

IQWiG-Berichte – Nr. 655

**Biomarkerbasierte Tests zur
Entscheidung für oder gegen
eine adjuvante systemische
Chemotherapie beim primären
Mammakarzinom – Addendum
zum Auftrag D14-01**

Addendum

Auftrag: D18-01
Version: 1.1
Stand: 05.09.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.07.2018

Interne Auftragsnummer:

D18-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieses Addendum wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Markes
- Lars Beckmann
- Daniel Fleer
- Wiebke Sieben

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Kurzfassung	viii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	5
5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	5
5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCT – TAILORx.....	5
5.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulation – TAILORx.....	6
5.1.1.2 Vorgehen der Studienautoren zur Beurteilung der Studienergebnisse – TAILORx.....	9
5.1.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – TAILORx	10
5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien.....	10
5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen	12
5.2.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der TAILORx-Studie innerhalb dieser Bewertung	12
5.2.2 In der TAILORx-Studie berichtete Endpunkte	13
5.2.3 Gesamtüberleben	13
5.2.4 Krankheitsfreies Überleben	15
5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	20
5.3 Möglicher Einsatz des Oncotype DX auf Basis der Ergebnisse der TAILORx-Studie	20
5.3.1 Patientinnen, denen auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden kann.....	21
5.3.2 Für welche Patientinnen ist der Test sinnvoll?.....	22
6 Einordnung des Arbeitsergebnisses	24
6.1 Fehlende Vergleiche bei niedrigem und hohem RS	24

6.2	Anmerkung zur klinischen Risikoeinschätzung auf Basis von Ergebnissen in TAILORx.....	24
7	Fazit.....	25
8	Kommentar	26
8.1	Fehlende Auswertungen	26
8.2	Fehlende Erfassung unerwünschter Ereignisse in der Studie TAILORx.....	26
8.3	Ergebnisse der Prognosestudie Laenkhalm 2018.....	26
8.4	Leitlinienvorgaben zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie.....	28
9	Literatur	30
	Anhang A – Sonstige Abbildungen.....	32
	Anhang B – Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze.....	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung – TAILORx	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – TAILORx	8
Tabelle 3: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien – TAILORx.....	9
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25	10
Tabelle 5: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: Gesamtüberleben.....	14
Tabelle 7: Ergebnisse Gesamtüberleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25	14
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: krankheitsfreies Überleben.....	15
Tabelle 9: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25	16
Tabelle 10: Subgruppenanalysen nach RS 11 bis 15, 16 bis 20, 21 bis 25 bei Patientinnen bis 50 Jahre (ITT).....	22
Tabelle 11: Beispielhafte Nichtunterlegenheitsgrenzen für eine Differenz von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren.....	34

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach Altersgruppen ≤ 50 Jahre, 51 bis 65 Jahre und > 65 Jahre; Effektmaß Hazard Ratio	18
Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach klinischem Risiko; Effektmaß Hazard Ratio	18
Abbildung 3: Fernmetastasen nach 9 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score (RS); für Patientinnen bis 50 Jahre in allen Studienarmen; Modellierung mit einer Regressionsanalyse basierend auf Splines mit 2 Freiheitsgraden, adjustiert für TumorgroÙe (≤ 2 cm vs. > 2 cm) und Histologie	32
Abbildung 4: Nichtunterlegenheitsgrenzen für das Hazard Ratio in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren unter chemoendokriner Therapie	34
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Risikodifferenzen nach 5, 9 und 10 Jahren basierend auf der Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze der Studienautoren	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAM50	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RS	Oncotype DX Recurrence Score
SE	Standard Error (Standardfehler)

Kurzfassung

In diesem Addendum zum IQWiG-Abschlussbericht D14-01 [1] werden 2 aktuell publizierte Studien zur Frage des Nutzens von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom bewertet. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um die Ergebnisse einer randomisierten Studie mit einer Nacherhebungsdauer von 9 Jahren (TAILORx-Studie [2]), in der der Oncotype-DX-Test eingesetzt wurde, sowie um eine Prognosestudie (Laenholm 2018 [3]), in der der Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay (PAM50) eingesetzt wurde.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

Methoden

Die diesem Addendum zugrunde liegenden Methoden basieren auf dem Abschlussbericht D14-01 [1] und sind dort dargestellt.

Ergebnisse

TAILORx-Studie

Die TAILORx-Studie verfolgte das für diese Bewertung relevante Ziel zu zeigen, ob eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren Oncotype DX Recurrence Score (RS) von 11 bis 25 der chemoendokrinen Therapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht unterlegen ist. In der Studie gab es 4 prospektiv geplante Studienarme:

- Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 erhielten eine endokrine Therapie.
- Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25 wurden randomisiert und erhielten entweder eine
 - rein endokrine Therapie als Intervention oder eine
 - chemoendokrine Therapie als Vergleich.
- Patientinnen mit einem hohen RS größer als 25 erhielten eine chemoendokrine Therapie.

Für die randomisierte Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 zeigt sich nach 9 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie (sowohl in der Intention-to-

treat-Auswertung als auch in der As-treated-Auswertung). Allerdings lässt sich aus den Ergebnissen keine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie für diese Patientinnen ableiten, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Risikodifferenz nach 9 Jahren mehr als die für diese Bewertung herangezogene Grenze von 3 Prozentpunkten beträgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich nach 9 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie.

Für das krankheitsfreie Überleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 und einem Alter bis 50 Jahre ein Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie, ebenso für Patientinnen vor der Menopause. Diese Patientinnen würden also einen Schaden erleiden, wenn ihnen auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung gegen eine Chemotherapie gegeben werden würde. Für Patientinnen über 50 Jahre (sowie für postmenopausale Patientinnen) lässt sich hingegen eine Nichtunterlegenheit der Behandlung ohne Chemotherapie erkennen.

Für die Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 wurden im Rahmen dieses Berichts folgende Annahmen getroffen.

- Für Patientinnen über 50 Jahre oder postmenopausal: es ist plausibel, dass beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben das Risiko für Ereignisse gegenüber dem RS von 11 bis 25 zumindest nicht ansteigt.
- Für Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal: Modellierungen durch die Studienautoren sowie nach dem RS stratifizierte Analysen erlauben die Annahme, dass in dem niedrigen RS-Bereich von 0 bis 10 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben kein relevanter Vorteil der chemoendokrinen Therapie mehr zu erwarten ist.

Patientinnen über 50 Jahre oder postmenopausal können somit ab einem RS von kleiner als 26 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal können bei einem RS im Bereich von 0 bis 10 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Patientinnen mit einem höheren RS sollte eine Chemotherapie empfohlen werden.

Da es – basierend auf den Ergebnissen der TAILORx-Studie sowie basierend auf begründeten oben beschriebenen Annahmen – sowohl bei den Patientinnen über 50 Jahre als auch bei den jüngeren Patientinnen Subgruppen gibt, die erwägen können auf eine Chemotherapie zu verzichten, sollten alle Patientinnen getestet werden. Davon ausgenommen bleiben selbstverständlich Patientinnen, für die auf Basis klinischer Faktoren keine Unsicherheit hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie besteht. In der TAILORx-Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den gewählten Kriterien zur Bewertung des klinischen Risikos und den Ergebnissen zum krankheitsfreien Überleben.

Somit konnte ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie festgestellt werden. Diese Aussagen beruhen auf den Daten

einer einzelnen Studie (der TAILORx-Studie) und gelten auch nur für Patientinnen ohne befallene Lymphknoten, denn nur diese wurden in der TAILORx-Studie eingeschlossen.

Laenkholm 2018

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in diesem Bericht nicht herangezogen, da keine Ergebnisse zu dem primär relevanten Endpunkt krankheitsfreies Überleben berichtet wurden.

Fazit

Aus der TAILORx-Studie kann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie abgeleitet werden. Dies gilt für den Test Oncotype DX. Das Testergebnis kann Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen. Für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten liegen keine Daten vor.

Grundlage für diese Bewertung waren zum einen Ergebnisse aus den randomisierten Studienarmen der TAILORx-Studie im mittleren RS-Bereich und zum anderen – basierend auf diesen Ergebnissen – Annahmen zur Wirkung der Chemotherapie im niedrigen und im hohen RS-Bereich. Diese Annahmen waren erforderlich, da es für diese beiden RS-Bereiche keine vergleichenden Daten gab. Die getroffenen Aussagen gelten nicht für Patientinnen, für die bereits auf Basis klinischer Faktoren eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann.

Die Daten der Studie Laenkholm 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da in dieser Studie der primär relevante Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht berichtet wurde.

1 Hintergrund

Beim vorliegenden Dokument handelt es sich um ein Addendum zum IQWiG-Abschlussbericht D14-01 [1] zur Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

Der Hintergrund zur Beauftragung des Addendums findet sich in Kapitel 3 dieses Dokuments. Der Hintergrund zum Auftragsgegenstand findet sich im Abschlussbericht D14-01.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

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

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. Das IQWiG recherchierte und bewertete den aktuellen medizinischen Wissenstand zu biomarkerbasierten Tests bei Brustkrebs und legte dem G-BA die Ergebnisse im Dezember 2016 als Abschlussbericht D14-01 vor [1]. Der G-BA hat mit Schreiben vom 06.07.2018 das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung im Rahmen eines Addendums zum Abschlussbericht D14-01 beauftragt.

Dieses Addendum wurde auf Basis der im Abschlussbericht D14-01 verwendeten Methodik erstellt, an den G-BA übermittelt und wird 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

- Die Bewertung der Zusammensetzung der Population der Studie Laenkhalm 2018 als selektiert und nicht nachvollziehbar wurde korrigiert. In der Version 1.1 des Addendums wird die Studienpopulation als für die Bewertung geeignete nicht selektierte Subgruppe der Zielpopulation eingestuft (siehe Abschnitt 5.1.2).
- In den Abschnitten 5.1.2 und 8.3 wurde detaillierter dargestellt, warum in der Publikation der Studie Laenkhalm 2018 keine verwertbaren Daten zur Bewertung des primär relevanten Endpunktes krankheitsfreies Überleben berichtet wurden.
- Im Abschnitt 8.3 wurde die Interpretation der Ergebnisse der Laenkhalm-Studie ergänzt, in Bezug auf den in der Methodik des Berichts festgelegten Grenzwert erweitert und die Beibehaltung des festgelegten 5 %-Grenzwertes für das 10-Jahres-Rezidivrisiko in Prognosestudien erläutert.

4 Methoden

In Ergänzung zum Abschlussbericht D14-01 [1] werden in diesem Addendum 2 weitere Studien bewertet. Es handelt sich um die im G-BA-Stellungnahmeverfahren eingereichten publizierten Ergebnisse der TAILORx-Studie vom 04.06.2018 sowie die publizierten Ergebnisse der Laekholm-Studie vom 25.01.2018.

