

## **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 (Laekholm 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.