

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 12.07.2019 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 als Aktualisierung zum Auftrag D14-01 beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung sind die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zu einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie

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

unter Berücksichtigung folgender Aspekte:

- die biomarkerbasierten Tests uPa/PAI-1 (Femtelle), Oncotype DX, EndoPredict / EPclin, MammaPrint, Breast Cancer Index, Prosigna, IHC4 Test,
- die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und rezidivfreies Überleben jeweils über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren.

Methoden

Die Zielpopulation der Bewertung waren Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Die Prüflintervention bildete eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Als Vergleichsintervention galt eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie.

Basis für die Durchführung dieser aktualisierenden Bewertung waren – unter Berücksichtigung der aktuellen Allgemeinen Methoden des IQWiG [1] – die Methoden des Abschlussberichts D14-01 [2] sowie die Ergebnisse aus dem Abschlussbericht D14-01 und dem Addendum D18-01 [3]. Die vorliegende Bewertung beschränkte sich auf die biomarkerbasierten Tests uPa/PAI-1 (Femtelle), Oncotype DX, EndoPredict / EPclin, MammaPrint, Breast Cancer Index, Prosigna und IHC4 Test.

Neben randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) wurden auch Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien) mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren eingeschlossen. Hierbei wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und rezidivfreies Überleben betrachtet. Da im Addendum D18-01 ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX abgeleitet worden war, wurde in diesem Rapid Report auch über Konkordanzstudien (Konkordanz des Oncotype DX mit den anderen

zu betrachtenden Biomarkertests) geprüft, inwieweit die Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit der des Oncotype DX übereinstimmen.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister sowie die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Die Aktualisierung der Informationsbeschaffung erfolgte für den Zeitraum, der nicht durch die Recherche für die Nutzenbewertung zum Auftrag D14-01 abgedeckt war (also ab November 2015), für Publikationen in deutscher oder englischer Sprache. Zusätzlich erfolgte eine fokussierte Informationsbeschaffung zu Konkordanzstudien.

Die Ergebnisse wurden deskriptiv und tabellarisch dargestellt. Sie wurden – im Unterschied zu dem Abschlussbericht D14-01 – auch dann berücksichtigt, wenn sie auf Studien mit einem Anteil von weniger als 70 % in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen basieren. Die qualitative Ergebnissicherheit der Prognosestudien wurde anhand des Kriteriums Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen bestimmt.

Ergebnisse

Auf Basis der Informationsbeschaffung wurden außer den bereits aus den vorangegangenen Projekten bekannten 3 randomisierten kontrollierten Studien 12 Prognosestudien sowie 7 Konkordanzstudien als relevant für die vorliegende Fragestellung betrachtet. Es wurden 5 laufende RCTs sowie 3 laufende Prognosestudien identifiziert. Des Weiteren wurde 1 abgebrochene RCT ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 23.09.2019 statt.

Durch die Updaterecherche nach RCTs wurde 1 zusätzliche Publikation (zur bereits bekannten Studie TAILORx) identifiziert. Daraus ergab sich kein Grund, das Fazit der Nutzenbewertung für den Test Oncotype DX im Bericht D18-01 infrage zu stellen. Die damals im Projekt getroffenen Annahmen stehen denen der jetzt publizierten weiteren Analysen nicht entgegen.

Aus Prognosestudien liegen Ergebnisse für Patientinnen mit und ohne Befall der Lymphknoten vor. Für Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten gilt: Das Risiko, ohne eine Chemotherapie zu versterben (Gesamtmortalität), wurde in 4 Prognosestudien untersucht, von denen 2 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Die mithilfe des Oncotype DX der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen wiesen eine Mortalität im Bereich von maximal 7 % bis 14 % auf (obere Grenzen des Konfidenzintervalls der 4 Studien). Die entsprechenden Werte für die untersuchten Tests EndoPredict (11 %), MammaPrint (12 %) und Prosigna (13 %) lagen in einer ähnlichen Größenordnung.

Das Risiko ohne Chemotherapie ein Fernrezidiv zu erleiden, wurde in 10 Prognosestudien untersucht, von denen 6 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Bei den in 4 Studien mithilfe des Oncotype DX der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen trat im Bereich von maximal 5 % bis 10 % ein Fernrezidiv auf (obere Grenzen des Konfidenzintervalls der 4 Studien). Die entsprechenden Werte für die Tests Breast Cancer Index (7 %), EndoPredict (6 % und 7 %), EPclin (6 % und 10 %), IHC4 (9 %) und Prosigna (6 % und 8 % sowie 41 % aus 1 kleinen Studie) lagen in einer ähnlichen Größenordnung.

Für Patientinnen mit Befall der Lymphknoten gilt: Das Risiko ohne Chemotherapie zu versterben (Gesamtmortalität), wurde in 1 Prognosestudie mit hoher Ergebnissicherheit untersucht. Die mithilfe des Oncotype DX der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen wiesen eine Mortalität von maximal 15 % auf (obere Grenze des Konfidenzintervalls). Der entsprechende Wert für EndoPredict lag bei 11 %, für MammaPrint bei 12 % und für Prosigna bei 8 %.