Alle hier eingesetzten Methoden wurden bereits im oben genannten Abschlussbericht dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.1.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCT – TAILORx

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 1 RCT eingeschlossen: Die TAILORx-Studie (Sparano 2018) verfolgte 2 Ziele: zum einen sollte gezeigt werden, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren Oncotype DX Recurrence Score (RS) von 11 bis 25 der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen ist; damit sollte die Frage beantwortet werden, ob diesen Patientinnen erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Außerdem sollte das Rezidivrisiko für Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 unter endokriner Therapie gezeigt werden (prognostische Fragestellung). In der Studie gab es 4 prospektiv geplante Studienarme:

- Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 erhielten eine endokrine Therapie.
- Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25 wurden randomisiert und erhielten entweder eine
 - rein endokrine Therapie als Intervention oder eine
 - chemoendokrine Therapie als Vergleich.
- Patientinnen mit einem hohen RS größer als 25 erhielten eine chemoendokrine Therapie.

Insgesamt wurden mehr als 10 000 Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten in die Studie eingeschlossen. Zu der prognostischen Fragestellung waren bereits im Jahr 2015 Ergebnisse publiziert worden [4], wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit von nur 5 Jahren waren diese jedoch nicht im Abschlussbericht D14-01 bewertet worden. Mit der Publikation Sparano 2018 [2] liegen jetzt Ergebnisse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit für alle 4 Studienarme vor. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einem Datenschnitt, der nach dem Erreichen der vorgegebenen Anzahl an 835 Ereignissen des Endpunktes krankheitsfreies Überleben durchgeführt wurde. Die maximale Nachbeobachtungsdauer beträgt ca. 9 Jahre, die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 7,5 Jahre für die randomisierte Population mit einem RS 11 bis 25. Damit entspricht die Nachbeobachtungsdauer nahezu dem Einschlusskriterium einer Nachbeobachtung von 10 Jahren.

Für die Studiengruppen mit niedrigem und hohem RS wurde kein Vergleich durchgeführt; wie oben beschrieben erhielten Patientinnen mit niedrigem RS eine endokrine Therapie und Patientinnen mit hohem RS eine chemoendokrine Therapie. Für eine weitergehende Bewertung dieser Gruppen wäre vor dem Hintergrund des fehlenden Vergleichs eine Auswertung, die die Endpunkte nach klinischer Risikoeinschätzung unterscheidet, insbesondere in der Gruppe der Patientinnen mit RS größer 25 notwendig gewesen. Eine solche Auswertung wurde in der Publikation nicht vorgelegt. Deshalb wurde am 15.06.2018

eine Anfrage an die Studienautoren gestellt, mit der Bitte hier ergänzende Auswertungen vorzulegen. Diese blieb jedoch unbeantwortet.

5.1.1.1 Studiendesign und Studienpopulation – TAILORx

In der folgenden Tabelle 1 wird zunächst das Design der zu bewertenden Studie charakterisiert. Anschließend folgen eine Darstellung der in der Studie untersuchten Population (Tabelle 2) sowie der in der Studie angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 3).

Tabelle 1: Charakterisierung – TAILORx

Studie Biomarker ▫ Therapieentscheidung	Anzahl Patienten	Studiendesign	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
TAILORx Oncotype DX ▫ endokrine Therapie (RS ≤ 10) ▫ endokrine Therapie (RS 11–25) ▫ chemoendokrine Therapie (RS 11–25) ▫ chemoendokrine Therapie (RS ≥ 26)	Gesamt: 10 273 ▫ 1629 ▫ 3458 ▫ 3449 ▫ 1737	▫ prospektiv randomisiert für RS 11–25 ▫ zusätzlich je 1 Studienarm für RS ≤ 10 und RS ≥ 26 (ohne Vergleich)	▫ Australien, Großbritannien, Irland, Kanada, Neuseeland, Peru, Puerto Rico, USA ▫ 2006–2010	▫ bis 835 Ereignisse DFS ^a ▫ maximal 9 Jahre ▫ Median 7,5 Jahre	primär: ▫ DFS ^a sekundär: ▫ fernrezidivfreies Überleben ^b ▫ rezidivfreies Überleben ^c ▫ Gesamtüberleben ^d
<p>a: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines sekundären Tumors (es sei denn es handelt sich um Hautkrebs, außer einem Melanom) oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.</p> <p>B: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes (jeglicher Ursache), je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt</p> <p>c: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes (Tod durch Brustkrebs)</p> <p>d: Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)</p> <p>DFS: krankheitsfreies Überleben; RS: Recurrence Score</p>					

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen – TAILORx

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%)	Prä- / Postmenopausal; n (%)	Klinisches Risiko ^a ; n (% ^b)	Tumorgröße in cm; n (%)	Tumorgrad; n (% ^b)	Östrogenrezeptorstatus; n (%)	Progesteronrezeptorstatus; n (% ^b)
TAILORx ^c endokrine Therapie (RS ≤ 10) ^d	1619	≤ 40; 58 (4)	478 (30) / 1141 (70)	hoch; 345 (21)	≤ 1,0; 202 (12)	G1; 530 (33)	positiv; 1614 (100) negativ; 5 (0)	positiv; 1555 (96) negativ; 28 (2) unbekannt; 36 (2)
		41–50; 371 (23)		niedrig; 1227 (76)	1,1–2,0; 1018 (63)	G2; 931 (58)		
		51–60; 563 (35)		unbekannt; 47 (3)	2,1–3,0; 297 (18)	G3; 111 (7)		
		61–70; 518 (32)			3,1–4,0; 83 (5)	GX; 47 (3)		
		71–75; 109 (7)		≥ 4,1; 19 (1)				
endokrine Therapie (RS 11–25) ^d	3399	≤ 40; 154 (5)	1212 (36) / 2187 (64)	hoch; 842 (25)	≤ 1,0; 446 (13)	G1; 959 (28)	positiv; 3393 (100) negativ; 6 (0)	positiv; 3072 (90) negativ; 267 (8) unbekannt; 60 (2)
		41–50; 985 (29)		niedrig; 2440 (72)	1,1–2,0; 2150 (63)	G2; 1884 (55)		
		51–60; 1235 (36)		unbekannt; 117 (3)	2,1–3,0; 640 (19)	G3; 439 (13)		
		61–70; 868 (26)			3,1–4,0; 122 (4)	GX; 117 (3)		
		71–75; 157 (5)		≥ 4,1; 41 (1)				
chemoendokrine Therapie (RS 11–25) ^d	3312	≤ 40; 157 (5)	1203 (36) / 2109 (64)	hoch; 855 (26)	≤ 1,0; 423 (13)	G1; 934 (28)	positiv; 3309 (100) negativ; 3 (0)	positiv; 2989 (90) negativ; 251 (8) unbekannt; 72 (2)
		41–50; 920 (28)		niedrig; 2359 (71)	1,1–2,0; 2103 (64)	G2; 1837 (55)		
		51–60; 1206 (36)		unbekannt; 98 (3)	2,1–3,0; 625 (19)	G3; 445 (13)		
		61–70; 895 (27)			3,1–4,0; 119 (4)	GX; 96 (3)		
		71–75; 134 (4)		≥ 4,1; 40 (1) unbekannt; 2 (0)				
chemoendokrine Therapie (RS ≥ 26) ^d	1389	≤ 40; 79 (6)	407 (29) / 982 (71)	hoch; 770 (55)	≤ 1,0; 188 (14)	G1; 89 (6)	positiv; 1349 (97) negativ; 40 (3)	positiv; 948 (68) negativ; 405 (29) unbekannt; 36 (3)
		41–50; 330 (24)		niedrig; 589 (42)	1,1–2,0; 741 (53)	G2; 590 (43)		
		51–60; 512 (37)		unbekannt; 30 (2)	2,1–3,0; 348 (25)	G3; 681 (49)		
		61–70; 395 (28)			3,1–4,0; 91 (7)	GX; 29 (2)		
		71–75; 73 (5)		≥ 4,1; 20 (1) unbekannt; 1 (0)				

a: Das klinische Risiko wurde in dieser Studie in Anlehnung an die MINDACT-Studie definiert: als niedriges Risiko gilt geringes Grading und Tumorgröße bis 3 cm; mittleres Grading und Tumorgröße bis 2 cm und hohes Grading bei einer Tumorgröße bis 1 cm; alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko.
b: eigene Berechnung
c: Bei Patientinnen mit einer brusterhaltenden Operation wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.
d: Es lagen keine Angaben zum Anteil der Patienten differenziert nach Zahl der befallenen Lymphknoten und HER2-status vor. (Einschlusskriterium war kein Lymphknotenbefall und HER2-Status negativ.)
GX: unbekannter Tumorgrad; n: Anzahl Patientinnen; N: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen; RS: Oncotype DX Recurrence Score

Tabelle 3: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien – TAILORx

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
TAILORx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 und 75 Jahren ▪ operables, histologisch bestätigtes Mammakarzinom ▪ Vorbehandlung: lokale Operation mit adäquater axiliärer Behandlung oder Mastektomie ▪ Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ ▪ Lymphknotenstatus: negativ ▪ Tumorgöße: 1,1–5 cm ▪ laborgeeignete Tumorgewebeprobe verfügbar ▪ angemessene Organfunktion ▪ mindestens 5 Jahre krankheitsfrei nach vorangegangenen invasiven Karzinomen außer dem kurativ behandelten Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder dem Carcinoma in situ der Zervix ▪ Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangener ipsilateraler, kontralateraler oder bilateraler Brustkrebs, oder vorangegangenes duktales Karzinom in situ ▪ Auftreten von Brustkrebs nach Einnahme eines selektiven Östrogenrezeptormodulators oder Aromatasehemmers zur Brustkrebs-Prävention oder andere Indikationen wie Osteoporose ▪ schwerwiegende Erkrankungen ▪ vorangegangene Bestimmung des Oncotype DX mit einem RS von < 11 oder > 25
HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; RS: Recurrence Score		

5.1.1.2 Vorgehen der Studienautoren zur Beurteilung der Studienergebnisse – TAILORx

Primäres Studienziel war die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie bei Patientinnen mit einem RS 11 bis 25 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Dazu leiten die Studienautoren einen Grenzwert für den p-Wert aus dem adjustierten Log-Rank-Test auf Überlegenheit her [2,5]. Die Grenze ergibt sich aus der Wahl von einem Fehler 1. Art von 0,1 und einem Fehler 2. Art von 0,05, entsprechend einer statistischen Power von 0,95 für einen Test auf Überlegenheit. Der Ausgangswert für die Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 wurde für mehrere a priori geplante Interimsanalysen adjustiert, sodass für die finale Analyse die Grenze bei 0,074 liegt. Bei einem nicht statistisch signifikanten Ergebnis leiten die Studienautoren wegen der großen statistischen Power und des erhöhten Signifikanzniveaus eine Nichtunterlegenheit ab.

Zur Fallzahlplanung für die Nichtunterlegenheitsfragestellung gehen die Autoren dabei von einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,32 für das HR aus. Die Herleitung dieser Grenze beruht auf der Annahme, dass sich das krankheitsfreie Überleben zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie nach 5 Jahren um 3 Prozentpunkte unterscheidet; dabei gehen die Autoren von Raten von 87 % unter endokriner Therapie und von 90 % unter chemoendokriner Therapie aus. Nach 9 Jahren ergibt dies einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarten von ca. 4,9 Prozentpunkten und nach 10 Jahren einen Unterschied von 5,3 Prozentpunkten (vergleiche Abbildung 5 in Anhang B).

