings
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 Dokumentation der Anhörung

Am 19.07.2013 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 11.07.2013 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 16.08.2013 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

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

2 Würdigung der Anhörung

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

2.1 Rolle prognostischer und prädiktiver Faktoren

In mehreren Stellungnahmen fanden sich Kommentare zur Rolle prognostischer und prädiktiver Faktoren in der Therapie des Mammakarzinoms. Die vorgebrachten Aspekte werden in den nachfolgenden Abschnitten dargestellt.

2.1.1 Definitionen und Verwendung der Begriffe

In mehreren Stellungnahmen wurde angeregt, prognostische und prädiktive Faktoren im Hintergrund des Berichtsplans zu definieren. Dieser Anregung wurde zur Klarstellung der Verwendung der Begriffe gefolgt.

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass die Begriffe „prognostische Faktoren“ und „prädiktive Faktoren“ missverständlich bzw. falsch verwendet worden seien. Dieser Hinweis wurde im Hintergrund im Abschnitt zur Einführung der beiden tumorassoziierten Biomarker Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) aufgegriffen, indem die Darstellungen dort auf der Basis der zugrunde gelegten Definitionen konkretisiert wurden. Im Abschnitt zur Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen nach Primäroperation erfolgte eine Überarbeitung des Texts, bei der nicht mehr zwischen prognostischen und prädiktiven Markern differenziert wurde. Da es in diesem Abschnitt lediglich um die Darstellung verschiedener Therapieoptionen geht bzw. darum zu zeigen, in welcher Situation keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann, ist an dieser Stelle eine Differenzierung zwischen prognostischen und prädiktiven Markern nicht erforderlich.

2.1.2 Bedeutung prognostischer Faktoren für die Therapiesteuerung

In mehreren Stellungnahmen wurde herausgestellt, dass auch prognostische Faktoren für die Therapiesteuerung (und damit für die Beantwortung der Fragestellung) relevant sein könnten, weil der absolute Nutzen einer Chemotherapie vom Rückfallrisiko abhängt. Es wurde in diesen Stellungnahmen deshalb gefordert, dass uPA und PAI-1 auch als Prognosefaktoren im Bericht bewertet werden. Dieser Forderung wurde aus folgendem Grund nicht gefolgt: 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, zum Beispiel Oncotype oder MammaPrint, die aktuell mit vergleichbarer Fragestellung in großen randomisierten Studien untersucht werden [1-3].

Angesichts der zu erwartenden Erkenntnisse für andere Biomarker ist es nicht zielführend, für die Biomarker uPA und PAI-1 die prognostische Güte zu bestimmen, da letztlich ihre prädiktive Aussagekraft über ihren Stellenwert in der Versorgungssituation entscheiden wird. Da mit Abschluss der laufenden Studien für die anderen Biomarker in naher Zukunft bereits Aussagen über den Nutzen verschiedener Strategien zur Entscheidung für oder gegen Chemotherapie in der Zielgruppe getroffen werden können, müsste für die Biomarker uPA und PAI-1 ein Informationsgewinn über ein gleichwertiges Studiendesign sichtbar gemacht werden. Deshalb erfolgte keine Änderung im Berichtsplan.

2.1.3 Ziel der Untersuchung

In einer Stellungnahme wurde gefordert, die Zielformulierung dahin gehend zu erweitern, dass in der Untersuchung neben dem prädiktiven Wert der beiden Biomarker auch der prognostische Wert bearbeitet wird. Dieser Forderung wurde nicht gefolgt: Im Projekt wird nur die prädiktive Güte der beiden Faktoren untersucht (siehe Abschnitt 2.1.2). Deshalb erfolgte keine Änderung im Berichtsplan.

2.1.4 Weitere Informationen zu prognostischen Faktoren

In mehreren Stellungnahmen wurden Aussagen zum uPA und PAI-1 als prognostische Faktoren gemacht, die über das Thema der Untersuchung hinausgehen: So wurde zum Beispiel angemerkt, dass der uPA und PAI-1 für die Prognoseeinschätzung bei nodal-negativen Mammakarzinom-Patientinnen von deutschen und US-amerikanischen Leitlinien auf höchstem Evidenzniveau empfohlen würden. In einer anderen Stellungnahme wurden methodische Probleme in der Forschung zu Prognosefaktoren beschrieben. Da im Bericht nur der prädiktive Wert des uPA und PAI-1 bewertet werden wird, wurden die Aussagen zum Forschungsstand bei Prognosemarkern nicht im Detail gewürdigt. Aus diesen Anmerkungen ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

2.2 Studienpopulation

2.2.1 Vorschläge zur Terminologie

In einer Stellungnahme wurde eine ausdrückliche Spezifizierung der Studienpopulation als Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom vorgeschlagen. Diesem Vorschlag wurde gefolgt.

2.2.2 Methode der Kategorisierung des Rezidivrisikos

In 3 Stellungnahmen erfolgte eine kritische Auseinandersetzung damit, das Rezidivrisiko auf Basis des Expertenkonsenses von St. Gallen 2007 [4] zu kategorisieren. In diesen Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass „neuere Grundlagen und Bewertungen bezüglich der Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie“ bzw. „aktuellere Leitlinienempfehlungen zur Prognoseabschätzung“ vorlägen [5-8]. Dem Institut ist bewusst, dass die Kategorisierung des Rezidivrisikos für Mammakarzinom-Patientinnen einer stetigen Weiterentwicklung unterliegt. Es wurde für den Berichtsplan jedoch als nicht erforderlich (und für den möglichen

Studieneinschluss als eher kontraproduktiv) betrachtet, für den Studieneinschluss eine Studienpopulation nach der aktuellsten Kategorisierung zur Beschreibung des Rezidivrisikos zu fordern. Deshalb erfolgte keine Änderung der gewählten Studienpopulation.

Der Grund hierfür ist, dass bei Nutzenbewertungen wie dem vorliegenden Projekt abgeschlossene (und laufende) Studien zum Thema identifiziert und ausgewertet werden. Studien, die in der Vergangenheit geplant und mit einer entsprechenden Nachbeobachtungszeit durchgeführt wurden, können die derzeit aktuelle Kategorisierung des Rezidivrisikos ihrem Patientinneneinschluss nicht zugrunde gelegt haben. Patientinnen, für die keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann, sind eine Teilpopulation der Gruppe mit intermediärem Rezidivrisiko nach St. Gallen 2007 [4]; diese berichtsrelevante Patientinnengruppe wird deshalb über die Anwendung des intermediären Rezidivrisikos in jedem Fall erfasst und berücksichtigt werden. Es ist geplant, im Bericht darzustellen, inwieweit die Studienpopulation in eingeschlossenen Studien diejenige Patientinnengruppe widerspiegelt, für die keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann – aktuell also für Patientinnen mit einem hormonsensitiven, HER2-negativen Tumor (ohne Rezeptoren für den humanen epidermalen Wachstumsfaktor 2) und hoher Proliferationsrate [8]. Nicht zuletzt bezieht sich der Auftrag, den das IQWiG erhalten hat, auf die Patientinnengruppe mit intermediärem Risiko. Eine Änderung der Kriterien für die Studienpopulation in einzuschließenden Studien war nicht erforderlich. Zur fachlichen Ergänzung wurde in den Hintergrund des Berichtsplans neu aufgenommen, dass sich die Methoden, über die das Rezidivrisiko kategorisiert wird, im Laufe der Zeit ändern (und seit 2007 auch schon geändert haben).

In 2 Stellungnahmen erfolgte eine Eingrenzung der Patientinnengruppe, für die Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie bestehen, auf die Gruppe mit hormonrezeptorpositivem und HER2-negativem Karzinom mit Grading 2 ohne Nodalbefall bzw. auf „Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren mit unklarem Risikoprofil (in der Regel intermediäres Risiko)“. Diese Gruppen sind auch dem intermediären Risiko entsprechend der Definition nach St. Gallen 2007 [4] zuzuordnen. Hieraus ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

In 2 Stellungnahmen wurde kritisch angemerkt, dass die S3-Leitlinie auch Handlungsempfehlungen gebe, die nicht ausschließlich auf der Risikokategorisierung aus dem Expertenkonsens von St. Gallen 2007 beruhten. Hieraus ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan, da es in diesem Bericht um die Bewertung des Nutzens des uPA und PAI-1 auf der Basis von eingeschlossenen Studien geht und keine Handlungsempfehlungen im Sinne einer klinischen Leitlinie gegeben werden.

2.2.3 Umgang mit der Koexistenz unterschiedlicher Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass unterschiedliche Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Einsatz seien und dass damit verbundene

Fragen nicht adressiert würden. Diese Anmerkung wurde berücksichtigt, indem im Berichtsplan jetzt adressiert wird, dass aktuell auch weitere Biomarker mit dem Ziel einer Verbesserung der Entscheidungsfindung untersucht werden – und zwar in großen randomisierten Studien (zum Beispiel Oncotype oder MammaPrint). Dass neben dem uPA und PAI-1 auch andere Biomarker gegenwärtig in Studien geprüft werden, ist eine wichtige Grundlage für die Entscheidung, entsprechend hohe Evidenzanforderungen auch an den uPA und PAI-1 zu stellen.

Es ist geplant, im Rahmen der Berichterstellung mögliche weitere in den eingeschlossenen Studien eingesetzte Entscheidungsstrategien (zum Beispiel verschiedene Genexpressionsprofile) als Vergleichsintervention zur uPA- und PAI-1-basierten Entscheidungsstrategie zu betrachten, sofern es das Studiendesign erlaubt.

2.3 Intervention

2.3.1 Benennung der adjuvanten Systemtherapie

In einer Stellungnahme wurde angeregt, die Art der adjuvanten Systemtherapie klar zu benennen. Dieser Anregung wurde nicht gefolgt, da im Abschnitt über die Ziele der Untersuchung bereits formuliert war, dass es sich bei der adjuvanten Therapie im Berichtskontext voraussichtlich primär um die Chemotherapie handeln werde. Die Chemotherapie als adjuvante Therapie war auch in den Passagen genannt, in denen es um die Darstellung der unklaren Therapieempfehlung und die mögliche Rolle des uPA und PAI-1 geht. In den übrigen Passagen wird die übergeordnete Formulierung in Anlehnung an den Auftrag ohne Einschränkung auf vorab definierte Arten der adjuvanten Systemtherapie verwendet. Es ergab sich aus dieser Anregung keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

2.3.2 Markerbestimmung über ELISA

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die uPA- und PAI-1-Bestimmung über einen ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren, durchgeführt werden müsse. Da sich der Auftrag an das Institut ausdrücklich auf die Bewertung der uPA- und PAI-1-ELISA-Tests bezieht, wurde diesem Hinweis gefolgt, indem diese Differenzierung in Abschnitt 4.1.2 des Berichtsplans zur Prüf- und Vergleichsintervention eingefügt wurde.