Das Risiko ohne Chemotherapie ein Fernrezidiv zu erleiden, wurde in 5 Prognosestudien untersucht, von denen 4 eine geringe Ergebnissicherheit aufwiesen. Bei den in 1 Studie mithilfe des Oncotype DX der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen trat bei maximal 30 % ein Fernrezidiv auf (obere Grenze des Konfidenzintervalls). Der entsprechende Wert für Breast Cancer Index lag bei 25 %, für EndoPredict bei 25 % und 32 %, für EPclin bei 8 % und 21 %, und für Prosigna bei 23 % und 6 %. Dies entspricht über alle Studien und Biomarkertests hinweg einer Spanne von 6 % bis maximal 32 %.

Für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben bzw. brustkrebsspezifisches Überleben lagen jeweils nur Daten zu Oncotype DX bzw. Prosigna vor. Zum Test uPa/PAI-1 (Femtele) wurde keine Prognosestudie identifiziert.

Es fällt auf, dass der Anteil der Patientinnen, die die Tests in den Prognosestudien der Niedrigrisikogruppe zuordnen (testnegativ), je nach Studie und Biomarkertest stark schwankt. Die entsprechende Spanne beträgt 19 % bis 86 %. Die im Rahmen dieses Berichts untersuchten biomarkerbasierten Tests identifizieren also alle mehr als 15 % der Patientinnen, die erwägen können auf eine Chemotherapie zu verzichten. Die große Spanne spiegelt allerdings eine Unsicherheit wider, welche Patientinnen tatsächlich zu dieser Gruppe gehören.

Diese Unsicherheit darüber, welche Patientinnen der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden können, zeigt sich auch bei den insgesamt 7 Studien, in denen die Konkordanz des Oncotype DX mit anderen Tests untersucht wurde. Bei der Bewertung der Konkordanzstudien muss folgendes berücksichtigt werden:

Die Konkordanz zwischen Oncotype DX und den untersuchten anderen Tests lag bei Werten zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint), was problematisch ist, wenn die Nutzaussage bezüglich des Oncotype DX auf weitere Tests übertragen werden soll. Darüber hinaus wurde der Oncotype DX als Referenztest in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien

mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt. Ebenso wenig wurde zwischen Patientinnen über 50 und Patientinnen unter 50 Jahren differenziert, für die auf Basis der TAILORx-Studie unterschiedliche Cut-offs für die Entscheidung für den Verzicht auf eine Chemotherapie gelten.

Fazit

Die Updaterecherche nach RCTs erbrachte keine neuen Erkenntnisse. Aus Prognosestudien und Konkordanzstudien liegen neue Ergebnisse vor. Der aktuelle G-BA-Beschluss [4] umfasst Brustkrebspatientinnen ohne Lymphknotenbefall; für diese Patientinnen ergeben sich folgende Ergebnisse aus Prognose- und Konkordanzstudien:

Daten aus Prognosestudien zum krankheitsfreien Überleben lagen nur für den Oncotype DX vor, sodass keine Gegenüberstellung mit einem anderen Test möglich ist.

Die Gesamtmortalität bei rein endokrin behandelten Patientinnen aus den jeweiligen Niedrigrisikogruppen lag für alle untersuchten Tests (EndoPredict, MammaPrint und Prosigna) in der gleichen Größenordnung wie beim Oncotype DX.

Gleiches gilt für das Risiko eines Fernrezidivs bei den Tests Breast Cancer Index, EndoPredict, EPclin, IHC4 und Prosigna, das überwiegend analog dem des Oncotype DX unter 10 % lag.

Die Ergebnisse basieren jedoch zum großen Teil auf Studien geringer Ergebnissicherheit und der Anteil der Patientinnen, den die Tests der Niedrigrisikogruppe zuordnen, schwankt stark je nach Studie und Biomarkertest.

Die Studien zur Konkordanz des Oncotype DX mit anderen Tests zeigen entsprechend, dass die verschiedenen Tests jeweils unterschiedliche Patientinnen den verschiedenen Risikokategorien zuordnen. Die Übereinstimmung zwischen der Zuordnung von Patientinnen durch den Oncotype DX und der Zuordnung durch andere Tests liegt zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint). Hinzu kommt, dass in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien der Referenztest (Oncotype DX) hinsichtlich der verwendeten Schwellenwerte so eingesetzt wurde wie in der TAILORx-Studie.

Zentrale Probleme zeigen sich also in einer geringen Übereinstimmung der Zuordnung von Patientinnen durch den Oncotype DX und der durch andere Biomarkertest sowie der damit einhergehenden unterschiedlich großen Anteile an Patientinnen, die je nach Test der Niedrigrisikogruppe zugeordnet werden. Ein bloßer Vergleich von Rezidivraten in der jeweils identifizierten Niedrigrisikogruppe ist deshalb insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Konkordanz sehr kritisch zu betrachten.