5.1.1.3 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – TAILORx

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird in Tabelle 4 dargestellt. Es wird als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial ist der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen infolge fehlender Adhärenz zur zugeteilten Behandlung; beide Gruppen unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Größe dieses Anteils an Protokollverletzerinnen: Während aus 3399 der endokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 185 (5,4 %) eine Chemotherapie erhielten, verzichteten von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4 %) auf die Chemotherapie. Dadurch, dass fast 20 % der Patientinnen, die der chemoendokrinen Therapie zugeteilt waren, keine Chemotherapie, sondern nur eine endokrine Therapie erhalten haben, wird in einer ITT-Analyse das Ziel der Studie begünstigt, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen. Des Weiteren konnten für große Anteile an Patientinnen keine Ergebnisse im Rahmen der Nachbeobachtung nach 9 Jahren erhoben werden (340 [10,0 %] Patientinnen im endokrinen Therapiearm und 356 [10,7 %] Patientinnen im chemoendokrinen Therapiearm).

Patientinnen und behandelnde Personen waren nicht verblindet, was aber hier angesichts der harten Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben, die objektiv gemessen werden können, für das Verzerrungspotenzial nicht maßgeblich ist. Der in der Studie erhobene Endpunkt Lebensqualität wurde in dieser Publikation noch nicht berichtet.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studienebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin	Behandelnde Personen			
TAILORx	ja	ja	nein	nein	nein ^a	nein ^b	hoch

a: Der Endpunkt Lebensqualität wurde nicht berichtet.
 b: Der erhebliche und zwischen den Gruppen unterschiedlich hohe Anteil an Protokollverletzerinnen führt im Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung zu einer potenziellen Verzerrung.
 RS: Recurrence Score

5.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien

TAILORx – Studiengruppen mit RS 0 bis 10 versus ≥ 11

In der Publikation zur prospektiv-randomisierten Studie TAILORx-Studie (Sparano 2018) wurden neben den Ergebnissen aus dem Vergleich der endokrinen Therapie mit der chemoendokrinen Therapie in der Gruppe mit einem mittleren RS nach Oncotype auch Ergebnisse aus den Subgruppen mit niedrigem (≤ 10) beziehungsweise hohem (≥ 26) RS

dargestellt. Den Patientinnen aus der Kohorte mit einem Score ≤ 10 und der Hälfte derer mit einem Score von 11 bis 25 wurde eine endokrine Therapie als alleinige systemische Therapie verordnet (Studiencharakteristika, siehe Abschnitt 5.1.1.1). Im Prinzip eignen sich diese Ergebnisse auch, um den prognostischen Wert des Tests zu bestimmen. Die Bewertung dieser Ergebnisse wurde jedoch nicht anhand der für reine Prognosestudien vorgesehenen Methodik des Abschlussberichts D14-01 durchgeführt. Da zugleich Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich im Wertebereich 11 bis 25 sowie Ergebnisse für die Subgruppe mit einem RS ≥ 26 vorliegen, wurde es für sinnvoll erachtet, alle Ergebnisse inklusiver beider nicht randomisierten Studienarme der Studie TAILORx gemeinsam in Abschnitt 5.2.4 zu betrachten.

Laenkhalm 2018

Bei der Studie Laenkhalm 2018 [3] handelt es sich um die retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben aus einer prospektiv geplanten Kohorte; angewendet und ausgewertet wurde der PAM50 Risk of Recurrence score – auch Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay genannt. In die Kohorte wurden alle postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs aus Dänemark mit folgenden Eigenschaften eingeschlossen: Alter ≥ 50 Jahre mit östrogenrezeptorpositivem Brustkrebs und mindestens einem weiteren Risikofaktor (entweder eine Tumorgöße über 2 cm, ein Grading 2 oder 3 oder 1 bis 3 betroffene Lymphknoten). Diesen war zwischen Januar 2000 und Dezember 2003 gemäß den damals gültigen Standards der Danish Breast Cancer Cooperative Group eine 5-jährige endokrine Therapie als alleinige systemische Therapie verordnet worden [6]. Bei der Auswertung der Tumorproben wurden nur die HER2/neu-negative Tumoren berücksichtigt. Es handelt sich also um eine Subgruppe aus der Zielpopulation dieser Bewertung (Patientinnen mit primärem Hormonrezeptorpositivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten). Patientinnen mit Tumorgöße ≤ 2 cm und Grading 1 sowie ohne betroffene Lymphknoten wurden im betreffenden Zeitraum laut Danish Breast Cancer Cooperative Group als Niedrig-Risikogruppe bewertet. Diese wurden in der Studie nicht betrachtet, da sie damals standardmäßig keine endokrine Therapie erhielten.

Primärer Endpunkt der Studie Laenkhalm 2018 war fernrezidivfreies Überleben bestehend aus den Ereignissen Fernrezidive oder Tod durch Brustkrebs. Sekundärer Endpunkt (neben dem Gesamtüberleben) war „time to any recurrence“. Der Endpunkt wird in der Publikation Laenkhalm 2018 nicht näher definiert. Es lässt sich der Publikation aber entnehmen, dass Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs nicht durch den Endpunkt erfasst werden, denn diese werden als konkurrierende Risiken sowohl für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben als auch für den Endpunkt „time to any recurrence“ bezeichnet. Aus der Bezeichnung und der genannten Einschränkung kann man schließen, dass es sich um einen Endpunkt handelt, der ähnlich der Standarddefinition des STEEP-Systems [7] für „recurrence free survival“ (rezidivfreies Überleben) neben den Ereignissen für fernrezidivfreies Überleben zusätzlich ipsilaterale und lokoregionale Rezidive erfasst. Als relevante Zielgröße zur Bewertung von Prognosestudien wurde in der Methodik dieser Bewertung das krankheitsfreie Überleben festgelegt, da nur dieser Endpunkt alle

patientenrelevanten Ereignisse erfasst, also auch folgende im (fern)rezidivfreien Überleben nicht enthaltenen Ereignisse: Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs.

Somit entspricht die Studie Laenkholm 2018 nicht den Einschlusskriterien dieser Bewertung, da keine Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben vorliegen. Daher werden Studiencharakteristika, Verzerrungspotenzial und Ergebnisse der Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht im Ergebnisteil dieses Addendums dargestellt. Die Ergebnisse der Studie Laenkholm 2018 werden aber in Abschnitt 8.3 betrachtet. Dies berücksichtigt die explizite Beauftragung durch den G-BA und entspricht dem Vorgehen bei den ebenfalls als nicht verwertbar eingestuften Prognosestudien im Abschlussbericht D14-01.

5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen

5.2.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der TAILORx-Studie innerhalb dieser Bewertung

Für den Abschlussbericht D14-01 wurde die Entscheidung getroffen, einen Unterschied im krankheitsfreien Überleben von 1 Prozentpunkt nach 10 Jahren in Abwägung gegenüber den (geschätzten) Nebenwirkungen einer Chemotherapie als akzeptabel einzustufen. Im Rahmen dieses Addendums werden für die Bewertung 3 Prozentpunkte als obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Risikodifferenz beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren als Kriterium festgelegt, um dadurch eine in Studien erreichbare und zugleich akzeptable statistische Unsicherheit zu berücksichtigen.

Die Schwelle von 3 Prozentpunkten entspricht der Größenordnung, die von der ASCO als akzeptable Schwelle für die Risikodifferenz bei den Fernrezidiven genannt wird [8]. Die Schwelle bleibt damit deutlich unter der Festlegung der ASCO, weil sie sich auf die Gefahr von jeglichen Rezidiven und Neuerkrankungen und nicht nur auf Fernrezidive bezieht.

In Bezug zu dieser 3 %-Grenze für die Risikodifferenz nach 10 Jahren ist die Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,32 für das HR für die vorliegende Fragestellung aufgrund der zugrunde liegenden Annahmen nicht angemessen. Eine Herleitung einer Nichtunterlegenheitsgrenze für das entsprechende HR hängt von der Wahl eines Basisrisikos ab. Für eine Risikodifferenz von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren ergibt sich beispielsweise, ausgehend von einem Risiko von 81 % nach 10 Jahren unter der chemoendokrinen Therapie, eine Nichtunterlegenheitsgrenze von ca. HR 1,18; ausgehend von einem Risiko von 86 % nach 10 Jahren unter der chemoendokrinen Therapie ergibt sich eine Nichtunterlegenheitsgrenze von ca. HR 1,24 (vergleiche Tabelle 11 und Abbildung 4 in Anhang B). Aufgrund der Variabilität der Schwelle in Abhängigkeit von den Annahmen über das Basisrisiko für die chemoendokrine Therapie ist die Anwendung einer bestimmten post hoc definierten Nichtunterlegenheitsgrenze für das HR nicht angebracht. Die Interpretation der Studienergebnisse hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit ist daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet.

Liegen Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben vor, so basieren die Interpretationen der Ergebnisse auf den entsprechenden Risikodifferenzen. Liegen keine Kaplan-Meier-Schätzungen vor, so orientiert sich die Bewertung einer möglichen Nichtunterlegenheit am 95 %-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio.

5.2.2 In der TAILORx-Studie berichtete Endpunkte

Aus der TAILORx-Studie liegen Ergebnisse zu Gesamtüberleben, krankheitsfreiem Überleben, fernrezidivfreiem Überleben und rezidivfreiem Überleben vor. Wie diese Endpunkte in der Studie definiert werden, ist in Tabelle 5 dargestellt. Im Folgenden werden nur noch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zum krankheitsfreien Überleben dargestellt.

Tabelle 5: Definitionen der ausgewerteten Endpunkte

Studie Endpunkt	Definition des Endpunktes
TAILORx	
Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
krankheitsfreies Überleben ^a	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines sekundären Tumors (außer Nichtmelanom-Hautkrebs) oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.
fernrezidivfreies Überleben ^a (im Folgenden nicht dargestellt)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes aufgrund eines Fernrezidivs, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt
rezidivfreies Überleben ^a (im Folgenden nicht dargestellt)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs oder des Todes aufgrund eines Rezidivs
a: Mammografien erfolgten jährlich; weitere bildgebende Verfahren wurden nur eingesetzt, sofern eine Mammografie nicht durchgeführt werden konnte. Die körperlichen Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 5 Jahre alle 3 bis 6 Monate durchgeführt, hiernach jährlich. Diese Intervalle entsprechen in der Größenordnung denen der üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms, was die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestätigt [9-11].	