2.3.3 Mindestkriterien für diagnostische Marker

In einer Stellungnahme wurde angefragt, welche Mindestkriterien für diagnostische Marker gefordert würden, um Gegenstand einer vergleichenden Nutzenbewertung sein zu können. Das Institut weist darauf hin, dass diese Entscheidung über die Beauftragung des Instituts bereits an anderer Stelle getroffen wurde: Ob sich eine Methode bzw. ein Marker für eine Nutzenbewertung eignet, wird nicht im Rahmen eines Berichts entschieden. Bei dem Marker, der Gegenstand dieses Berichts ist, wird als Kriterium gefordert, dass seine Bestimmung über

einen ELISA erfolgte. Aus dieser Anfrage ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

2.4 Vergleichsintervention

In 2 Stellungnahmen wurde gefordert, die Vergleichsintervention müsse einem (in Leitlinien formulierten) medizinischen Standard der derzeitigen Versorgung folgen. Dieser Forderung wurde aus den folgenden Gründen nicht gefolgt: In der Gruppe der Patientinnen mit intermediärem Rezidivrisiko ist der Nutzen einer Chemotherapie unklar. Auf der Basis der etablierten Kriterien können also keine Therapieempfehlungen gemacht werden und deshalb werden auch keine Anforderungen an die Vergleichsintervention (die Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie) gestellt: Hier können computer- oder internetbasierte Entscheidungshilfen ebenso eine Rolle spielen wie Präferenzen des Arztes oder der Patientin. In der Versorgung gibt es für diese Zielpopulation mit intermediärem Rückfallrisiko also keinen etablierten Standard für eine Therapieentscheidung – sondern Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung. Aus dieser Forderung ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

2.5 Stellenwert verschiedener Studiendesigns für eine Nutzenbewertung

In den Stellungnahmen fand eine breite Diskussion dazu statt, über welchen Evidenzgrad und welches Studiendesign die Fragestellung der Untersuchung beantwortet werden kann. Die Argumente werden im Folgenden nach dem Evidenzgrad bzw. einzelnen Studiendesigns dargestellt und kommentiert.

2.5.1 Evidenzgrad

In einer Stellungnahme wurde hinterfragt, warum in diesem Projekt – im Unterschied zu Projekt D13-01 – nur RCTs und nicht auch Studien mit niedrigerem Evidenzgrad einbezogen werden sollen. Die Begründung für dieses Vorgehen ist wie folgt: 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, zum Beispiel Oncotype oder MammaPrint, die aktuell mit vergleichbarer Fragestellung in großen randomisierten Studien untersucht werden [1-3]. Angesichts der zu erwartenden Erkenntnisse für andere Biomarker, die ebenfalls die Verbesserung der Entscheidungsfindung zum Ziel haben, ist es nicht zielführend, für die Biomarker uPA und PAI-1 eine Nutzenbewertung auf der Basis von Studien mit niedrigerem Evidenzgrad vorzunehmen. Hieraus ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

In mehreren Stellungnahmen wurde gefordert, auch andere Studien als RCTs in die Untersuchung einzuschließen. Verschiedene Gründe werden in den Stellungnahmen hierfür angeführt: In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass durch die Beschränkung auf RCTs eine Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes nicht erfolgen könne. In einer anderen Stellungnahme wurde geltend gemacht, dass für die Be-

schreibung der Validität eines Prognosefaktors prospektive Kohortenstudien als ausreichend angesehen würden. Weiterhin wurde vorgetragen, dass sowohl eine Randomisierung der Risikoabschätzung als auch eine Randomisierung der Therapie Patientinnen und Ärzten nur schwer zu vermitteln sei.

Keines der vorgebrachten Argumente lässt jedoch aus Sicht des Instituts die Einbeziehung nicht randomisierter Studien als erforderlich erscheinen, sodass sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan ergab. Zur Erläuterung: Für die Bewertung der Marker uPA und PAI-1 als prädiktive Marker (nicht als prognostische Marker) können auf der Basis von Kohortenstudien keine Aussagen für die Fragestellung abgeleitet werden. Eine Randomisierung ist möglich und angemessen, da es sich hier um Patientinnen mit unklarem, intermediärem Risiko handelt.

2.5.2 Anreicherungs- bzw. Hybriddesign

Eine Stellungnahme setzte sich damit auseinander, ob die Randomisierung in die Gruppe mit oder ohne adjuvante Systemtherapie bei den Patientinnen mit hohem uPA- und / oder PAI-1-Level oder denen mit niedrigem uPA- und PAI-1-Level erfolgen sollte. Es ist geplant, Studien im Anreicherungsdesign einzuschließen – unabhängig davon, in welcher Gruppe die Randomisierung erfolgte. Im Rahmen der Berichterstellung wird dann beschrieben werden, welche Aussagen auf der Basis des jeweils gewählten Designs getroffen werden können und welche Fragen offenbleiben, insbesondere vor dem Hintergrund heutiger Chemotherapiestandards. Hieraus ergab sich also keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

In einer Stellungnahme wurde gefordert, die NNBC3-Studie [9] in die Untersuchung einzuschließen. Die Relevanz der NNBC3-Studie wird im Rahmen der Berichterstellung geprüft werden. Aus dieser Forderung ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

In einer Stellungnahme wurde Abbildung 3 im Anhang des vorläufigen Berichtsplans kritisiert, bei der die Patientinnen mit niedrigem uPA- und PAI-1-Level in die Gruppe mit oder ohne adjuvante Systemtherapie randomisiert werden. Diese Kritik wurde berücksichtigt, indem Abbildung 3 mit dem dazugehörigen Text so modifiziert wurde, dass in der aktuellen Version die Patientinnen mit hohem uPA- und / oder PAI-1-Level randomisiert werden.

In einer Stellungnahme wurde hinterfragt, welche Anforderungen an die Ermittlung geeigneter Teilpopulationen für die Anwendung eines Anreicherungsdesigns gestellt würden. Es ist geplant, im Rahmen der Berichterstellung für eingeschlossene Studien zu berichten, welche Aussagen auf der Basis der jeweils eingeschlossenen Patientinnen getroffen werden können und welche Fragen offenbleiben. Aus Sicht des Instituts ist es nicht erforderlich, auf der Ebene des Studieneinschlusses Anforderungen an die Ermittlung geeigneter Teilpopulationen zu stellen. Hieraus ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung im Berichtsplan.

2.5.3 Interaktionsdesign

In einer Stellungnahme wurde eingewandt, dass das Interaktionsdesign mit einer Übertherapie von Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko (nach uPA und PAI-1) einhergehe und deshalb ethisch nicht vertretbar sei. Dieser Einwand blieb ohne Konsequenzen für den Berichtsplan: Es ist geplant, Studien im Interaktionsdesign in den Bericht einzuschließen, auch wenn es angesichts der aktuellen Chemotherapiestandards heute möglicherweise nicht mehr angemessen wäre, sie in dieser Form durchzuführen. Es geht hier nicht um eine Studienplanung vor dem Hintergrund des aktuellen Versorgungskontextes, sondern um die Identifizierung und Bewertung abgeschlossener (und laufender) Studien zum Thema.

In einer Stellungnahme wurde die Frage gestellt, warum kein Vergleich mit einer anderen Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie gefordert werde. Aus Sicht des Instituts ist im Interaktionsdesign eine Vergleichsintervention nicht erforderlich, auch wenn grundsätzlich ein Vergleich mit einer anderen Entscheidungsstrategie oder mit der aktuellen (uneinheitlichen) Versorgung für die Nutzenbewertung ideal ist: Eine Studie im Interaktionsdesign kann sich auch ohne Vergleichsstrategie dazu eignen, die prädiktive Güte des Markers zu bewerten. Es ist geplant, im Rahmen der Berichterstellung alle Daten zu weiteren untersuchten, potenziell prädiktiven Markern aus den Studienpublikationen zu berücksichtigen. Nach Überzeugung des Instituts beantwortet jedoch auch eine Aussage dazu, ob Patientinnen durch den uPA und PAI-1 überhaupt in abzugrenzende Risikogruppen für eine differenzielle Wirkung der Chemotherapie (innerhalb der Gruppe mit intermediärem Risiko) eingeteilt werden können, einen Teilaspekt der Fragestellung. Dies wäre dann der Fall, wenn zwischen dem Behandlungseffekt und der Zugehörigkeit zu einer der beiden uPA- und PAI-1 definierten Risikogruppen eine qualitative Interaktion bestünde, sodass dieser Unterschied die Basis für eine Therapiesteuerung werden kann. Grundsätzlich wird jegliche Einschränkung der Aussagekraft der Daten aus eingeschlossenen Studien im Bericht diskutiert werden. Zusammengefasst ergab die Frage nach einer Vergleichsstrategie keine Notwendigkeit zu einer Änderung im Berichtsplan. Allerdings gab es eine Änderung der Darstellung im Anhang: Die „Standarddiagnostik“ als möglicher Vergleich zum Biomarker wurde durch die allgemeinere Formulierung „Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie“ ersetzt, da die aktuelle uneinheitliche Versorgung in dieser Situation zwar den aktuellen medizinischen Standard darstellt, aber eben nicht eine einheitliche Standarddiagnostik bedeutet.

In einer Stellungnahme wurde die Frage gestellt, wie ein Vergleich zwischen 2 Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie erfolgen solle bzw. wie ein möglicher Zusatznutzen bestimmt werden könne. Nach Auffassung des Instituts eignen sich Studien mit Interaktionsdesign grundsätzlich auch dazu, einen Zusatznutzen der uPA- und PAI-1-basierten Strategie im Vergleich zu einer weiteren Entscheidungsstrategie zu bewerten. Verschiedene Methoden zum Vergleich von 2 Markern sind denkbar: Stehen beispielsweise innerhalb einer Studie für jede Patientin die Ergebnisse beider Marker zusätzlich zu den Informationen zum Ansprechen auf die Therapie zur Verfügung, macht dies einen direkten

Vergleich möglich. Welche Methode für die jeweilige Situation adäquat ist, wird im Rahmen der Berichterstellung geprüft. Aus dieser Frage ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichtsplans.

In einer Stellungnahme wurde die Frage gestellt, wie mit diskordanten Ergebnissen umgegangen werde. Mehrere Situationen sind denkbar, in denen diskordante Ergebnisse eine Rolle spielen können: Eine Studie, die 2 potenziell prädiktive Marker untersucht und in der nur Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen für beide Marker randomisiert werden (weil hier das Rezidivrisiko unklar bleibt) würde in die Untersuchung eingeschlossen werden. Liegen Auswertungen zu diskordanten Ergebnissen aus einer vergleichenden Studie mit Interaktionsdesign vor, werden diese im Rahmen der Berichterstellung berücksichtigt.

Aus dieser Frage ergab sich also keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichtsplans.

2.5.4 Strategiedesign

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass die Anforderungen an die Diagnostik, Therapie und Therapieentscheidung im Vergleichsarm ohne markerbasierte Entscheidung nicht näher ausgeführt würden. Die Begründung hierfür ist wie folgt: Da es für diese Zielpopulation aktuell keinen einheitlichen Versorgungsstandard für die Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie gibt, werden hierfür keine Anforderungen formuliert. Allerdings ist hier Voraussetzung, dass in beiden Studienarmen dasselbe Therapieregime Anwendung findet. Aus dieser Kritik ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichtsplans.

In einer Stellungnahme wurde der Vorschlag gemacht, das Strategiedesign so abzuändern, dass die an der Studie teilnehmenden Zentren selbst entscheiden können, welche Entscheidungsstrategie sie durchführen (konsistent über den Zeitraum der Studie). Das Institut ist der Ansicht, dass für die vorliegende Fragestellung eine Randomisierung möglich und praktisch durchführbar ist. Die Randomisierung kann auf der Ebene einzelner Patientinnen oder als Cluster-Randomisierung auf der Ebene von Labors oder Brustzentren durchgeführt werden. Aus diesem Vorschlag ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichtsplans.