5.2.3 Gesamtüberleben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25 zum Gesamtüberleben wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 6). Maßgeblich dafür ist der hohe und zwischen den Therapiearmen unterschiedliche Anteil an Protokollverletzerinnen, insbesondere durch Patientinnen mit fehlender Adhärenz gegenüber der randomisierten Therapie.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: Gesamtüberleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TAILORx	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Es liegen keine Angaben dazu vor, ob die Endpunkterheber verblindet waren. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat; RS: Recurrence Score						

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse Gesamtüberleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25

Studie	N	KM (SE) Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	KM (SE) Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
		Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		
TAILORx						
ITT	3312	93,8 (0,5) k. A.	3399	93,9 (0,5) k. A.	0,99 [0,79; 1,22]	0,89
AT	2889	k. A. k. A.	3822	k. A. k. A.	0,97 [0,78; 1,21]	0,78
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS b: Log-Rank-Test, stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS AT: As-treated-Auswertung; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat-Auswertung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzungen für die Überlebenswahrscheinlichkeit zum Ende der Nachbeobachtung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RS: Recurrence Score; SE: Standardfehler für KM						

In der Gruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 zeigt sich nach 9 Jahren für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für die Intention-to-treat-Auswertung als auch für die As-treated-Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie.

5.2.4 Krankheitsfreies Überleben

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25 zum krankheitsfreies Überleben wird als hoch eingeschätzt (vergleiche Tabelle 8). Maßgeblich dafür ist der hohe und zwischen den Therapiearmen unterschiedliche Anteil an Protokollverletzerinnen, insbesondere durch Patientinnen mit fehlender Adhärenz gegenüber der randomisierten Therapie.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25: krankheitsfreies Überleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
TAILORx	hoch	unklar ^a	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Keine Angabe dazu im Text; grundsätzlich ist eine Verblindung der Auswertung einer Mammografie möglich. b: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. ITT: Intention to treat; RS: Recurrence Score						

Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben

Tabelle 9: Ergebnisse krankheitsfreies Überleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25

Studie Auswertung / Subgruppe	N	KM (SE) Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	KM (SE) Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine vs. endokrine Therapie	
TAILORx						
ITT	3312	15,7 (0,8) 400 (12,1)	3399	16,7 (0,9) 436 (12,8)	1,08 [0,94; 1,24]	0,26
AT	2889	k. A. 346 (12,0)	3822	k. A. 490 (12,8)	1,14 [0,99; 1,31]	0,064
Subgruppe TAILORx: Menopausenstatus (ITT)^c						
Prämeno	1203	k. A.	1212	k. A.	1,36 [1,06; 1,75]	0,016 ^d
Postmeno	2109	k. A.	2187	k. A.	0,99 [0,84; 1,17]	0,905 ^d
Subgruppe TAILORx: Alter [Jahre] (ITT)^c						
≤ 50	1077	k. A.	1139	k. A.	1,51 [1,17; 1,96]	0, ^c 002 ^d
51–65	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,89 [0,73; 1,09]	0, ^c 255 ^d
> 65	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,12 [0,81; 1,53]	0, ^c 485 ^d
Subgruppe TAILORx: klinisches Risiko^{f, g} (ITT)						
niedrig	2359	k. A.	2440	k. A.	1,08 [0,91; 1,29]	0,387 ^d
hoch	855	k. A.	842	k. A.	1,05 [0,82; 1,35]	0,701 ^d
<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS</p> <p>b: Log-Rank-Test, stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS; p-Werte > 0,074 werden nach den Kriterien der Studie als Nachweis für Nichtunterlegenheit angesehen.</p> <p>c: Heterogenität zwischen den 2 Gruppen: Q = 4,29, p = 0,038, I² = 76,7 %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran</p> <p>d: eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>e: Heterogenität zwischen den 3 Altersgruppen: Q = 10,09, p = 0,006, I² = 80,2 %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran</p> <p>f: niedriges Risiko hier in Anlehnung an die MINDACT-Studie definiert als geringes Grading und Tumorgröße bis 3 cm; mittleres Grading und Tumorgröße bis 2 cm und hohes Grading bei einer Tumorgröße bis 1 cm; alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko.</p> <p>g: Heterogenität zwischen den Risikogruppen: Q = 0,03, p = 0,856, I² = 0 %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzungen für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses bis zum Ende der Nachbeobachtung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; Postmeno: Frauen nach der Menopause; Prämeno: Frauen vor der Menopause; RS: Recurrence Score; SE: Standardfehler der Kaplan-Meier-Schätzungen</p>						

Oncotype DX RS 11 bis 25 – Vergleich zwischen endokriner und chemoendokriner Therapie

Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben aus dem randomisierten Vergleich der Patientinnen mit RS 11 bis 25 sind in Tabelle 9 dargestellt. In der Gesamtgruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 zeigt sich nach 9 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben für die Intention-to-treat-Auswertung (Hazard Ratio [HR] 1,08; 95 %-KI: [0,94; 1,24]; $p = 0,26$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie. Da der dazugehörige p -Wert ($p = 0,26$) größer ist als 0,074, ist das Studienziel nach den Kriterien der Studie erreicht. Dabei ist zu beachten, dass die ITT-Analyse aufgrund der oben beschriebenen Adhärenzprobleme die Hypothese der Nichtunterlegenheit unterstützt. In der As-treated-Auswertung (HR: 1,14; 95 %-KI: [0,99; 1,31]; $p = 0,064$) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Allerdings wurde in dieser Auswertung das Studienziel der Nichtunterlegenheit nach den Kriterien der Studie nicht gezeigt, da der p -Wert ($p = 0,064$) kleiner als 0,074 ist.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben nach 9 Jahren betragen im chemoendokrinen Therapiearm 84,3 % mit einem Standardfehler (SE) von 0,8 und im endokrinen Therapiearm 83,3 % mit einem SE von 0,9. Die Risikodifferenz ergibt 1,00 Prozentpunkte mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [-1,36; 3,36]. Wird eine Risikodifferenz von 3 Prozentpunkten zugrunde gelegt (vergleiche Abschnitt 5.2.1), so kann für die gesamte Studienpopulation mit einem RS 11 bis 25 daher nicht ausgeschlossen werden, dass die wahre Differenz mehr als 3 Prozentpunkte beträgt.

Die folgenden Ergebnisse beruhen auf ITT-Analysen. Weitere As-Treated-Auswertungen lagen nicht vor. Da für alle weiteren Vergleiche die Kaplan-Meier-Schätzungen nicht dargestellt wurden, orientiert sich die Bewertung für die Nichtunterlegenheit an den 95 %-Konfidenzintervallen für das Hazard Ratio.

Für Patientinnen bis 50 Jahre zeigt sich ein Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie gegenüber der endokrinen Therapie (HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; $p = 0,002$); ebenso für Patientinnen vor der Menopause (HR: 1,36; 95 %-KI: [1,06; 1,75]; $p = 0,016$).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Patientinnen über 50 Jahre ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapien (HR: 0,95; 95 %-KI: [0,80; 1,13]; vergleiche Abbildung 1). Der Interaktionstest zwischen den Patientinnen ≤ 50 Jahre und > 50 Jahre ist statistisch signifikant (Cochrans Q-Test: $Q = 8,65$, $p = 0,003$, $I^2 = 88,4$ %). Ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt sich für Patientinnen nach der Menopause (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,84; 1,17]). Die obere Grenze des Konfidenzintervalls in Höhe von 1,13 aus der metaanalytischen Zusammenfassung der Patientinnen über 50 Jahre, bzw. von 1,17 für postmenopausale Frauen liegen in einer Größenordnung, bei der trotz vorliegender Unsicherheit von einer Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie ausgegangen werden kann. Daraus lässt sich für Patientinnen über 50 Jahre ein Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidung (mit dem Oncotype-DX) für oder gegen eine adjuvante

Chemotherapie ableiten; bei einem RS 11 bis 25 können sie erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

Für Patientinnen bis 50 Jahre mit einem RS von 11 bis 25 (und bei prämenopausalen Patientinnen) zeigt sich ein Nachteil der endokrinen Therapie im Vergleich zur chemoendokrinen Therapie. Eine Empfehlung gegen eine Chemotherapie lässt sich daher für diese Population nicht ableiten.

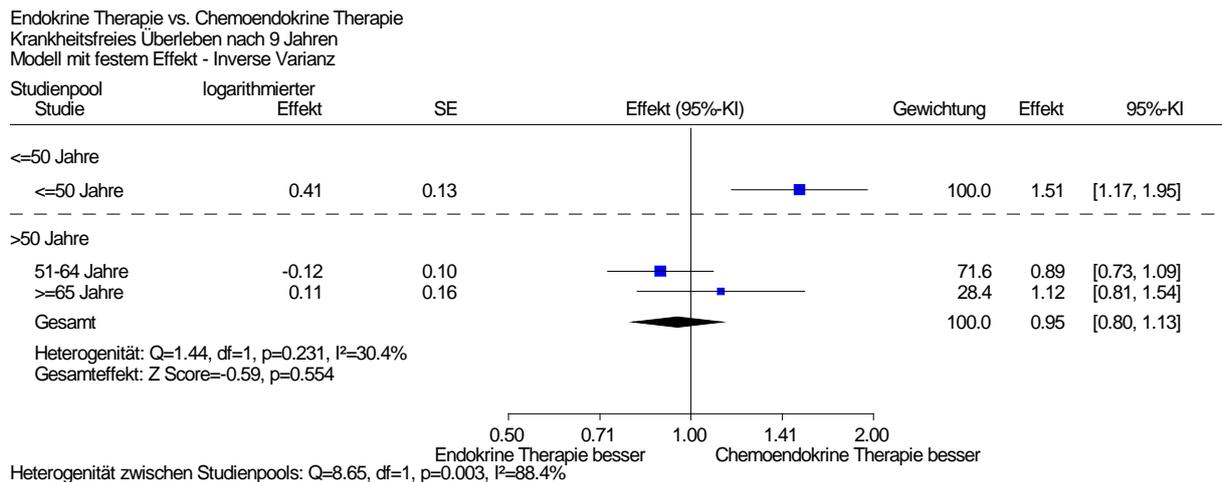


Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach Altersgruppen ≤ 50 Jahre, 51 bis 65 Jahre und > 65 Jahre; Effektmaß Hazard Ratio

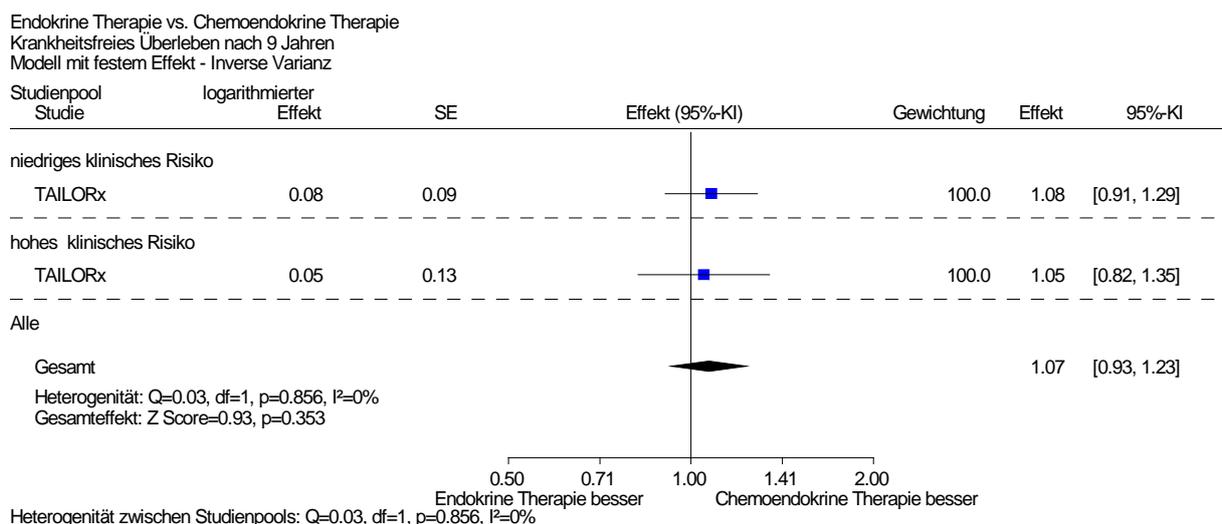


Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren für den Vergleich endokrine Therapie vs. chemoendokrine Therapie; Subgruppenanalysen nach klinischem Risiko; Effektmaß Hazard Ratio

Das klinische Risiko in dieser Studie wird – in Anlehnung an die Risikodefinition in der MINDACT-Studie – als niedrig betrachtet, wenn entweder das Grading gering und Tumorgröße bis 3 cm ist oder ein mittleres Grading bei einer Tumorgröße bis 2 cm vorliegt oder der Tumor bei hohem Grading bis 1 cm groß ist. Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko. Zwischen der klinischen Risikoeinteilung nach den Kriterien der Studie und der Therapie besteht für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben keine statistisch signifikante Interaktion (vergleiche Abbildung 2). Die Ergebnisse unterscheiden sich also nicht – unabhängig davon, ob das klinische Risiko der Patientinnen als hoch oder als niedrig eingeschätzt wurde. Diese fehlende Interaktion legt den Schluss nahe, dass zumindest die in dieser Studie eingesetzte klinische Risikoeinteilung keine Information für die Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie liefert.

Entscheidend für die Bewertung des Ergebnisses ist folgende Annahme: In der Praxis in Deutschland wird aktuell einem Großteil der Patientinnen, denen gemäß der Definition in der Studie ein klinisch hohes Risiko attestiert wird, eine Chemotherapie empfohlen (unabhängig von der Sicherheit der Empfehlung). Die Größe dieses Anteils lässt sich in der Zielpopulation schwer abschätzen. Außerdem fehlen eindeutige Leitlinienvorgaben dazu, wie Tumorgröße und Grading bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie (siehe dazu Abschnitt 8.4) zu berücksichtigen sind. Trotzdem kann unter der oben skizzierten Annahme davon ausgegangen werden, dass durch den Test Patientinnen identifiziert werden können, die von einer Chemotherapie nicht profitieren.

Insgesamt fällt bei der Betrachtung der obenstehenden Ergebnisse der TAILORx-Studie auf: Die Chemotherapie (zusätzlich zur endokrinen Therapie gegeben) erweist sich bei den jüngeren Patientinnen bis 50 Jahre beziehungsweise bei den Patientinnen vor der Menopause gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben als überlegen. Im Unterschied hierzu zeigt die zusätzliche Chemotherapie bei Patientinnen über 50 Jahre beziehungsweise bei den Patientinnen nach der Menopause keinen Vorteil. Bezüglich dieser Merkmale liegen also qualitative Interaktionen vor (vergleiche Abbildung 1 und Tabelle 9). Dies steht im Widerspruch zu der gängigen Annahme konstanter relativer Effekte einer Chemotherapie unabhängig vom Ausgangsrisiko, bei denen davon ausgegangen wird, dass die Gabe einer Chemotherapie grundsätzlich zu einer weiteren Reduktion des Rezidivrisikos führt. Allerdings ist eine Interpretation dieser Beobachtungen durch die hohen Anteile an Protokollverletzerinnen eingeschränkt.

RS 0 bis 10 – endokrine Therapie

In der nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Oncotype DX RS von 0 bis 10 betragen die Kaplan-Meier-Schätzungen nach 9 Jahren für das krankheitsfreie Überleben 84,0 % (SE 1,3 %) und für das Gesamtüberleben 93,7 % (SE 0,8 %). Es handelt sich um prognostische Daten; an dieser Stelle kommt die in D14-01 beschriebene Methodik für reine Prognosestudien jedoch nicht zur Anwendung, da zusätzliche Informationen aus dem randomisierten Teil der Studie vorliegen (vergleiche Abschnitt 5.3).

RS größer als 25 – chemoendokrine Therapie

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für die Überlebensraten nach 9 Jahren betragen für das krankheitsfreie Überleben in der Subgruppe der Patientinnen mit einem RS größer als 25, die zusätzlich zur endokrinen Therapie mit Chemotherapie behandelt wurden, 75,7 % (SE 2,2 %), für das Gesamtüberleben 89,3 % (SE 1,4 %). Trotz Chemotherapie sind diese Überlebensraten wesentlich geringer als in den Gruppen mit niedrigerem RS. Zum Vergleich: Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben bei einem RS zwischen 0 und 25 betragen je nach RS-Bereich und Behandlung zwischen 83,3 % und 84,3 %; für das Gesamtüberleben zwischen 93,7 % und 93,9 %. Somit ist der Biomarker in der Lage, Patientinnen mit einem eindeutig höheren Rezidivrisiko zu erkennen. Aus den Charakteristika der Studienpopulationen (siehe Tabelle 2) geht hervor, dass für 42 % dieser Patientinnen mit einem hohem Rezidivrisiko nach RS das klinische Risiko als gering eingeschätzt worden war. Wie oben beschrieben liegt keine Aufteilung der Ergebnisse nach klinischem Risiko vor. 2 Szenarien sind an dieser Stelle denkbar: Möglich ist, dass in dieser Gruppe der Patientinnen mit einem RS größer als 25 die Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko ein Rezidivrisiko haben, das dem der Patientinnen mit einem RS zwischen 11 und 25 entspricht (und die Patientinnen mit klinisch hohem Risiko ein entsprechend höheres). Oder aber es ist möglich, dass die Ereignisraten bei den Patientinnen mit klinisch niedrigem und klinisch hohem Risiko hier vergleichbar sind. Wie oben für den RS von 11 bis 25 beschrieben gibt es zwischen der klinischen Risikoeinteilung nach den Kriterien der Studie und der Therapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben keine statistisch signifikante Interaktion. Es wird hier deshalb ebenfalls davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse auch bei einem RS größer als 25 nicht in Abhängigkeit vom klinischen Risiko unterscheiden.

5.2.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Unter der Annahme, dass das klinische Risiko in der Studie praxisnah bestimmt wurde, lässt sich aus den oben beschriebenen Studienergebnissen zunächst Folgendes ableiten: Patientinnen über 50 Jahre (oder postmenopausale Patientinnen) mit einem RS von 11 bis 25 können erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Oncotype-DX-Biomarkers für Patientinnen über 50 Jahre.

Ob auch andere Populationen auf Basis des Testergebnisses erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten, lässt sich den Daten nicht unmittelbar entnehmen, da entsprechende Auswertungen und Vergleichsgruppen nicht vorliegen. Eine entsprechende Bewertung lässt sich daher nur aufgrund mehrerer weiterer Annahmen durchführen, die im nachfolgenden Abschnitt erläutert werden.

5.3 Möglicher Einsatz des Oncotype DX auf Basis der Ergebnisse der TAILORx-Studie

Im folgenden Abschnitt wird zunächst dargestellt, für welche Patientinnen sich auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie ableiten lässt. Daraus ergibt sich dann, welche Patientinnen getestet werden sollten.

5.3.1 Patientinnen, denen auf Basis des Testergebnisses eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden kann

Patientinnen über 50 Jahre oder postmenopausal

Bei einem RS von kleiner als 26 können diese Patientinnen erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

Diese Empfehlung basiert zum einen auf dem oben beschriebenen Ergebnis für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der Subgruppe der Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 (HR: 0,95; 95 %-KI: [0,80; 1,13]). Zum anderen ist es plausibel, dass beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben das Risiko für Ereignisse im RS-Bereich 0 bis 10 gegenüber dem von 11 bis 25 zumindest nicht ansteigt. Dies legen Modellierungen der Studienautoren zu Fernrezidiven in Abhängigkeit vom RS nahe (Abbildung S9 in [5]). Infolge kann man davon ausgehen, dass nicht nur die Patientinnen mit einem mittleren RS, sondern auch die mit einem niedrigen RS erwägen können auf eine Chemotherapie zu verzichten. Die Ergebnisse für Patientinnen nach der Menopause weisen in die gleiche Richtung.

Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal

Erst ab einem RS von 0 bis 10 können jüngere Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausalen Patientinnen) erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Patientinnen mit einem mittleren oder hohen RS sollte eine Chemotherapie empfohlen werden. Diese Empfehlungen basieren auf den im Folgenden beschriebenen Ergebnissen und Überlegungen:

Für die Patientinnen bis 50 Jahre zeigt sich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der randomisierten Gruppe der Patientinnen mit RS 11 bis 25 ein Vorteil der chemoendokrinen Therapie (HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; $p = 0,002$). Daher kann diesen Patientinnen auf Basis des Tests kein Verzicht auf eine chemoendokrine Therapie empfohlen werden. Offen bleibt zunächst, ob dies auch für die Patientinnen dieser Altersgruppe mit einem niedrigen RS, d. h. 0 bis 10 gilt. Die von den Studienautoren dargestellten Ergebnisse erlauben keine direkte Einschätzung, da in der Gruppe von Patientinnen mit RS 0 bis 10 kein randomisierter Vergleich durchgeführt, sondern alle Patientinnen ausschließlich mit endokriner Therapie behandelt wurden. Des Weiteren gibt es für diese Gruppe keine Analysen für jüngere Patientinnen und hohem klinischem Risiko.

Allerdings zeigt eine nach dem RS stratifizierte Analyse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben keinen Vorteil der chemoendokrinen Therapie in der Gruppe der Patientinnen mit RS 11 bis 15 (HR: 0,99; 95 %-KI: [0,62; 1,58]), während der Vorteil der chemoendokrinen Therapie in den Patientinnen mit RS größer als 15 weiterhin zu sehen ist (Tabelle 10).

Tabelle 10: Subgruppenanalysen nach RS 11 bis 15, 16 bis 20, 21 bis 25 bei Patientinnen bis 50 Jahre (ITT)^a

Studie Subgruppe	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine vs. endokrine Therapie	
TAILORx						
RS 11–15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,99 [0,62; 1,58]	0,966 ^d
RS 16–20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,90 [1,27; 2,84]	0,002 ^d
RS 21–25	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	1,70 [1,03; 2,80]	0,038 ^d
a: Heterogenität zwischen den 3 Gruppen: $Q = 4,60$, $p = 0,100$, $I^2 = 56,5$ %; eigene Berechnung, Q-Test nach Cochran b: Cox-Proportional-Hazards-Modell, vermutlich stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS. c: Log-Rank-Test, stratifiziert für Tumorgröße, Menopausenstatus, geplante Chemotherapie, geplante Strahlentherapie und RS. d: eigene Berechnung, asymptotisch HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Patientinnen; RS: Recurrence Score						

Ein vergleichbares Ergebnis zeigt die analoge Analyse der prämenopausalen Patientinnen. Diese Überlegungen werden unterstützt durch Analysen des Endpunktes Fernmetastasen bei Patientinnen bis 50 Jahre. In einer Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen, dem RS als ordinale Variable und der Therapie in der gesamten Studienpopulation untersucht (vergleiche Abbildung 3 in Anhang A). In dieser Analyse wurde sowohl für Tumorgröße als auch für die Histologie (Grading) adjustiert. In der Analyse zeigt sich eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Risiko für Fernmetastasen und dem RS. In der randomisierten Gruppe der Patientinnen zeigt sich über den Bereich RS 11 bis 25 ein Unterschied im Risiko zwischen den Therapiearmen, wobei der Unterschied mit niedrig werdendem RS geringer wird.