2.6 Literatur

2.6.1 Literatur mit „Einschlussforderung“

In verschiedenen Stellungnahmen wurden bereits veröffentlichte Studien mit dem Hinweis auf ihre mögliche Relevanz für die Nutzenbewertung angegeben. Die angegebene Literatur wird im Rahmen der Berichterstellung, sofern sie nicht bereits über die bibliografische Literaturrecherche aufgefunden und eingeschlossen wurde, anhand der Ein- / Ausschlusskriterien des Berichtsplans auf ihre Relevanz geprüft und gegebenenfalls eingeschlossen. Auf bislang nicht publizierte Studien wurde in den Stellungnahmen nicht verwiesen. Hieraus ergab sich keine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichtsplans.

2.6.2 Literatur ohne „Einschlussforderung“

In verschiedenen Stellungnahmen wurde Literatur zum Thema benannt. Die eingereichte Literatur wurde im Rahmen der Bearbeitung der Stellungnahmen in der Auseinandersetzung mit den verschiedenen inhaltlichen Aspekten (z. B. Studienpopulation und Studiendesign) genutzt. Die eingereichte Literatur wird auch im Rahmen der Berichterstellung auf Relevanz geprüft. Leitlinien werden im Vorbericht in der Diskussion berücksichtigt. Eine Notwendigkeit für eine Änderung des Berichtsplans ergab sich aus der eingereichten Literatur nicht.

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass sich die gewählten Referenzen nur begrenzt dazu eignen, die Effekte des uPA und des PAI-1 auf zellulärer Ebene darzustellen. Diesem Hinweis folgend wurde im Hintergrund im entsprechenden Abschnitt zum uPA und PAI-1 als prädiktive Marker auf eine weitere Referenz verwiesen.

2.7 Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. Sparano JA. TAILORx: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx). *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 347-350.
4. 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.
5. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 30.10.2013]. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf.
6. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: prognostische und prädiktive Faktoren [online]. 2013 [Zugriff: 29.10.2013]. URL: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf.
8. 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.
9. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6 x FEC versus 3 x FEC/3 x Docetaxel. *BMC Cancer* 2011; 11: 140.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
American Diagnostica GmbH	Klöpinger, Martina	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Olenik, Claudia	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft	Bielecki, Eva	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Neumeyer-Gromen, Angela	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Schlottmann, Nicole	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krebsgesellschaft e. V.	Bruns, Johannes	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
	Fehm, Tanja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
MDK Nordrhein Kompetenz Centrum Onkologie	Zimmer, Babara	Ja	Ja	Ja	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 Einrichtung¹, 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 Einrichtung¹, 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?

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

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 American Diagnostica GmbH	A 2
A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft	A 10
A 1.3 Deutsche Krebsgesellschaft e. V.....	A 13
A 1.4 MDK Nordrhein Kompetenz Centrum Onkologie	A 27

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 American Diagnostica GmbH

Autoren:

Klöppinger, Martina

Olenik, Claudia

American Diagnostica GmbH, Kaplaneigasse 35, 64319 Pfungstadt

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan
<D13-02>
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8

50670 KÖLN

Pfungstadt 15.08.2013

Stellungnahme vorab per e-Mail an berichte@iqwig.de

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D13-02 „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

mit diesem Schreiben erhalten Sie die Stellungnahme der American Diagnostica GmbH zum vorläufigen Berichtsplan D13-02 „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“.

Die ausgefüllten und unterschriebenen Formblätter, sowie ein Stick mit den Originalpublikationen ist ebenfalls beigelegt.

Mit freundlichen Grüßen

American Diagnostica GmbH

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'C. Olenik', is written over a white rectangular area.

Dr. Claudia Olenik
Produktmanagerin

Stellungnahme
von
American Diagnostica GmbH
zum
vorläufigen Berichtsplan D13-02

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

Auftrag: D13-02

Version: 1.0

Stand: 11.07.2013

Sehr geehrter Herr Prof. Windeler,

mit Interesse haben wir den vorläufigen Berichtsplan für das oben genannte Projekt erwartet und gelesen. In weiten Teilen halten wir das geplante Vorgehen für sinnvoll. Lediglich in den folgenden Punkten möchten wir Sie bitten, unsere Anmerkungen bei der abschließenden Überarbeitung des Projektplans mit einzubeziehen.

Bei der Durchsicht des vorläufigen Berichtsplans sind uns einige Punkte aufgefallen, deren Darstellung uns nicht ganz korrekt bzw. nicht vollständig erscheint.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Kapitel 1 „Hintergrund“

Nach unserer Auffassung ist zur Bewertung des Nutzens des zu betrachtenden Tests die präzise Beschreibung und Differenzierung von Prädiktion und Prognose notwendig. In dem vorliegenden Berichtsplan wurde aus unserer Sicht vor allem die Bedeutung der Prognose zu kurz dargestellt. Gerade bei der Patientengruppe mit „intermediärem“ Rezidivrisiko, können nicht nur prädiktive Faktoren, sondern auch Prognosefaktoren therapie relevant sein.

Die Bedeutung der Risikoabschätzung (Prognose) ist auch in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen verankert. Dort ist niedergelegt, dass die Therapie nach individueller Risikoabschätzung erfolgen soll (DMP-Richtlinie, Version 16. Februar 2012).

Auf Grundlage prognostischer und prädiktiver Faktoren erfolgt eine Einteilung der Patientinnen in verschiedene Risikokategorien (Goldhirsch, et al., 2007), (S3-Leitlinie, Version 2012). Die Definitionen von Risikokategorien und insbesondere der Begriff „intermediär“ sind allerdings weder eindeutig noch alleine ausschlaggebend für eine Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie nach deutschen und internationalen Leitlinien (S3-Leitlinie, Version 2012) (Goldhirsch, et al., 2007) (Goldhirsch, et al., 2011). Bei der Mehrzahl der Patientinnen mit „intermediärem Risiko“ gibt es nach wie vor keine einheitliche Therapieempfehlung, weshalb hier eine individualisierte Entscheidung für oder gegen die adjuvante Chemotherapie getroffen werden muss (Harbeck, 2013) (Harbeck & Würl, 2013).

Im Abschnitt „Behandlung der Erkrankung“ (S. 2) werden die Begriffe „Prognose“ und „Prädiktion“ aus unserer Sicht zum Teil missverständlich (Bsp. A) oder falsch (Bsp. B) benutzt.

(A) *„Prognostische Marker für die Chemotherapie sind u.a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading, (...)“*

Es ist aus unserer Sicht missverständlich, was damit gemeint ist.

(B) *„die Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie wird auf Basis der gefundenen prognostischen Marker getroffen: 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“.*

Die beschriebenen Faktoren (HER2 neu, bzw. Hormonrezeptorstatus) sind in diesem Zusammenhang nach aktuellem Wissensstand prädiktive Faktoren.

Wir möchten Sie bitten, die Beschreibung des Hintergrundes zu präzisieren. Im Folgenden haben wir je eine mögliche Definition mit entsprechenden Referenzen beispielhaft aufgeführt:

- **Prognostische Marker** erlauben Aussagen über den voraussichtlichen Krankheitsverlauf unabhängig von der Behandlung – bezogen auf relevante klinische Endpunkte (wie krankheitsfreies Überleben oder Gesamtüberleben) – zu treffen (Mandrekar & Sargent, 2009), (Oldenhuis, Oosting, Gietema, & Vries, 2008). Prognostische Marker können darüber hinaus therapeutisch relevant sein und Therapieentscheidungen beeinflussen, wenn sie die Identifizierung von Patientinnen mit einer guten Prognose ohne Therapie erlauben, so dass diesen Patientinnen die adjuvante Systemtherapie erspart werden kann (Simon, 2010) (Freidlin, McShane, & Korn, 2010).¹
- **Prädiktive Marker** erlauben Aussagen über den voraussichtlichen Behandlungserfolg und erleichtern damit die Auswahl der individuell besten Therapie (Mandrekar & Sargent, 2009), (Oldenhuis, Oosting, Gietema, & Vries, 2008).

Ein prädiktiver Faktor liefert zwar einen wichtigen Beitrag zur Bestimmung des Nutzens einer adjuvanten Systemtherapie. Wegen der Abhängigkeit des absoluten Nutzens von der grundsätzlichen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs (in einer durch Prognosefaktoren definierten Patientengruppe), fordert aber die aktuelle S3-Leitlinie grundsätzlich auch eine Betrachtung aller validierten Prognosefaktoren. Laut S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (S3-Leitlinie, Version 2012) ergibt sich eine Chemotherapie-Indikation beim primären Mammakarzinom immer dann, „wenn der individuelle zu erwartende Nutzen höher ist als mögliche Nebenwirkungen und Spätschäden“.

Damit können auch prognostische Faktoren therapeutisch relevant sein. Die Erkenntnis, dass in einer Gruppe von Patientinnen das grundsätzliche Rezidivrisiko oder Sterberisiko (ohne Chemotherapie) hinreichend gering ist, führt so zu der Schlussfolgerung, dass keine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie besteht. Insbesondere bei Patientinnen mit „intermediärem“ Rezidivrisiko und ohne Befall der Lymphknoten ist die Abschätzung des Rezidivrisikos (Prognose) von therapeutischer Bedeutung. Bei dieser Patientengruppe ist eine genaue Abwägung von Nutzen und Risiko wichtig, da ein Großteil dieser Patientinnen nach R0-Resektion (auch ohne adjuvante Chemotherapie) kein Rezidiv erleiden wird.

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

uPA & PAI-1 sind die einzigen „neuen“ tumorbiologischen Marker, die konsequent nach bereits 1990 gestellten Anforderungen für die Entwicklung von Biomarkern validiert worden sind (Schmitt, et al., 2011) und als tumorbiologische Prognosefaktoren beim nodal-negativen Mammakarzinom, die höchste Evidenzbewertung „Level of Evidence I (LoE-1a)“ laut des international anerkannten Tumor Marker Utility Grading Systems (Hayes, et al., 1996) erreicht haben. Nach diesen Kriterien kann die Bewertung LoE-1a nur durch eine prospektiv randomisierte klinische Studie und eine geeignete Metaanalyse von prospektiven oder retrospektiven Datensätzen erreicht werden (Hayes, Trock, & Harris, 1998).

Als Evidenz für diese Einstufung in die höchste Kategorie wird dabei vor allem auf eine prospektiv randomisierte multizentrische Studie (Chemo-N0) (Jänicke, et al., 2001) und auf eine Metaanalyse („Pooled Analysis“) der EORTC-Receptor and Biomarker Group in 8377 Patientinnen verwiesen (Look, et al., 2002) (Daidone, et al., 2012). Inzwischen liegen auch die finalen 10 Jahre „Follow Up Daten“ der prospektiv randomisierten Chemo-N0-Studie als Vollpublikation vor (Harbeck, et al., 2013). Die Chemo-N0 Studie ist die erste prospektive Biomarkerbasierte Therapiestudie beim frühen Mammakarzinom, die eine Patientengruppe mit gutem Langzeit-DFS ohne adjuvante Systemtherapie definiert.

¹ Diesen Punkt erörtern wir ausführlich in unserer Stellungnahme anlässlich der Bekanntmachung des Bewertungsauftrages, die Ihnen vorliegen sollte. Bitte berücksichtigen Sie die dortigen Ausführungen.

Die Kosteneffektivität der uPA/PAI-1 Bestimmung wurde durch zwei aktuelle pharmakoökonomische Analysen bestätigt (Jacobs, et al., 2013) (Jacobs, et al., 2013a).