Der Verlauf des modellierten Risikos in der Gruppe mit RS 0 bis 10 führt dabei die Entwicklung des endokrinen Therapiearms in der Gruppe mit RS 11 bis 25 fort. Unter der Annahme, dass der Unterschied zwischen den Therapiearmen in der Gruppe der Patientinnen mit RS 0 bis 10 sich weiterhin verringert, könnte der Test benutzt werden, jüngere Patientinnen zu identifizieren, die nicht von einer chemoendokrinen Therapie profitieren würden. Inwieweit sich diese Gedankengänge auf den Endpunkt krankheitsfreies Überleben übertragen lassen ist unklar.

5.3.2 Für welche Patientinnen ist der Test sinnvoll?

Da es – basierend auf den Ergebnissen der TAILORx-Studie sowie basierend auf begründeten oben beschriebenen Annahmen – sowohl bei den Patientinnen über 50 Jahre als auch bei den jüngeren Patientinnen Subgruppen gibt, die erwägen können, auf eine Chemotherapie zu verzichten, sollten alle Patientinnen getestet werden. Patientinnen über 50 Jahre (oder

postmenopausale Patientinnen) würden dann bis zu einem RS von 25 die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten; Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausale Patientinnen) würden nur bis zu einem RS von 10 die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Alle Patientinnen mit einem höheren RS erhalten eine Empfehlung für eine Chemotherapie. Davon ausgenommen bleiben selbstverständlich Patientinnen, für die auf Basis klinischer Faktoren keine Unsicherheit hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie besteht. Somit kann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie festgestellt werden.

Eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie auf Basis klinischer Risikofaktoren hat sich zumindest auf Basis der in der TAILORx-Studie angewendeten Risikodefinition als nicht zielführend erwiesen, da für das krankheitsfreie Überleben keine Interaktion zwischen klinischem Risiko und Behandlungseffekt beobachtet wird. Dies schließt jedoch die grundsätzliche Eignung klinischer Risikofaktoren zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie nicht aus.

Da in der Studie TAILORx keine Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eingeschlossen wurden, lässt sich weder ein Nutzen noch eine Empfehlung zur Anwendung des Tests bei dieser Subgruppe der Zielpopulation dieser Bewertung ableiten.

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Mit der Publikation der TAILORx-Studie (Sparano 2018) wurden erstmals Ergebnisse einer fast 10-jährigen Nachbeobachtung für einen randomisierten Vergleich zwischen Chemotherapie versus keine Chemotherapie (hier chemoendokrine Therapie versus endokrine Therapie) in einer durch einen Biomarker definierten Gruppe vorgelegt. Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie das krankheitsfreie Überleben untersucht – ein für diesen Bericht patientenrelevanter Endpunkt. Damit erfüllt erstmals eine rein prospektiv geplante RCT die Einschlusskriterien dieser Bewertung des Nutzens einer biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Die maximale Nachbeobachtungszeit betrug in der TAILORx-Studie circa 9 Jahre (Median ca. 7,5 Jahre) und liegt damit unter der für diese Bewertung geforderten Dauer von 10 Jahren. Die Ergebnisse beruhen auf einem Datenschnitt, der nach dem Erreichen der vorgegebenen Anzahl an 835 Ereignissen des Endpunktes krankheitsfreies Überleben durchgeführt wurde. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse als geeignet betrachtet, in diese Bewertung einzufließen.

Es fällt auf und muss bei der Übertragung der Ergebnisse in die Versorgung beachtet werden, dass in der TAILORx-Studie mit anderen Bereichen des RS gearbeitet wurde als aktuell vom Anbieter eingesetzt werden [12]: Auf der Homepage von Oncotype beginnt der hohe RS bei 31 (versus 26 in der Studie) und der niedrige RS geht bis 17 (versus 10 in der Studie). Alle Aussagen zu dem Oncotype-DX-Biomarker basieren auf den in der Studie verwendeten Bereichen des RS.

6.1 Fehlende Vergleiche bei niedrigem und hohem RS

Problematisch am Design der Studie ist, dass dieses darauf basiert, dass der Nutzen einer biomarkerbasierte Strategie für 2 Subgruppen als gegeben angenommen wird – und zwar für die Gruppe mit einem niedrigen RS und die mit einem hohen RS. Basierend auf dieser Annahme erhalten die Patientinnen mit einem niedrigen RS die Empfehlung für eine rein endokrine Therapie und die mit hohem RS eine Empfehlung für eine Chemotherapie. Ein Vergleich zwischen Chemotherapie versus keine Chemotherapie wurde in diesen beiden durch den Biomarker definierten Gruppen folglich nicht untersucht. Zudem fehlt in den beiden Gruppen mit niedrigem und mit hohem RS eine stratifizierte Auswertung nach Alter / Menopausenstatus und klinischem Risiko. Durch diese Designmerkmale wird die Ableitung konkreter Empfehlungen, für welche Subgruppe eine biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie indiziert ist, erschwert. Solche Empfehlungen müssen daher auf mehreren Annahmen basieren.

6.2 Anmerkung zur klinischen Risikoeinschätzung auf Basis von Ergebnissen in TAILORx

Bei den Studiencharakteristika der Patientinnen mit einem hohen RS fällt auf, dass der Anteil an Patientinnen mit einem negativen Progesteronrezeptorstatus mit 29 % recht hoch ist. In den anderen Gruppen liegt dieser Anteil nur bis 8 %. Es bleibt zu untersuchen, inwieweit dieser Faktor eine klinische Risikoeinschätzung möglicherweise sinnvoll ergänzen könnte.

7 Fazit

Aus der TAILORx-Studie kann ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie abgeleitet werden. Dies gilt für den Test Oncotype DX. Das Testergebnis kann Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen. Für Patientinnen mit befallenen Lymphknoten liegen keine Daten vor.

Grundlage für diese Bewertung waren zum einen Ergebnisse aus den randomisierten Studienarmen der TAILORx-Studie im mittleren RS-Bereich und zum anderen – basierend auf diesen Ergebnissen – Annahmen zur Wirkung der Chemotherapie im niedrigen und im hohen RS-Bereich. Diese Annahmen waren erforderlich, da es für diese beiden RS-Bereiche keine vergleichenden Daten gab. Die getroffenen Aussagen gelten nicht für Patientinnen, für die bereits auf Basis klinischer Faktoren eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie getroffen werden kann.

Die Daten der Studie Laekholm 2018 konnten nicht berücksichtigt werden, da in dieser Studie der primär relevante Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht berichtet wurde.

8 Kommentar

8.1 Fehlende Auswertungen

Laut Studienprotokoll war in der TAILORx-Studie auch geplant, die prognostische Güte des RS und die der Risiko-Rankings aus dem webbasierten Instrument Adjuvant! Online in gemeinsamen Modellen zu betrachten, um so herauszufinden, inwieweit sich die beiden Instrumente ergänzen. Denkbar ist nämlich, dass die Einbindung des RS in ein solches Instrument die Einschätzung bezüglich des Rezidivrisikos noch weiter verbessert und infolge eine fundiertere Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie gegeben werden kann. Solche Modellierungen wurden in der aktuellen Publikation noch nicht vorgelegt. Möglicherweise kann das auf die Einstellung der Adjuvant!-Online-Webseite zurückgeführt werden. Da mit PREDICT [13] mittlerweile ein nachfolgendes Instrument vorgelegt wurde, könnten solche Modellierungen mit diesem Instrument durchgeführt werden.

8.2 Fehlende Erfassung unerwünschter Ereignisse in der Studie TAILORx

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie zwar erhoben, aber nur beschränkt auf bisher unbekannte Ereignisse im Rahmen der Meldepflicht an die zuständigen Behörden. Eine systematische Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte nicht. Hiermit wurde eine Chance für einen direkten Vergleich vertan, welcher Schaden durch die Chemotherapie den vermiedenen Rezidiven gegenübersteht.

8.3 Ergebnisse der Prognosestudie Laenkholm 2018

Die Studie Laenkholm 2018 wurde für die Bewertung als nicht verwertbar eingestuft. Es liegt aber eine explizite Beauftragung der Bewertung der Studie durch den G-BA vor. Daher werden die Ergebnisse im nachfolgenden Teil des Kommentars diskutiert. Dieses Vorgehen entspricht zudem demjenigen bei den ebenfalls als nicht verwertbar eingestuften Prognosestudien im Abschlussbericht D14-01.

Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht erhoben

In dieser Bewertung wurde für Prognosestudien als einzige relevante Zielgröße das krankheitsfreie Überleben festgelegt. In der Studie Laenkholm 2018 wurden ausschließlich die Endpunkte Gesamtüberleben, fernrezidivfreies Überleben und rezidivfreies Überleben untersucht. Keiner dieser Endpunkte erfasst alle patientenrelevanten Ereignisse zum Wiederauftreten einer Krebserkrankung. So wird explizit in der Publikation festgehalten, dass folgende Ereignisse (abweichend vom Endpunkt krankheitsfreies Überleben) nicht in die berichteten Endpunkte einfließen: Sekundärtumore, kontralateraler Brustkrebs und Tod durch andere Gründe als Brustkrebs. Darüber hinaus liegen zum Endpunkt rezidivfreies Überleben – bezeichnet als „time to any recurrence“ – ausschließlich Auswertungen in Form des Hazard Ratios vor zum Vergleich der durch den Biomarkertest gebildeten Patientengruppen mit unterschiedlichen Risiken. Diese Ergebnisse lassen sich nicht in eine Größe umrechnen, die zur Bewertung des absoluten Rezidivrisiko der Patientinnen geeignet wäre, für die der Biomarker-Test ein niedriges Risiko attestiert. Dies ist aber für die Bewertung von

Ergebnissen reiner Prognosestudien notwendig (siehe nachfolgenden Abschnitt „Festgelegter Grenzwert nicht erreicht“).

Zusammenfassend lassen sich den Ergebnissen keine bewertungsrelevanten Informationen entnehmen.

Festgelegter Grenzwert nicht erreicht

Das Fernrezidivrisiko in der Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko gemäß Prosigna Score nach PAM50 liegt für Patientinnen ohne befallene Lymphknoten bei 5,0 % [2,9 %; 8,0 %] und bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten bei 3,5 % [1,9 %; 6,1 %]. Dieses Ergebnis erstaunt insofern, als dass hier das Rezidivrisiko bei den Patientinnen ohne befallene Lymphknoten höher ist als bei den Patientinnen, die bis zu 3 befallene Lymphknoten aufweisen. Die Autoren sehen eine Erklärung dieses Phänomens darin, dass Patientinnen ohne betroffene Lymphknoten mit Tumorgröße ≤ 2 cm und Grading 1 nicht in die Analyse eingeschlossen wurden.