Fazit

Aus den oben aufgeführten Gründen möchten wir das IQWiG bitten, das **Kapitel „Hintergrund“** unter besonderer Berücksichtigung der folgenden Punkte zu überarbeiten und zu vervollständigen:

- 1) Klare Definition und Differenzierung von Prognose- und prädiktiven Faktoren unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien, z.B. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO-Leitlinie, Version 2013) oder der interdisziplinären S3-Leitlinie (S3-Leitlinie, Version 2012)
- 2) Inhaltliche Aufnahme, dass auch Prognosefaktoren therapierelevant sein können (Freidlin, McShane, & Korn, 2010) (Simon, 2010)
- 3) Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen zum uPA/PAI-1 ELISA Test. So wird der Test sowohl von deutschen (S3 Leitlinien & AGO Empfehlungen) und US-amerikanischen Leitlinien (ASCO) auf allerhöchstem Evidenzniveau (LoE-1a) für die Prognoseeinschätzung bei nodal-negativen Mammakarzinompatientinnen empfohlen (AGO-Leitlinie, Version 2013) (S3-Leitlinie, Version 2012) (Harris, et al., 2007) (Sturgeon, et al., 2008).

Kapitel 2 „Ziel der Untersuchung“

Zum Ziel der Untersuchung bitten wir das IQWiG um Präzisierung dahingehend, dass der Bericht für die Nutzenbewertung von uPA & PAI-1 den prädiktiven und auch den prognostischen Wert dieser Faktoren behandeln soll. Bei der Formulierung des Untersuchungsziels ist dabei explizit zu beachten, dass dies die Sichtweise der aktuellen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien widerspiegelt (Harris, et al., 2007) (AGO-Leitlinie, Version 2013) (S3-Leitlinie, Version 2012) (Goldhirsch, et al., 2007) (Goldhirsch, et al., 2011).

Kapitel 4 „Methoden“

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Wir finden die Definition der Vergleichsintervention im vorläufigen Berichtsplan ist etwas unklar formuliert („Die Vergleichsintervention kann jegliche andere Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie sein, die unabhängig von uPA und PAI-1 erfolgt“). Wir gehen aber davon aus, dass das IQWiG bei der Formulierung der Vergleichsintervention zur Identifizierung relevanter Studien sich auf die Erkenntnisse der aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften stützt (z.B. (AGO-Leitlinie, Version 2013) (S3-Leitlinie, Version 2012)).

Die American Diagnostica GmbH begrüßt die Möglichkeit, zum vorläufigen Berichtsplan Stellung zu nehmen.

Literatur

- AGO-Leitlinie. (Version 2013). *AGO Leitlinien der Kommission Mamma*. Von Prognostische und Prädiktive Faktoren: http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Prognostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf abgerufen
- Daidone, M., Foekens, J., Harbeck, N., Martens, J., Brunner, N., Thomssen, C., et al. (2012). Identification, validation and clinical implementation of cancer biomarkers: Translational strategies of the EORTC PathoBiology Group. *EJC Supplements*, 1, S. 120-127.
- DMP-Richtlinie. (Version 16. Februar 2012). *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V in der Fassung vom 16. Februar 2012*. Veröffentlicht im Bundesanzeiger – BAnz AT B3 vom 18. Juli 2012: www.g-ba.de/downloads/62-492-623/DMP-RL_2012-02-16.pdf
- Freidlin, B., McShane, L. M., & Korn, E. L. (2010). Randomized Clinical Trials With Biomarkers: Design Issues. *JNCI*, 102, S. 152-160.
- Goldhirsch, A., Wood, W., Coates, A., Gelber, R., Thürlimann, B., Senn, H.-S., et al. (2011). 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. *Annals of Oncology*, 22, S. 1736-1747.
- Goldhirsch, A., Wood, W., Gelber, R., Coates, A., Thürlimann, B., Senn, H.-J., et al. (2007). Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology*, 18, 1133-1144.
- Harbeck, N. (2013). Mammakarzinom: Tumorbiologie-basierte Konzepte für operative und medikamentöse Therapie. *Deutsche Medizinische Wochenschau*, 138, S. 180-182.
- Harbeck, N., & Würstlein, R. (2013). Mammakarzinom: Individualisierte Therapiekonzepte. *Der Internist*, 54, S. 194-199.
- Harbeck, N., Schmitt, M., Meisner, C., Friedel, C., Untch, M., Schmid, M., et al. (2013). Ten-year analysis of the prospective multicenter Chemo-N0 trial validates ASCO-recommended biomarkers uPA and PAI-1. *Eur J Cancer*, 49(8), S. 1825-35.
- Harris, L., Fritsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., et al. (2007). American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(33), S. 5287-5312.
- Hayes, D. F., Bast, R. C., Desch, C. E., Fritsche, Jr., H., Kemeny, N. E., Jessup, M. J., et al. (1996). Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Markers. *JNCI*, 88(20), S. 1456-1466.
- Hayes, D., Trock, B., & Harris, A. (1998). Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Research and Treatment*, 52(1), S. 305-319.
- Jacobs, V., Augustin, D., Wischnik, A., Kiechle, M., Hoess, C., Steinkohl, O., et al. (2013a). Prospective multi-center study for quantification of chemotherapies and CTX-related direct medication costs avoided by use of biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer. *Breast*, 22(4), S. 436-43.
- Jacobs, V., Kates, R., Kantelhardt, E., Vetter, M., Wuerstlein, R., Fischer, T., et al. (2013). Health economic impact of risk group selection according to ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 in node-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 138(3), S. 839-50.

- Jänicke, F., Prechtel, A., Thomssen, C., Harbeck, N., Meisner, C., Untch, M., et al. (2001). Randomized Adjuvant Chemotherapy Trial in High-Risk, Lymph Node-Negative Breast Cancer Patients Identified by Urokinase-Type Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor Type 1. *Journal of the National Cancer Institute*, 93 (12), S. 913-920.
- Look, M. P., van Putten, W. L., Duffy, M. J., Harbeck, N., Christensen, J., Thomssen, C., et al. (2002). Pooled Analysis of Prognostic Impact of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Its Inhibitor PAI-1 in 8377 Breast Cancer Patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 94, S. 116-128.
- Mandrekar, S. J., & Sargent, D. J. (2009). Clinical Trial Designs for Predictive Biomarker Validation: Theoretical Considerations and Practical Challenges. *Journal of Clinical Oncology*, 4, S. 4027-4034.
- Oldenhuis, C., Oosting, J., Gietema, J., & Vries, E. (2008). Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer*, 44, S. 946-953.
- S3-Leitlinie. (Version 2012). *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*, Langversion 3.0. Von http://www.krebsgesellschaft.de/download/S3_Brustkrebs_Update_2012_OL_Langversion.pdf abgerufen
- Schmitt, M., Harbeck, N., Brünner, N., Jänicke, F., Meisner, C., Mühlenweg, B., et al. (2011). Cancer therapy trials employing level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 11(6), S. 617-634.
- Simon, R. (2010). Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Personalized Medicine*, 7(1), S. 33-47.
- Sturgeon, C., Duffy, M., Stenman, U.-H., Lilja, H., Brünner, N., Chan, D., et al. (2008). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clinical Chemistry*, 54(12), S. e11-e79.

A 1.2 Deutsche Krankenhausgesellschaft

Autoren:

Bielecki, Eva

Neumeyer-Gromen, Angela

Schlottmann, Nicole



Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan < D13-02 >
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Bundesverband
der Krankenhausträger
in der Bundesrepublik
Deutschland

- vorab per E-mail und Fax -

Unser Zeichen

Telefon

Durchwahl +49 (0) 30 398 01 -

Telefax

+49 (0) 30 398 01 -

Datum

14.08.2013

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan D13-02 „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“

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

vielen Dank für die Möglichkeit, zu oben genanntem Berichtsplan Stellung nehmen zu können.

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V am 20.12.2012 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation beauftragt.

Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) und § 135 SGB V (Methodenbewertung ambulant) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Berichtsplan des Instituts wie folgt Stellung:

1. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I halten wir für nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Daher hat die DKG bei Auftragserteilung einer Einschränkung auf Studien der Evidenzstufe I auch nicht zugestimmt. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u. a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen. Die Einschränkungen führen gerade auch in diesem Fall dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen

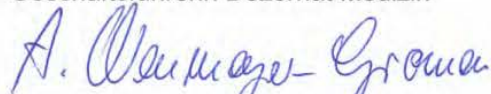
- medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 20.12.2012 ist, nicht sachgerecht erfolgen.
2. Bei Ihren aktuellen Berichtsplänen zur Antigenexpression bei Mammakarzinom (D13-02) und Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie (D13-01) handelt es sich in beiden Fällen um diagnostische Verfahren. Wie ist es methodisch und inhaltlich zu begründen, dass sie bei dem ersten Verfahren nur die höchste Evidenzstufe I an Studiendesigns – nämlich randomisierte kontrollierte Studien – berücksichtigen, während Sie bei dem anderen diagnostischen Verfahren deutlich methodenoffener auch andere, niedriger Evidenzlevel einbeziehen? Sie rekurren in beiden Berichtsplänen auf die Auftragsvergabe. Wenngleich nur eine der Auftragsvergaben die diagnostische und prognostische Güte als niedrigeres Evidenzlevel explizit einbezieht, verweist die andere nur insoweit auf Evidenzstufe I, als dies möglich ist, lässt also ebenfalls die Möglichkeit offen, Studien anderer Evidenzstufen heranzuziehen. Aus grundsätzlichen medizinisch-methodischen Erwägungen sind auch bei unterschiedlich präzise formulierten Auftragsvergaben stichhaltige Begründungen erforderlich, ein so offensichtlich ungleiches Vorgehen, d.h. Bewertungen mit zweierlei Maß zu erklären.
 3. Wie wir bereits in vorhergehenden Stellungnahmen an ihr Institut in Bezug auf Meta-Analysen ausgeführt haben, ist uns nicht klar, warum Sie primär auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten arbeiten wollen. Warum geben Sie – im Gegensatz zum aktuellen Cochrane Handbook (<http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>) – den Random Effects Modellen gegenüber den Fixed Effects Modellen grundsätzlich den Vorzug? Oder liegt hier ein Missverständnis vor? Laut Cochrane Handbook gibt es verschiedene Modelle, die in unterschiedlichen Situationen gezielt Anwendung finden können. So möchten wir Sie um Erläuterung bitten, warum Sie dieses eine Modell favorisieren.
 4. In Bezug auf Heterogenitätstest ist uns nicht klar, warum Sie grundsätzlich einen p-Wert $\geq 0,2$ postulieren, um von Homogenität auszugehen. Dieses Vorgehen entspricht nicht dem Standard $p \geq 0,05$ wie im Cochrane Handbook beschrieben. Die Hürde für Homogenität wird bei Ihrem Vorgehen ungleich höher, wodurch zwangsläufig eher Random Effects Modelle zum Einsatz kommen, die wiederum dazu führen, unpräzisere Effektschätzungen als in Fixed Effects Modellen zu erzielen und weniger leicht signifikant zu werden. Die Grenze des p-Wertes zu verschieben, ist laut Cochrane Handbook eine von verschiedenen Möglichkeiten mit fraglicher Heterogenität umzugehen. Warum ziehen Sie nicht die verschiedenen anderen, dort beschriebenen Möglichkeiten in Betracht?

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit unseren Anmerkungen einige Anregungen für die Überarbeitung des Berichtsplans und die weitere Auftragsbearbeitung geben konnten. Im Übrigen behalten wir uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat Medizin



Dr. PH A. Neumeyer-Gromen, Ärztin, MPH
Referentin Dezernat Medizin



Dr. med. E. Bielecki, MPH
Referentin Dezernat Medizin

A 1.3 Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Autoren:

Bruns, Johannes

Fehm, Tanja

Anhang zum „Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum vorläufigen Berichtspan D13-02“

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D13-02, Version 1.0 Stand 11.07.2013

DerArbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO)

zu

Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird

Herausgeber: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
11.07.2013

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss, vom 03.01.2013

Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses(auszugsweise)

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird“, durchführen.

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

Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientencharakteristika: z. B. Alter, Rezeptorstatus (Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, HER2), Lymphknotenstatus,
- Vergleichsbehandlung: z. B. andere Methoden zur Entscheidungsfindung zur adjuvanten Chemotherapie,
- patientenrelevante Zielgrößen: z. B. Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, metastasenfrees Überleben und eventuell andere Morbiditätsoutcomes (z. B. negative Folgen der Chemotherapie) sowie Lebensqualität.

Stellungnahme:

Vorbemerkung

Wir möchten die Gelegenheit wahrnehmen und zu dem oben genannten vorläufigen Berichtsplan D13-02 vom 11.07.2013 Stellung nehmen.

Zunächst möchten wir die Auftragserteilung des G-BA begrüßen und unterstützen. Mit dem Einsatz dieser Prognosefaktoren soll die individualisierte Therapie von Patientinnen verbessert werden. Die Patientinnen sollen ihrem Risiko entsprechend behandelt werden, überflüssige potentiell toxische Chemotherapien sollen eingespart werden.

Uns erscheint es wichtig, zu betonen, dass die Fragestellung und Forschung in Bezug auf die Verbesserung der Abschätzung des Rückfallrisikos und der individualisierten Therapie seit nahezu 25 Jahren national und international die Therapeuten und Wissenschaftler beschäftigt. Neben den traditionellen Faktoren wie axillärer Lymphknotenstatus, Grading, Tumorgröße, Alter der Patientin, Steroidhormonrezeptorstatus (ER, PgR) und dem prädiktiven Faktor HER2 haben nur die Prognosefaktoren uPA/PAI-1 einen hohen Grad an wissenschaftlicher Evidenz erreicht. Bei der Bewertung muss auch die Evidenzlage für die derzeit am Markt angebotenen alternativen Testsysteme (insbesondere Genexpressionsprofile) vergleichend beachtet werden. Intention für die Entwicklung neuer Methoden der Prognoseabschätzung ist es, Chemotherapie gezielter einzusetzen und Patientinnen vor Schaden zu bewahren.

Für den klinischen Alltag ist es mittlerweile unabdingbar, ergänzend zu den traditionellen klinischen und pathologischen Daten einer Patientin und deren Tumor, weiteres Wissen zur Tumorbiologie in die Therapieentscheidung einbringen zu können.

Hinweis

Wesentliche Aspekte, die auch schon in der von uns Anfang dieses Jahres eingereichten Stellungnahme anhand des Fragenkataloges (Kopie siehe anbei) diskutiert wurden, werden im vorläufigen Berichtsplan D13-02 nur unzureichend berücksichtigt. Wir halten eine Überarbeitung des vorläufigen Berichtplans für notwendig.

Kommentierung im Einzelnen

Seite ii: Schlagwörter:

Verbesserungsvorschlag: Plasminogen-Aktivator vom Urokinase-Typ (uPA), Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1, Brustkrebs – Mensch, Nutzenbewertung

Seite 1-3, Hintergrund

Prognose und Prädiktion

Zunächst möchten wir die begriffliche Unterscheidung von Prognose und Prädiktion betonen. Dies ist entscheidend, da es sich um zwei unterschiedliche Zielkriterien handelt, die beide für die Fragestellung des G-BA wichtig sind.

Ein **prognostischer Faktor** (gemeint sind Faktoren, die den weiteren Verlauf der Erkrankung statistisch vorherzusagen erlauben, bzw. die mit einem klar definierten Endzustand, z.B. Rezidiv, assoziiert sind) ist ein Parameter, der zu einem interessierenden Zeitpunkt z.B. bei

Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben d.h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf assoziiert. Ein **prädiktiver Faktor** ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert (AGO Leitlinie 2013).

Prognosefaktoren können – streng genommen – nur an unbehandelten Patientinnenkollektiven ermittelt werden. Es ist aufgrund der medizinischen Entwicklung heute nicht mehr vertretbar, Patientinnen mit Mammakarzinom ohne adjuvante Therapie zu beobachten (z.B. im Rahmen klinischer Studien). Dies limitiert die Methodik der modernen Forschung zur Prognose.

Bei der Evaluation und Validierung der Prognosefaktoren uPA/PAI-1 zwischen 1988 und 1998 waren zum letzten Mal unbehandelte Patientinnen gemäß den damaligen Standards eingeschlossen worden. Dies konnte bei den Folgestudien weder für uPA/PAI-1 noch für andere Testsysteme (Genexpressionsprofile) weitergeführt werden.

Heutiger Fokus der Fragestellung

Aufgrund der modernen Prognoseabschätzung und neuer gezielt eingesetzter Medikamente (antihormonelle Therapie, anti-HER2-Therapie) begrenzt sich heute die Fragestellung auf Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren mit unklarem Risikoprofil (in der Regel intermediäres Risiko). Patientinnen mit HER2-überexprimierenden Tumoren erhalten in der Regel eine Chemotherapie in Kombination mit anti-HER2-Substanzen (S3-Leitlinie 2012), Patientinnen mit sogenannten tripelnegativen Tumoren (bezogen auf ER, PgR, HER2) erhalten fast immer eine Chemotherapie, u.U. sogar mit Einsatz von Platinkomplexen. (GeparsixtoStudie, 2013)

uPA/PAI-1 als prädiktiver Marker

Die Chemotherapie-Indikation wird aufgrund des Rückfallrisikos gestellt. Das ursprüngliche Ziel der Entwicklung der Prognosemarker uPA/PAI-1 war, die Abschätzung des Rückfallrisikos zu optimieren.

Inzwischen konnte ein prädiktiver Wert für uPA/PAI-1 ebenfalls herausgearbeitet werden (Harbeck et al. 2002 JCO): Patientinnen mit hohen Werten von uPA und PAI-1 im Tumor haben eine höhere Effektivität der adjuvanten Chemotherapie zu erwarten. Basierend auf diesen positiven Ergebnissen, wird uPA/PAI-1 mittlerweile sowohl als Prognosefaktor zur Therapiesteuerung als auch als prädiktiver Faktor für den Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie in zahlreichen internationalen Leitlinien und Empfehlungen aufgeführt und wird allgemein als erfolgreiches Beispiel für die Entwicklung Biomarkers beim frühen Mammakarzinom gesehen (EORCT, Daidone et al, 2012, Publikation siehe anbei).

Derzeitiger Stand der wissenschaftlichen und klinischen Bewertung, Literaturlage

Zu den Hintergrundinformationen und für die Erfassung des Problems gehört unseres Erachtens auch für die Erarbeitung eines Berichtsplans eine Aufstellung derzeitiger Erkenntnisse und Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von uPA/PAI-1. Wir bitten dieses in dem Berichtsplan zu berücksichtigen.

Im Rahmen der verbesserten individualisierten Krebstherapie beim nodalnegativen Mammakarzinom werden in Ergänzung zu den klinischen und pathologischen Faktoren weitere Informationen zur Biologie des Tumors gefordert. Das individuelle Rückfallrisiko einer Brustkrebspatientin kann unter Berücksichtigung der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 (Plasminogen-Aktivator vom Urokinase-Typ und sein Inhibitor) genauer vorhergesagt werden als mit der traditionellen Risikoeinschätzung. Ziel der Bestimmung der uPA/PAI-1-

Konzentrationen im Primärtumor ist die Vermeidung unnötiger adjuvanter Chemotherapie durch eine verbesserte Abschätzung des individuellen Rezidivrisikos.

Die uPA/PAI-1-Methode zur Risikoabschätzung ist hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung in prospektiven und retrospektiven Studien sowie in einer Metaanalyse validiert worden (siehe im Anhang die Literaturliste, u.a. Reviews mit zitierten Studien). Damit wurde sie als einzige neue Methode zur Prognoseabschätzung auf höchstem Evidenzniveau (Oxford-Level LoE 1a) validiert.

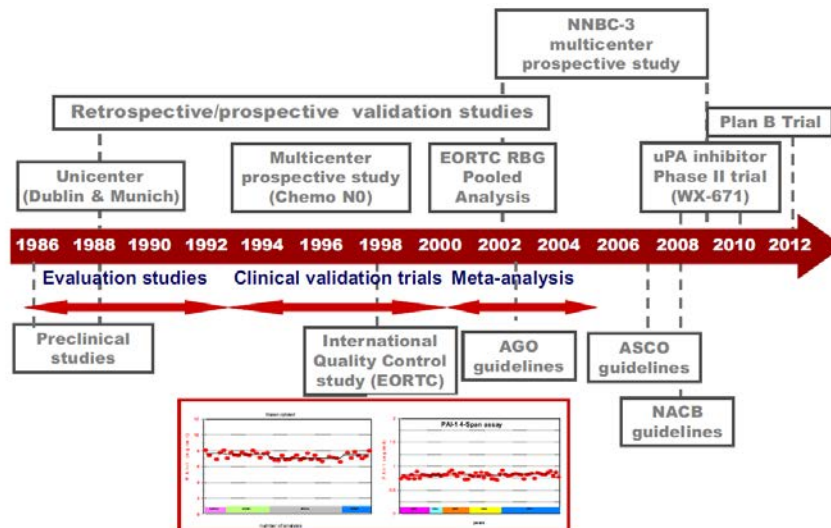


Fig. 1 – uPA/PAI-1 in primary breast cancer: an example of a successful development of a biomarker by the EORTC-PathoBiology Group (formerly EORTC-Receptor and Biomarker Group).

aus Daidone et al, 2012

- Auch prognostische Faktoren können therapeutisch relevant sein und Therapieentscheidungen beeinflussen, wenn sie die Identifizierung von Patientinnen mit einer guten Prognose ohne Therapie erlauben, so dass diesen Patientinnen die Therapie erspart werden kann. Es gibt zahlreiche Studien zum prognostischen Wert von uPA/PAI-1, die nicht zitiert wurden. Als Vorschlag für unseres Erachtens wichtige Arbeiten zum Thema bitten wir ergänzend zur Darstellung in dem vorläufigen Berichtsplan die anhängende Literaturliste zu nutzen.
- Manche Literaturzitate passen nicht zu den beschriebenen Inhalten. So zitiert der Autor aus Methoden-Arbeiten und nicht aus den entsprechenden Originalarbeiten (siehe Seite 3, Lit. 8 & 9).
- In dem vorläufigen Berichtsplan bezieht sich der Autor bei der Beschreibung der Patientengruppe mit "intermediärem Rezidivrisiko" auf die St. Gallen Leitlinien 2007. In diesem Zusammenhang sollten auch aktuellere Leitlinienempfehlungen zur Prognoseabschätzung berücksichtigt werden (St. Gallen Leitlinien 2009, S3-Leitlinien 2012, AGO Leitlinien (Version 2013). Dementsprechend ist die Population in den auszuwertenden Studien anzupassen.
- Die international anerkannten ASCO-Guidelines, die uPA/PAI-1- als Prognosemarker aufgenommen haben, werden nicht erwähnt (Harris et al. 2007)

- ebenso nicht die Publikation der 10-Jahres Follow Up-Daten (Harbeck et al., 2013 EJC)
- Für den Einsatz von uPA / PAI-1 wurde kürzlich eine Kosten-Nutzen Analyse vorgelegt und publiziert. Als Ergebnis wurde eine hinreichende Kosten-Nutzen-Relation konstatiert (Jacobs et al., 2013 BCRT).