Die Ergebnisse zeigen, dass bereits beim Endpunkt Fernrezidive das Konfidenzintervall des Rezidivrisikos nicht unter dem in der Methodik der Bewertung festgelegten Grenzwert von 5 % für das 10-Jahres-Rezidivrisiko (bezogen auf krankheitsfreies Überleben) liegt. Würden auch noch – wie im Endpunkt krankheitsfreies Überleben – lokoregionale Rezidive, kontralateraler Brustkrebs, Tod durch andere Gründe als Brustkrebs und Sekundärtumore berücksichtigt, dann dürfte das Rezidivrisiko bei den untersuchten Patientinnen entsprechend noch deutlich höher liegen. Die Tabelle im Appendix der Publikation Laenkholm 2018 erlaubt eine Abschätzung der Größenordnung fehlender Ereignisse. Die konkurrierenden Risiken zum fernrezidivfreien Überleben erreichen mit 382 Ereignissen eine deutlich höhere Anzahl als die für den Endpunkt selbst (274). Stark vereinfacht, ist es plausibel, dass die Werte für krankheitsfreies Überleben die doppelte Größenordnung wie die des fernrezidivfreien Überlebens erreichen. Somit könnten die Schätzer für krankheitsfreies Überleben Werte im Bereich von 10 % annehmen. Der in der Bewertungsmethodik festgelegte Grenzwert für das 10-Jahres-Rezidivrisiko von 5 % wäre dann durch Berücksichtigung aller für das krankheitsfreie Überleben relevanten Ereignisse sowohl in der Punktschätzung als auch durch die Konfidenzintervalle deutlich überschritten.

Beibehaltung des 5 %-Grenzwertes für das 10-Jahres-Rezidivrisiko

Die Nutzenbewertung (siehe Abschnitt A10 im Abschlussbericht D14-01 [1]) umfasst eine Methodik zur Bewertung von Prognosestudien, die Patientinnen beobachten, die durch einen biomarkerbasierten Test identifiziert wurden und ausschließlich eine endokrine Therapie erhalten. Dafür wurde ein Grenzwert von 5 % für deren 10-Jahres-Rezidivrisiko (bezogen auf krankheitsfreies Überleben) festgelegt. Dieser Festlegung liegen 2 Annahmen zugrunde. Bei Erreichen / Unterschreiten dieser Grenze ist allenfalls ein Effekt einer Chemotherapie in der Größenordnung von 1 Prozentpunkt zu erwarten, und ab diesem Punkt dürfte die Chemotherapie aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen nicht mehr zu rechtfertigen sein. In der vorliegenden TAILORx-Studie ist bei den durch den Biomarker identifizierten

Patientinnen (RS 11 bis 25) ein Chemotherapieeffekt von nur circa 1 Prozentpunkt Risikoreduktion bei krankheitsfreiem Überleben zu beobachten. Allerdings beträgt in diesem Fall das Risiko der Patientinnen ohne Chemotherapie knapp 17 %. Dies verwundert vor dem Hintergrund der oben skizzierten Annahme, dass ein solch kleiner Chemotherapieeffekt erst unter einem Risiko von 5% zu erwarten ist. Diese Diskrepanz zwischen dem auffällig geringen relativen Chemotherapieeffekt in der Studie TAILORx und der Grundlage der Herleitung der angewandten 5 %-Grenze wird nachfolgend diskutiert.

Die der Grenzwertentwicklung zugrunde liegende Annahme eines relativen Chemotherapieeffektes von 20 % ist angelehnt an die Publikation Peto et al. 2012 [14]. Die Autoren kommen auf Basis von Daten von 100 000 Patientinnen zu dem Schluss, dass aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen können. Allein auf Basis einer einzigen Studie ist es nicht zu rechtfertigen, davon auszugehen, dass auch für andere Studien mit weiteren biomarkerbasierten Tests gilt, dass die von dem Test identifizierten Frauen auch bei einem deutlich höheren Rezidivrisiko als 5 % nur mit einem marginalen Chemotherapieeffekt rechnen können. Denkbar wäre beispielsweise, dass der geringe Therapieeffekt bei den Patientinnen mit mittlerem Oncotype-DX-Score nicht eine verallgemeinerbare Eigenschaft der Chemotherapie ist, sondern auf spezifische prädiktive Eigenschaften des angewandten Tests zurückgeht oder auch auf die spezifische Situation in der TAILORx-Studie (z. B. Adhärenz). Daher ist es sinnvoll, auch weiterhin als Grenzwert zur Abschätzung eines (in Prognosestudien nicht gemessenen) möglichen Chemotherapieeffektes den Wert von 5 % zu wählen.

8.4 Leitlinienvorgaben zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie

In den aktuellen Leitlinien gibt es – wie nachfolgend beschrieben – keine klaren und auch keine einheitlichen Empfehlungen zum Einsatz von Chemotherapie in der in diesem Bericht zu betrachtenden Population (mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten).

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom gibt es in der S3-Leitlinie [11] bei hohem Rezidivrisiko eine Indikation für eine Chemotherapie. Dieses wird unter anderem definiert als hohes Ki-67, Grading 3, junges Erkrankungsalter und Lymphknotenbefall. Die Tumorgöße fließt nicht ein.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie empfiehlt bei ihren subtypspezifischen Strategien zur Systemtherapie für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und „niedrigem Risiko“ eine endokrine Therapie ohne Chemotherapie und für die Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und „hohem Risiko“ eine Chemotherapie und anschließend eine endokrine Therapie – ohne jedoch weiter auf das niedrige oder hohe Risiko einzugehen [10].

Die Leitlinie der DGHO empfiehlt für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine Genexpressionsanalyse, wenn mindestens 1 Risikofaktor

für eine Chemotherapie spricht. Zu Risikofaktoren, die für eine Chemotherapie sprechen gehören in dieser Leitlinie Grading 3, 4 oder mehr befallene Lymphknoten und eine ausgedehnte Gefäßinfiltration [15].

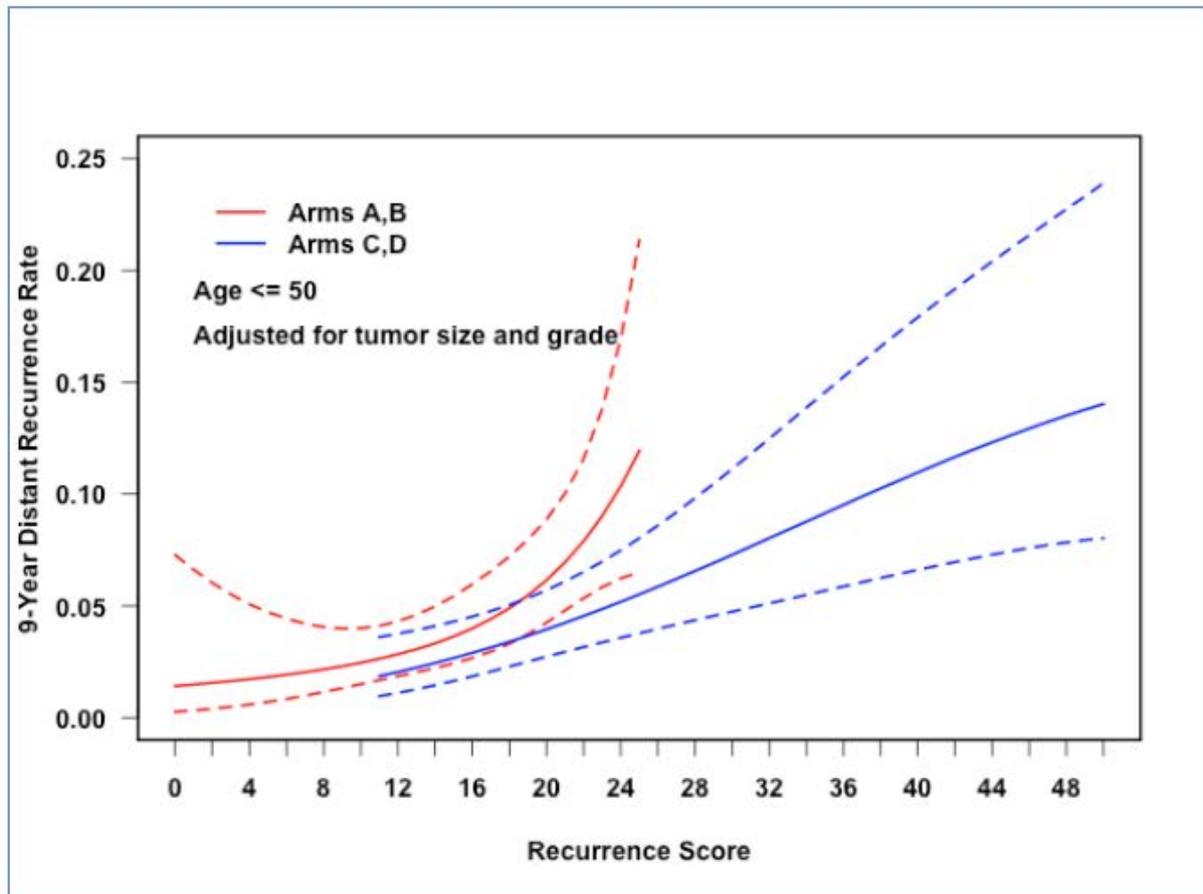
Die oben beschriebenen Empfehlungen verdeutlichen die Unsicherheit darüber, ob die Einteilung des klinischen Risikos in der TAILORx-Studie dem entspricht, wie in Deutschland das klinische Risiko zur Entscheidung über eine Chemotherapie bewertet wird.

9 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag D14-01 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 457). URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 111-121.
3. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(8): 735-740.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Supplementary appendix to: "Prospective trial of adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer" (*N Engl J Med* 2018; 379(2): 111-121) [online]. 2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1804710/suppl_file/nejmoa1804710_appendix.pdf.
6. Moller S, Jensen MB, Ejlersen B, Bjerre KD, Larsen M, Hansen HB et al. The clinical database and the treatment guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG): its 30-years experience and future promise. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 506-524.
7. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 2127-2132.
8. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1134-1150.
9. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, Esserman LJ, Grunfeld E, Halberg F et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(7): 961-965.

10. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome: Brustkrebs Nachsorge [online]. 10.03.2018 [Zugriff: 26.07.2018]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/AGO_2018_PDF_Deutsch%20mit%20Literatur/2018D%2017_Brustkrebs%20Nachsorge_mit%20Literatur.pdf.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 4.0 [online]. 12.2017 [Zugriff: 26.07.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.0.pdf.
12. Genomic Health. Oncotype DX Breast Recurrence Score: interpreting the results [online]. [Zugriff: 24.07.2018]. URL: <https://www.oncotypeiq.com/en-US/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/interpreting-the-results>.
13. Public Health England, Cambridge University. PREDICT tool: version 2.0 [online]. [Zugriff: 26.07.2018]. URL: http://www.predict.nhs.uk/predict_v2.0.html.
14. 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.
15. Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2018 [Zugriff: 27.07.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/pdf/index.pdf>.