Hilfreich wäre es, früheren Stellungnahmen (Stellungnahme der AGO (2009) und die Antworten im Fragenkatalog 2013) zu berücksichtigen und für die inhaltliche Ausgestaltung des Berichtsplans zu verwenden.

Seite 6—13 Methoden

4.1.4 Studientypen

Unter 4.1.4 Studientypen wird auf randomisierte, kontrollierte Studien hingewiesen. Wir möchten ergänzen, dass die für die Beschreibung der Validität eines Prognosefaktors prospektive Kohortenstudien als ausreichend angesehen werden. So bewertet das Oxford Centre of Evidence Based Medicine solche prospektive Studien bereits mit dem höchsten Evidenzniveau für einzelne Studien LoE 1b (Individual inception cohort study with >80% follow-up; clinical decision rule validated in a single population; CEBM <http://www.cebm.net/?o=1025>).

Erweitert bitten wir die Stellungnahme der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) zu beachten: Sie führt Kriterien (z.B. Validierung an unabhängigen Datensätzen und Einfluss auf klinische Entscheidungen) für die Evaluierung von prognostischen und prädiktiven Modellen auf, die alle durch uPA/PAI-1 erfüllt sind (Collette et al, 2012).

Nur der Vergleich mit anderen Prognosefaktoren wäre theoretisch durch RCTs zu evaluieren. Allerdings ist zu bedenken, dass eine Randomisierung der Risikoabschätzung und eine Randomisierung der Therapie Patientinnen und Ärzten sehr schwer vermittelbar ist („Wir beurteilen Ihr Risiko zufällig und behandeln sie zufällig“).

Einschlusskriterien für einzuschließende Studien (Tab. 1)

Als Schlussfolgerung bitten wir bei Punkt E5 die Studientypen um Kohortenstudien zu erweitern. Wir empfehlen zusätzlich die Einbeziehung prospektiv geplanter zweiarmiger Kohortenstudien mit propensity-score Analysen.

In diesem Zusammenhang kommentieren wir die vorgeschlagenen Studiendesigns (Anhang Seite 16-18):

1. Als erstes fällt auf, dass bei der Aufstellung der verschiedenen Studiendesigns die einfache prospektive Evaluation von Prognosefaktoren an einer Kohorte ohne adjuvante Therapie nicht aufgeführt wird (sog. *Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR" validated in a single population*). Eine solche Studie allein würde den Prognosefaktoren uPA/PAI-1 bereits das Evidenzniveau LoE 1b zubilligen müssen. Bitte beachten Sie dazu auch unsere Anmerkung zur Erweiterung der zu berücksichtigen Studientypen (E5).

Die Pilotstudie zu den Prognosefaktoren uPA/PAI-1 (single centre, prospective cohort; Jänicke et al., 1993 BCRT) erfüllt diese Kriterien.

2. Interaktionsdesign (Marker by Treatment Interaction Design). Ein Design dieser Art ist denkbar.

Im Jahre 1993, bei der Entwicklung dieser Faktoren, stand die Risikoabschätzung (Prognose) im Vordergrund, die vielversprechenden Daten der Pilotstudie (s.o. Jänicke et al.1993) sollten prospektiv multizentrisch bestätigt werden.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass bei einem solchen Design Patientinnen mit einem sehr niedrigen Rückfallrisiko möglicherweise Chemotherapie gegeben worden wäre. Bei einer Chemotherapie bedingten Risikoreduktion von max. 30% und einem Rezidivrisiko von unter 10% hätte dies einen Benefit für maximal 2- 3% der Patientinnen bedeutet; eine aufgrund des Studiendesigns einkalkulierte Übertherapie bei 97-98% der Patientinnen ist ethisch nicht vertretbar.

Moderne Studiendesigns dieser Art stratifizieren im Übrigen nach Ergebnis eines Testergebnisses, um die Aussage zur Interaktion noch stärker darzustellen.

3. Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Grundsätzlich gutes Design. Das Problem ist die Randomisierung der Risikoabschätzung, die unseres Erachtens (auch EORTC Breast Group) schwer zu vermitteln ist. Eine Abänderung des Strategiedesign könnte darin bestehen, Zentren freizustellen, wie sie die Risikoabschätzung bei ihren Patientinnen vornehmen wollen. Im Rahmen der Studie müssten sich diese Zentren dann auf eine Risikoabschätzung festlegen. Dieses Design wurde bei der NNBC-3 Europe Studie verfolgt (Kantelhardt et al. 2010).

4. Anreicherungsdesigns (Targeted oder Enrichment Designs)

Dieses Design berücksichtigt grundsätzlich klinische Gegebenheiten. Es macht keinen Sinn, Patientinnen mit einem sehr niedrigen Rückfallrisiko randomisiert mit oder ohne Chemotherapie zu behandeln; dies würde einerseits bedeuten viele Patientinnen überflüssig zu behandeln (s.o.), andererseits bräuchte man eine extrem hohe Zahl von Studienpatientinnen, um einen Effekt in dieser Niedrigrisiko-Gruppe auszuschließen.

Diese Idee würde auch verfolgt, wenn man ausschließlich Hochrisiko-Patientinnen der randomisierten Therapie-Fragestellung unterwirft. Dieses Design wurde bei der Validierungsstudie CHEMO-N0 verfolgt (Jänicke et al. 2001; Harbeck et al. 2013). In dieser Studie wurde nur die durch uPA/PAI-1 definierte Hochrisikogruppe zwischen Chemotherapie vs. Beobachtung randomisiert, während die Niedrigrisikogruppe vordefiniert keine Therapie erhielt, aber in der Studie verblieb, so dass dieses Design auch als Hybrid-Design bezeichnet werden kann (Collette et al, 2012). In dem abgebildeten Anreicherungsdesign (Abb. 3 Seite 18) wurde unglücklicherweise dargestellt, dass die Niedrigrisiko-Patientinnen für oder gegen eine Chemotherapie randomisiert werden. Dieses sollte für den Berichtsplan verändert werden.

Für die NNBC 3-Europe Studie ist der Randomisierungsschritt an dieser Stelle des Designs ethisch nicht vertretbar, da zum Zeitpunkt des Studienstarts durch Voruntersuchungen (Metaanalyse, Chemo-N0-Studie) bereits mit Level I Evidenz bekannt war, dass die Hochrisiko-Patientinnen eine Chemotherapie benötigen.

Dieses Verfahren ist wissenschaftlich international akzeptiert: „An enrichment design is recommended when the marker is already well established or when it is unethical to randomize the Marker-negative patients“ (Collette et al, 2012).

Beim Vorschlag zu nutzender Studiendesigns sollten auch die Kriterien der internationalen Forschung zu Prognosefaktoren berücksichtigt werden.

Nach McGuire soll die Auswertung von Prognosefaktoren in der folgenden Weise erfolgen

- Biologisches Modell und Hypothese
- Prospektive Prüfung des Faktors in einer Pilot- und Validierungsstudie
- Prospektive Planung der statistischen Auswertung (primäres Zielkriterium)
- Klinische Relevanz für Therapieentscheidung
- Einfache und zuverlässige Bestimmung, Qualitätssicherung des Tests

Eine Erarbeitung validierter und klinisch relevanter Faktoren könnte auch in dieser Weise erfolgen:

Pilotstudie => Validierungsstudie => Therapiestudie => Metaanalyse

Selektion relevanter Studien:

Zu beachten ist bei der Auswahl der Studien, dass die Methodik der uPA/PAI-1 Bestimmung den publizierten Protokollen zum ELISA Test entsprechen. Insbesondere immunhistochemische Analysen und Genexpressionsprofile sind nicht Gegenstand der Fragestellung und nicht geeignet, da die klinische Nutzung nicht validiert ist.

Die NNBC 3-EuropeStudie sollte eingeschlossen werden. Dies ist eine sehr große Studie mit 4149 eingeschlossenen nodal-negativen Patientinnen. In der Niedrigrisiko-Gruppe, bei der auf eine Chemotherapie verzichtet wurde, sind bis dato sehr wenige Rezidive oder Metastasen aufgetreten, so dass die prognostische Bedeutung von uPA/PAI-1 erneut prospektiv bestätigt wird.

Wir sehen die Notwendigkeit, den vorläufigen Berichtsplan D13-02 unter Berücksichtigung der dargestellten Argumentation anzupassen, bzw. zu aktualisieren, auch unter Zunahme der schon eingereichten Stellungnahmen.

Anlagen zur Stellungnahme zum vorläufigen Bericht D13-02

1. Kopie der eingereichten Stellungnahme Februar 2013
2. Folgende Publikationen siehe als PDF anbei, da diese im Internet nicht so einfach herunter zu laden sind:
 - Review Schmitt et al Expert Rev. Mol. Diagn. 2011
 - Jänicke et al Breast Cancer Res. Treat. 1993
 - Collette et al Eur J Cancer Supplements 2013
 - Daidone et al Eur J Cancer Supplements 2012

**Ergänzende Literatur zur Stellungnahme zum „Vorläufigen Berichtsplan“ des IQWiGs
11.07.2013**

1. Aktuelle Leitlinienempfehlung der AGO

Stellungnahme auf der AGO WEB Seite:

<http://www.ago-online.de/de/fuer-mediziner/stellungnahmen/>

2. Neue AGO Leitlinienempfehlungen 2013:

<http://www.ago->

[online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Pragnostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2013_02_Februar/pdfs_D/2013D%2005_Pragnostische%20und%20pra%CC%88diktive%20Faktoren.pdf)

3. Aktuelle Veränderungen der S3-Leitlinie Mammakarzinom

Harbeck N, Possinger K, Thomssen C.

Gynäkologie 2012; 45:443–447

DOI 10.1007/s00129-011-2919-z

[Abstract](#)

4 St. Gallen 2013: Meinungsbild Deutscher Experten

Internationaler Brustkrebskongress St. Gallen 2013: Primärtherapie beim frühen Brustkrebs: Evidenz, Kontroversen, Konsens

Meinungsbild deutscher Experten (Zürich 2013)

Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2013; 10(2): 91-99DOI: 10.1055/s-0033-1335560

[Abstract](#)

5 American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer

Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology:

J ClinOncol 2007, 25: 5287-312.

Publikationen (Auswahl, gelistet nach Erscheinungsdatum)

Prospective multi-center study for quantification of chemotherapies and CTX-related direct medication costs avoided by use of biomarkers uPA and PAI-1 in primary breast cancer.

Jacobs VR, Augustin D, Wischnik A, Kiechle, Hoess C, Steinkohl O, Rack B, Kapitza T, Kruse P.

Breast 2013 Aug;22(4):436-43

[Abstract](#)

Health economic impact of risk group selection according to ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 in node-negative primary breast cancer.

Jacobs VR, Kates RE, Kantelhardt E, Vetter M, Wuerstlein R, Fischer T, Schmitt M, Jaenicke F, Untch M, Thomssen C, Harbeck N.

Breast Cancer Res Treat. 2013 Apr;138(3):839-50

[Abstract](#)

Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-NO trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients.

Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, Sweep CG, Lisboa BW, Lux MP, Beck T, Hasmüller S, Kiechle M, Jänicke F, Thomssen C.

Eur J Cancer 2013 May;49(8):1825-35

[Abstract](#)

Statistical methodology for personalized medicine: New developments at EORTC Headquarters since the turn of the 21st Century

Collette L, Bogaerts J, Suciú S, Fortpied C, Gorlia T, Coens C, Mauer M, Hasan B, Collette S, Ouali M, Litière S, Rapon J, Sylvester R

Eur J Cancer Supplements 2013, 10(1): 13-19

Identification, validation and clinical implementation of cancer biomarkers: Translational strategies of the EORTC PathoBiology Group

Grazia Daidonea M, Foekens JA, Harbeck N, Martens J, Brunner N, Thomssen C, Hall JA, Salgado R, Dittmer J, Geurts-Moespot A, Duffy MJ, Sweep FCGJ, Schmitt M, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PathoBiology Group

Eur J Cancer Supplements 2012, 10(1): 120-127

Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: Phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6 x FEC versus 3 x FEC / 3 x Docetaxel.

Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V, Meisner C, Paepke D, Schmitt M, Sweep F, von Minckwitz G, Martin PM, Jaenicke F, Thomssen C, Harbeck N.

BMC Cancer. 2011 Apr 16;11(1):140

[Abstract](#)

Cancer therapy trials employing level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1

Schmitt M, Harbeck N, Brünner N, Jänicke F, Meisner C, Mühlenweg B, Jansen H, Dorn J, Nitz U, Kantelhardt EJ, Thomssen C.

Expert Rev. Mol. Diagn. 2011; 11(6) 617-634

[Abstract](#)

Characteristics of the level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1.

Mengele K, Napieralski R, Magdolen V, Reuning U, Gkazepis A, Sweep F, Brünner N, Foekens J, Harbeck N, Schmitt M.

Expert Rev MolDiagn. 2010 Oct; 10(7):947-62.

[Abstract](#)

Clinical utility of level-of-evidence-1 disease forecast cancer biomarkers uPA and its inhibitor PAI-1.

Schmitt M, Mengele K, Napieralski R, Magdolen V, Reuning U, Gkazepis A, Sweep F, Brünner N, Foekens J, Harbeck N.

Expert Rev MolDiagn. 2010 Nov; 10(8): 1051-67.

[Abstract](#)

uPA/PAI-1: a tool for breast cancer treatment individualization. Biology, clinical implications and quantification assays.

Lamy PJ, Romieu G, Jacot W.

Bull Cancer. 2010 Mar;97(3):341-8.

[Review](#).French.

Feasibility of measuring the prognostic factors uPA and PAI-1 in core needle biopsy breast cancer specimens.

Thomssen C, Harbeck N, Dittmer J, Abraha-Spaeth SR, Papendick N, Paradiso A, Lisboa B, Jaenicke F, Schmitt M, Vetter M.

J. Natl. Cancer Inst. 101, 1028-1029 (2009).

[Publication](#)

Assessment of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in breast cancer tissue: historical aspects and future prospects.

Schmitt M, Mengele K, Gkazepis A, Napieralski R, Magdolen V, Reuning U, Harbeck N.

Breast Care (Basel). 3(s2), 3-10 (2008)

[Publication](#)

Prospective biomarker trials Chemo NO and NNBC-3 Europe validate the clinical utility of invasion markers uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer.

Harbeck N, Schmitt M, Vetter M, Krol J, Paepke D, Uhlig M, Paepke S, Jänicke F, Geurts-Moespot A, von Minckwitz G, Sweep F, Thomssen C.

Breast Care (Basel). 3(s2), 11-15 (2008).

[Publication](#)

uPA and PAI-1 in breast cancer: review of their clinical utility and current validation in the prospective NNBC-3 trial.

Annecke K, Schmitt M, Euler U, Zerm M, Paepke D, Paepke S, von Minckwitz G, Thomssen C, Harbeck N.

Adv. Clin. Chem. 45, 31-45 (2008).

[Abstract](#)

Tumor-associated proteolytic factors uPA and PAI-1: critical appraisal of their clinical relevance in breast cancer and their integration into decision-support algorithms.

Harbeck N, Schmitt M, Paepke S, Allgayer H, Kates RE.

Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 44, 179-201 (2007).

[Abstract](#)

The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualised management of patients with cancer.

Duffy MJ, Duggan C.

ClinBiochem. 37(7):541-8 (2004). Review.

[Abstract](#)

Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 predict disease outcome and therapy response in primary breast cancer.

Harbeck N, Kates RE, Schmitt M, Gauger K, Kiechle M, Janicke F, Thomssen C, Look MP, Foekens JA.

Clin Breast Cancer. 5(5):348-52 (2004). Review.

[Abstract](#)

Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer.

Harbeck N, Kates RE, Gauger K, Willems A, Kiechle M, Magdolen V, Schmitt M. ThrombHaemost. 91, 450-56 (2004).

[Abstract](#)

Clinical relevance of prognostic factors in axillary node-negative breast cancer.

Thomssen C, Janicke F, Harbeck N. Onkologie. 26, 438-45 (2003).

[Abstract](#)

Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients.

Look M, van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyrtos F, Ferno M, Eppenberger-Castori S, Fred Sweep CG, Ulm K, Peyrat JP, Martin PM, Magdelenat H, Brunner N, Duggan C, Lisboa BW, Bendah PO, Quillien V, Daver A, Ricolleau G, Meijer-van Gelder M, Manders P, Edward Fiets W, Blankenstein M, Broet P, Romain S, Daxenbichler G, Windbichler G, Cufer T, Borstnar S, Kueng W, Beex L, Klijn J, O'Higgins N, Eppenberger U, Janicke F, Schmitt M, Foekens J. ThrombHaemost. 2003 (90) 538-48.

[Abstract](#)

Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer.

Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C, Yurdseven S, Hofler H, Kiechle M, Schmitt M, Harbeck N. J ClinOncol. 2003 (21) 1022-8.

[Abstract](#)

Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, as prognostic markers in breast cancer from pilot to level I evidence studies.

Duffy MJ. Clinical Chem 2002 (48) 1194-1197.

[Abstract](#)

Clinical utility of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 determination in primary breast cancer tissue for individualized therapy concepts.

Harbeck N, Schmitt M, Kates RE, Kiechle M, Zemzoum I, Janicke F, Thomssen C. Clin Breast Cancer. 2002 (3):196-200. Review.

[Abstract](#)

Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424).

Harbeck N, Kates RE, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Klijn JG, Kruger A, Kiechle M, Janicke F, Schmitt M, Foekens JA.

Cancer Res. 2002 (62) 4617-22.

[PDF-Dokument](#)

Clinical relevance of invasion factors urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination.

Harbeck N, Kates RE, Schmitt M.

J ClinOncol. 2002 (20) 1000-7.

[Abstract](#)

Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1.

Janicke F, Prechtel A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M; German NO Study Group.

J Natl Cancer Inst. 2001 (93) 913-20.

[Abstract](#)

Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in 8377 breast cancer patients.

Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C, Kates R, Spyrtos F, Ferno M, Eppenberger-Castori S, Sweep CG, Ulm K, Peyrat JP, Martin PM, Magdelenat H, Brunner N, Duggan C, Lisboa BW, Bendahl PO, Quillien V, Daver A, Ricolleau G, Meijer-van Gelder ME, Manders P, Fiets WE, Blankenstein MA, Broet P, Romain S, Daxenbichler G, Windbichler G, Cufer T, Borstnar S, Kueng W, Beex LV, Klijn JG, O'Higgins N, Eppenberger U, Janicke F, Schmitt M, Foekens JA.

J Natl Cancer Inst 2000 (94) 116-128.

[Abstract](#)

The urokinase system of plasminogen activation and prognosis in 2780 breast cancer patients.

Foekens JA, Peters HA, Look MP, Portengen H, Schmitt M, Kramer MD, Brunner N, Janicke F, Meijer-van Gelder ME, Henzen-Logmans SC, van Putten WL, Klijn JG.

Cancer Res 2000 (60) 636-643.

[PDF-Dokument](#)

Invasion marker PAI-1 remains a strong prognostic factor after long-term follow-up both for primary breast cancer and following first relapse.

Harbeck N, Thomssen C, Berger U, Ulm K, Kates RE, Hofler H, Janicke F, Graeff H, Schmitt M.

Breast Cancer Res. Treat 1999 (54) 147-157.

[Abstract](#)

Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer.

Duffy MJ, Maguire TM, McDermott EW, O'Higgins N.

J. Surg. Oncol. 1999 (71) 130-135.

[Abstract](#)

External quality assessment of trans-European multicentre antigen determinations (ELISA) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts.

Sweep CG, Geurts-Moespot J, Grebenschikov N, de Witte JH, Heuvel JJ, Schmitt M, Duffy MJ, Janicke F, Kramer MD, Foekens JA, Brunner N, Brugal G, Pedersen AN, Benraad TJ.
Br J Cancer 1998 (78) 1434-1441.

[Abstract](#)

Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: Prognostic relevance and target for therapy.

Schmitt M, Harbeck N, Thomssen C, Wilhelm O, Magdolen V, Reuning U, Ulm K, Hofler H, Janicke F, Graeff H.
ThrombHaemost 1997 (78) 285-296.

[Abstract](#)

Both the cytosols and detergent extracts of breast cancer tissues are suited to evaluate the prognostic impact of the urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor, plasminogen activator inhibitor type 1.

Janicke F, Pache L, Schmitt M, Ulm K, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H.
Cancer Research 1994 (54): 2527-2530.

[Abstract](#)

Plasminogen activator inhibitor-1 and prognosis in primary breast cancer.

Foekens JA, Schmitt M, van Putten WL, Peters HA, Kramer MD, Janicke F, Klijn JG.
Journal of Clinical Oncology 1994 (12) 1648-1658.

[Abstract](#)

Urokinase (uPA) and its inhibitor PAI-1 are strong, independent prognostic factors in node-negative breast cancer.

Janicke F, Schmitt M, Pache L, Ulm K, Harbeck N, Hofler H, Graeff H.
Breast Cancer Res. Treat. 1993 (24): 195-208.

[Abstract](#)

High levels of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in cytosolic extracts of breast carcinomas are associated with poor prognosis.

Grondahl-Hansen J, Christensen IJ, Rosenquist C, Brunner N, Mouridsen HT, Dano K, Blichert-Toft M.
Cancer Research 1993 (53) 2513-2521.