Anhang A – Sonstige Abbildungen



Studienarm A: RS 0 bis 10 – endokrine Therapie; Studienarm B: RS 11 bis 25 – endokrine Therapie;
Studienarm C: RS 11 bis 25 – chemoendokrine Therapie; Studienarm D: RS größer als 25 – chemoendokrine Therapie

Abbildung 3: Fernmetastasen nach 9 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score (RS); für Patientinnen bis 50 Jahre in allen Studienarmen; Modellierung mit einer Regressionsanalyse basierend auf Splines mit 2 Freiheitsgraden, adjustiert für Tumorgröße (≤ 2 cm vs. > 2 cm) und Histologie (Abbildung entnommen aus [5])

Anhang B – Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze

Die Studienautoren interpretieren die Ergebnisse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben für die gesamte Studienpopulation mit einem RS 11 bis 25 als Nachweis der Nichtunterlegenheit. Die Autoren gehen dabei von einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 1,32 für das HR aus. Die Herleitung dieser Grenze beruht auf der Annahme, dass sich das krankheitsfreie Überleben zwischen der endokrinen und der chemoendokrinen Therapie nach 5 Jahren um 3 Prozentpunkte unterscheidet, basierend auf Raten von 87 % unter endokriner Therapie und von 90 % unter chemoendokriner Therapie. Eine weitere Annahme ist die konstante Ausfallrate (Hazards) in den Therapiearmen in einem Cox-Proportional-Hazards-Modell. Aus dieser Annahme folgt, dass die dazugehörige Überlebenswahrscheinlichkeiten S_0 exponentialverteilt sind, genauer

$$S_0(t) = \exp(-\lambda \times t).$$

Dabei bezeichnet λ die Ereignisrate der Exponentialverteilung und t den Zeitraum der Nachbeobachtung.

Mit den obigen Angaben ergeben sich für die Therapiearme folgende Terme:

- $S_0^C = \exp(-\lambda_C \times 5) = 0,90$ für den chemoendokrinen Therapiearm; und
- $S_0^E = \exp(-\lambda_E \times 5) = 0,87$ für den endokrinen Therapiearm.

Nach Umformung via $\lambda = \frac{\log(S_0(t))}{-t}$ ergeben sich für die Ereignisraten $\lambda_C = 0,021$ und $\lambda_E = 0,028$. Das entsprechende Hazard Ratio ist im Fall exponentialverteilter Überlebenswahrscheinlichkeiten und dem Cox-Proportional-Hazards-Modell der Quotient der Ereignisraten, also $HR = \frac{\lambda_E}{\lambda_C} = \frac{0,028}{0,021} = 1,32$.

Das $HR = 1,32$ als Nichtunterlegenheitsgrenze ist bedingt auf die Ereignisraten in den Therapiearmen nach 5 Jahren und entspricht einer Differenz von 3 Prozentpunkten. Zu einem Zeitpunkt t ergibt sich unter diesen Voraussetzungen die Differenz in Prozentpunkten aus der Gleichung

$$100 \times (S_0^C(t) - S_0^E(t)).$$

Nach 9 Jahren ergibt dies einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarten von ca. 4,9 Prozentpunkten und nach 10 Jahren einen Unterschied von 5,3 Prozentpunkten (vergleiche Abbildung 5).

Die im Bericht beispielhaft genannten Nichtunterlegenheitsgrenzen ergeben sich analog zu Tabelle 11.

Tabelle 11: Beispielhafte Nichtunterlegenheitsgrenzen für eine Differenz von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren

Überlebenswahrscheinlichkeiten nach 10 Jahren (vorgegeben)		Ereignisraten		Hazard Ratio
$S_0^C(10)$	$S_0^E(10)$	λ_C	λ_E	$HR = \lambda_E / \lambda_C$
0,81	0,78	0,021	0,025	1,18
0,86	0,83	0,015	0,019	1,24

Abbildung 4 zeigt weitere mögliche Nichtunterlegenheitsgrenzen in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben unter chemoendokriner Therapie.

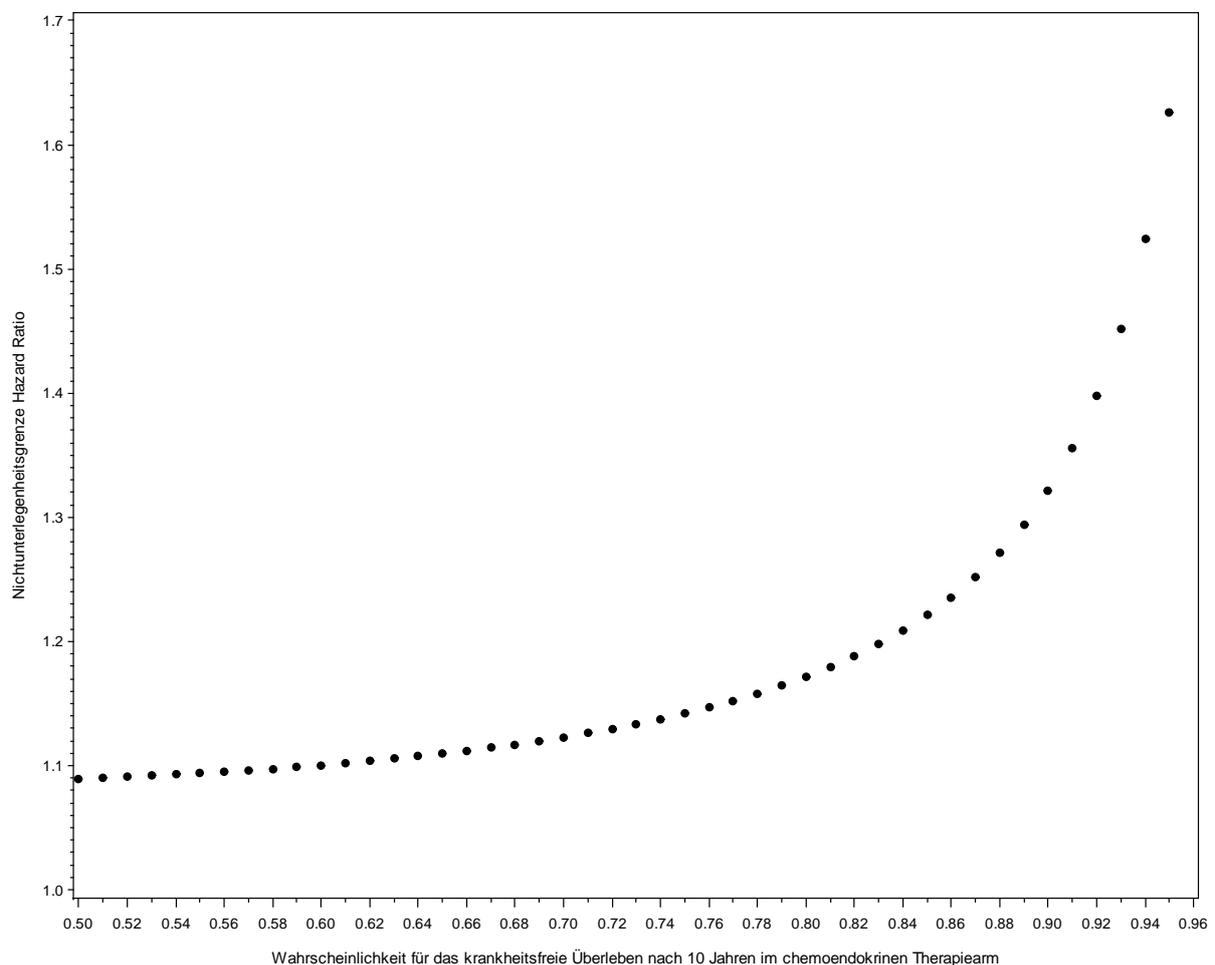


Abbildung 4: Nichtunterlegenheitsgrenzen für das Hazard Ratio in Abhängigkeit von der Wahrscheinlichkeit für krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren unter chemoendokriner Therapie

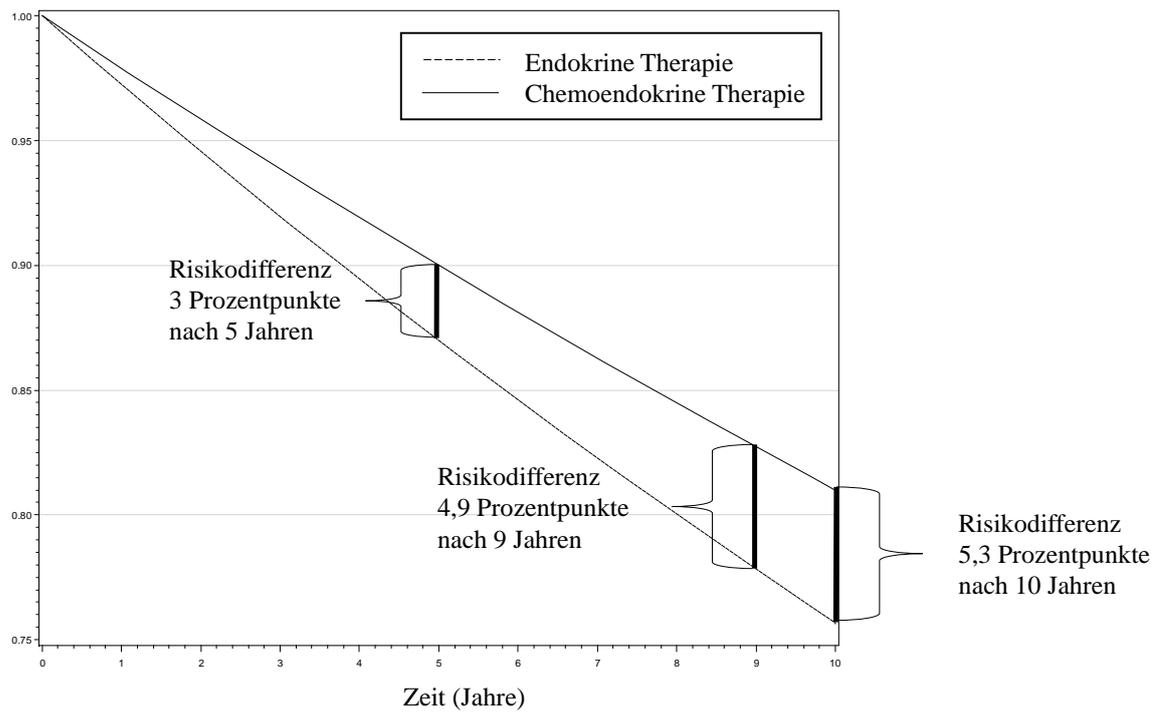


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Risikodifferenzen nach 5, 9 und 10 Jahren basierend auf der Herleitung der Nichtunterlegenheitsgrenze der Studienautoren