[Abstract](#)

Breast Cancer Prognostic Factors: Evaluation Guidelines

McGuire WL

J Nat Cancer Inst 1991 83: 154-155

A 1.4 MDK Nordrhein Kompetenz Centrum Onkologie

Autoren:

Zimmer, Barbara

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

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
Im Gesundheitswesen
-Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan D13-02-
Prof. Dr. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

16.08.2013

Unser Zeichen:
Auskunft erteilt:

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan
„Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1
beim Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko
nach R0-Primäroperation“**

Auftrag: D13-02
Version: 1.0
Stand: 11.07.2013

**Kompetenz Centrum
Onkologie**

Prof. Dr. med. A. Heyll
Leiter

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

Postanschrift

Postfach 10 37 44
40028 Düsseldorf

Besucheranschrift

Bismarckstraße 43
40210 Düsseldorf
www.kconkologie.de

Telefon

Telefax

E-Mail

info@kconkologie.de

MDK Nordrhein

W. Machnik
Geschäftsführer

Dr. med. U. Sommer
Ärztlicher Leiter

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

zum vorläufigen Berichtsplan „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach Primäroperation“ (Auftrag D13-02, Version 1.0 vom 11.07.2013) möchten wir, wie folgt, Stellung nehmen:

Grundlage ist der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen "Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie beim primären Mammakarzinom, welches einem intermediären Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation zugeordnet wird" (vgl. Beschluss des G-BA vom 20.12.2012) zum Beratungsverfahren zur Bewertung der Methode „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und uPAI-1 durch ELISA-Test in Tumorgewebeextrakten zur Therapieplanung beim primären Mammakarzinom“ gemäß § 135 Abs. 1 SGB V und § 137c SGB V.

Zur projektspezifischen Methodik:

Empfohlen wird klarzustellen, dass die Bearbeitung gemäß Berichtsplan sich beschränkt auf die Indikation *invasives* Mammakarzinom (ICD-10 C50) (ohne nicht-invasive Neoplasien).

Hinsichtlich der Rückfälle nach Primärbehandlung sind diese möglich als lokale / lokoregionale Rezidive und / oder als Fernmetastasierung (d. h. jeweils allein oder in Kombination).

Im Berichtsplan wird in den Hintergrundinformationen Bezug genommen auf die Empfehlungen der St. Gallen-Expertenkonsensuskonferenz 2007 (vgl. Referenz 3: Goldhirsch et al., *AnnOncol* 2007, 18: 1133-1144), hier insbesondere die Risikostratifizierung und Kategorie der Patientinnen mit mittlerem Rückfallrisiko (im Berichtsplan „*intermediäres Rezidivrisiko*“). Diese Risikostratifizierung gemäß Expertenkonsensus ist in der S3-Leitlinie in den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms aufgeführt mit dem Hinweis: „*Die Risikoeinteilung nach St. Gallen 2007 wird gelegentlich noch zur Therapieauswahl eingesetzt.*“ (vgl. in Referenz 1 des Berichtsplans: Abschnitt 8.4: Tab. 23, Tab. 24). Die in 2012 aktualisierte S3-Leitlinie adressiert neuere Grundlagen und Bewertungen bezüglich der Notwendigkeit und Art einer adjuvanten Therapie, mit der Folge, dass andere Handlungsempfehlungen gegeben werden (vgl. in Referenz 1: Abschnitt 4.7.1 bzw. 8.4: Tab. 25., Abb. 12; u. a. Goldhirsch et al., *AnnOncol* 2009; 20: 1319–1329; Goldhirsch et al., *AnnOncol* 2011; 22: 1736–1747) (zuletzt publiziert: Goldhirsch et al., *AnnOncol Advance Access published August 4, 2013*; vgl. auch weitere Grundlagen u. a. in: Perou et al., *Nature* 2000; 406: 747-52; Sotiriou et al., *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800; EBCTCG, *Lancet* 2012; 379: 432–44 etc.).

In der Regelversorgung erfolgt die Indikationsstellung zur arzneimittelrechtlich zugelassenen adjuvanten endokrinen Therapie gemäß Hormonrezeptorstatus bzw. zur arzneimittelrechtlich zugelassenen (neo-) adjuvanten anti-HER2-gerichteten Therapie gemäß HER2-Status am Primärtumor (dann diese in Kombination mit Chemotherapie) auf Basis von evidenzbasierten Studienbelegen und Leitlinienempfehlungen als Therapiestandard (vgl. Referenz 1).

Die Empfehlung bezüglich der Gabe adjuvanter Chemotherapien kann auf Basis der Evidenzlage in bestimmten Patientinnengruppen mit primärem Mammakarzinom gut begründet werden (zustimmend oder ablehnend; vgl. Referenz 1). Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung bestehen bei einem Teil der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, insbesondere innerhalb der Gruppe mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Karzinom ohne Nodalbefall, hier insbesondere bei einem Differenzierungsgrad gemäß Grading G2 (ggf. in Einzelfällen bei geringem Nodalbefall) (vgl. Referenz 1; wobei dieses Kollektiv nicht ident ist zu „*intermediate risk*“ gemäß Referenz 2). Zu berücksichtigen sind die seit 2007 geänderten Entscheidungs-

kriterien (und derer Kombinationen, s. o.) bezüglich der Wahl von adjuvanten, zudem weiterentwickelten Chemotherapieregimen (vgl. u. a. Auswertungen der EBCTCG in Lancet 2005; 365: 1687–1717 (Referenz 3) und Lancet 2012; 379: 432–44). Ob eine bestimmte neue markerbasierte Entscheidungsstrategie (und bevorzugt diese gegenüber anderen) patientenrelevante Verbesserungen (ggf. durch Verzicht auf eine Chemotherapie wegen eines Markerergebnisses) ermöglicht, ist insbesondere in der o. g. Patientinnengruppe von Interesse.

Im Berichtsplan ist nicht ausreichend deutlich, ob die Zielpopulation (vgl. 4.1.1 bzw. E1 in 4.1.6) mit „*intermediate risk*“ gemäß Referenz 2 gewählt wird (und wenn ja, warum?) bzw. ob ggf. auch andere Grundlagen bzw. Risikozuordnungen einbezogen werden. Sofern die Zuordnung der Zielpopulation mit „*intermediärem Rückfallrisiko*“ nach Referenz 2 erfolgt, beziehen sich Bearbeitung und Ergebnisse des Auftrags lediglich auf Patientinnen mit diesen Kriterien. Eine Begründung dieses eingrenzenden Vorgehens ist wünschenswert.

Eine nähere Spezifikation der Kriterien der Zielpopulation, die geeignet ist, insbesondere das Patientenkollektiv, bei dem derzeit die o. g. Unsicherheiten in der Entscheidungsfindung bestehen, abzubilden, ist wünschenswert (u. a. unter Einschluss evidenzbasierter Kriterien, S3-Leitlinienempfehlungen, ggf. weiterer Risikobewertungsmodule, z. B. Adjuvant!Online). Diesbezügliche Fragen, die sich aus den verschiedenen, inhaltlich heterogenen Grundlagen zur Risikobewertung beim primären Mammakarzinom und Empfehlungen bezüglich des Einsatzes einer adjuvanten Chemotherapie ergeben (s. o.), werden im vorliegenden Berichtsplan nicht adressiert.

Angeregt wird, die zu untersuchende Art der adjuvanten Systemtherapie klar zu benennen (vgl. 2) und, falls andere Therapien als Chemotherapie inkludiert werden, diese anzugeben.

Ziel der Untersuchung (vgl. 2) in der Zielpopulation (vgl. 4.1.1, E1 in 4.1.6) ist die vergleichende Nutzenbewertung einer neuen Strategie aus Testanwendung plus testbasierte Entscheidung bezüglich der Notwendigkeit einer Folgetherapie gegenüber einer anderen diagnostisch/therapeutischen Entscheidungsstrategie bezogen auf Endpunkte gemäß 4.1.3.

Welche Mindestkriterien an die Marker-/Testmethode und –anwendung (z. B. bezüglich der prognostisch-diagnostischen Güte, klinischen Validität etc.) (ggf. im Vergleich zu anderen diagnostischen Markern/Methoden) gestellt sind, um Gegenstand einer solchen vergleichenden Nutzenbewertung sein zu können, ist nicht angegeben.

Gemäß Berichtsplan kann Vergleichsintervention (vgl. 4.1.2) „... *jegliche andere Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie sein, die unabhängig von uPA und PAI-1 erfolgt.*“ Die Anforderung, dass diese einem evidenzbasiertem bzw. ausreichend begründeten bzw. einem derzeit etabliertem medizinischem Standard im Sinne eines „Goldstandards“ oder eines „Referenzstandards“ genügt, fehlt, ebenso, die Konkretisierung von Mindestanforderungen an eine Strategie in der Vergleichsintervention. Mögliche Aussagen zum Nutzen der Prüfintervention bleiben damit deutlich eingeschränkt bzw. sind gebunden an die Bezugnahme auf die konkreten Bedingungen der Vergleichsintervention. Angeregt wird, den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse bzw. den begründeten, etablierten medizinischen Standard der derzeitigen Versorgung (bez. Zielpopulation, Indikation, Diagnostik, Entscheidung und Therapie) in der Vergleichsintervention zugrunde zu legen.

Bezüglich der geeigneten Studiendesigns in 4.1.4 bzw. im Anhang A lässt das Diagramm zum Interaktionsdesign unklar, wie der methodische Vergleich der Prüfung gegenüber einem Standard (bzw. einer diesbezüglichen Vergleichsintervention; s. o.) vorgenommen wird. Fragen, in wie weit für die neue markerbasierte Strategie im Vergleich zu einer derzeitigen Standarddiagnostik und –therapieentscheidung ein (Zusatz-) Nutzen mit patientenrelevantem Vorteil festgestellt werden kann, bleiben offen (insbesondere wenn in den zu untersuchenden Studien andere Baseline-Kriterien der Patientinnen zur markerbasierten Entscheidung herangezogen werden als nach derzeitigen Standards der Diagnostik und Therapieentscheidung). Insbesondere bleibt offen, warum beim Interaktionsdesign – in Anlehnung an das formulierte


Ziel der Untersuchung – ein Vergleich zu einer „*Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1*“ nicht gefordert, sondern lediglich optional genannt wird (Anhang A). Für den im Anhang A als möglich erachteten Vergleich zu weiteren Tests im Rahmen des Interaktionsdesigns ist wünschenswert, darzulegen, wie bei Erhalt diskordanter Ergebnisse (bezüglich Risikobewertung und Interaktion zur Entscheidung für/gegen eine adjuvante Chemotherapie) in einer vergleichenden Prüfung von verschiedenen Markern/Tests die Nutzenbewertung bezüglich einer bestimmten testbasierten Entscheidungsstrategie gegenüber einer anderen vorgenommen und ein Nutzen, resp. ein Zusatznutzen, einer bestimmten markerbasierten Strategie begründet wird.

Im Berichtsplan wird hinsichtlich der Beschreibungen zum Strategiedesign nicht näher ausgeführt, welche Anforderungen an die Diagnostik, Therapie und Therapieentscheidung im Vergleichsarm ohne markerbasierte Entscheidung vorgehalten werden müssen (s. o.).

Ausführungen, in wie weit von Seiten des IQWiG Anforderungen für die Identifikation geeigneter Teilpopulationen für eine Anwendung von Anreicherungsdesigns gestellt werden (z. B. Anforderungen des Tests, Schwellenwerte, klinische Relevanz der Subpopulation etc.), wären, sofern möglich, von Interesse.

In der Hoffnung, mit diesen Überlegungen Ihrem Anliegen gedient zu haben,
verbleibe ich

mit den besten Grüßen
Ihre



Barbara Zimmer

Dr. Barbara Zimmer MPH, MA
Kompetenz Centrum Onkologie
MDK Nordrhein
Bismarckstr. 43
D-40120 Düsseldorf

E-mail: info@kconkologie.de

Literaturverweise

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.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 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.

Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133-1144.

Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ & Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology* 2009; 20: 1319–1329.

Goldhirsch A, Wood CW, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ & Panel members. 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. *Annals of Oncology* 2011, 22: 1736–1747.

Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ & Panel members. *Annals of Oncology Advance Access published August 4, 2013*

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.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-52.

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