



IQWiG-Berichte – Nr. 883

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

Rapid Report

Auftrag: D19-01
Version: 1.1
Stand: 26.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.07.2019

Interne Auftragsnummer

D19-01

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

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Martina Markes
- Katrin Dreck
- Daniel Fleer
- Elke Hausner
- Fabian Lotz

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Systematische Übersicht

Keywords: Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
Kurzfassung	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung	4
4.2 Informationsbeschaffung	4
4.3 Informationssynthese und -analyse	5
5 Ergebnisse	8
5.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (aus RCTs)	8
5.1.1 Umfassende Informationsbeschaffung	8
5.1.1.1 IQWiG-Berichte D14-01 und D18-01	8
5.1.1.2 Bibliografische Datenbanken.....	8
5.1.1.3 Studienregister	9
5.1.1.4 Anwendung weiterer Suchtechniken	10
5.1.1.5 Resultierender Studienpool für die Bewertung auf Basis von RCTs.....	10
5.1.1.6 RCTs ohne berichtete Ergebnisse	10
5.1.2 Bereits vorliegende Ergebnisse aus den Berichten D14-01 und D18-01	11
5.1.3 Aktuelle Ergebnisse.....	12
5.2 Ergebnisse zu Endpunkten aus Prognosestudien	16
5.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung	16
5.2.1.1 IQWiG-Berichte D14-01 und D18-01	16
5.2.1.2 Sichtung von in D14-01 ausgeschlossenen Publikationen	16
5.2.1.3 Bibliografische Datenbanken.....	17
5.2.1.4 Studienregister	18
5.2.1.5 Anwendung weiterer Suchtechniken	19
5.2.1.6 Resultierender Studienpool für Prognosestudien.....	19
5.2.1.7 Prognosestudien ohne berichtete Ergebnisse.....	21

5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	21
5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	21
5.2.2.2	Übersicht der Endpunkte in Prognosestudien.....	32
5.2.2.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	33
5.2.3	Ergebnisse zu Endpunkten aus Prognosestudien.....	35
5.2.3.1	Ergebnisse zum Biomarkertest Oncotype DX.....	38
5.2.3.2	Ergebnisse zum Biomarkertest Breast Cancer Index.....	45
5.2.3.3	Ergebnisse zu den Biomarkertests EndoPredict und EPclin.....	46
5.2.3.4	Ergebnisse zum Biomarkertest IHC4	49
5.2.3.5	Ergebnisse zum Biomarkertest MammaPrint	50
5.2.3.6	Ergebnisse zum Biomarkertest Prosigna	51
5.2.3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Prognosestudien	57
5.3	Ergebnisse aus Konkordanzstudien	64
5.3.1	Informationsbeschaffung.....	64
5.3.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	64
5.3.1.2	Studienregister	65
5.3.1.3	Anwendung weiterer Suchtechniken	65
5.3.1.4	Resultierender Studienpool für Konkordanzstudien.....	66
5.3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	66
5.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
5.3.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials.....	74
5.3.3	Ergebnisse zur Konkordanz.....	74
5.3.3.1	Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Breast Cancer Index	74
5.3.3.2	Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EndoPredict	75
5.3.3.3	Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EPclin	76
5.3.3.4	Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und IHC4.....	77
5.3.3.5	Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und MammaPrint.....	78
5.3.3.6	Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Prosigna.....	78
5.3.3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Konkordanzstudien	80
6	Einordnung der Arbeitsergebnisse	82
7	Fazit.....	85
8	Literatur	86
9	Studienlisten	95
9.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	95
9.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	95
9.2.1	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen aus der Recherche nach RCTs	95

9.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen aus der Recherche nach Prognosestudien	96
9.2.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen aus der Recherche nach Konkordanzstudien	103
Anhang A – Suchstrategien für SR.....		106
Anhang B – Suchstrategien für RCTs		107
Anhang C – Suchstrategien für Prognosestudien.....		111
Anhang D – Suchstrategien für Studien zur Konkordanz		115
Anhang E – Suche in Studienregistern.....		119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: In D14-01 und D18-01 identifizierte relevante RCTs.....	8
Tabelle 2: Studienpool der Bewertung auf Basis von RCTs.....	10
Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse ..	11
Tabelle 4: Daten aus Sparano 2019 zur Überprüfung von Annahme 1 in D18-01 zur Studie TAILORx	14
Tabelle 5: Daten aus Sparano 2019 zur Überprüfung von Annahme 2 in D18-01 zur Studie TAILORx, Patientinnen über 50 Jahre.....	14
Tabelle 6: Daten aus Sparano 2019 zur Überprüfung von Annahme 3 in D18-01 zur Studie TAILORx, Patientinnen bis 50 Jahre	15
Tabelle 7: In D14-01 und D18-01 identifizierte relevante Prognosestudien	16
Tabelle 8: Studienpool für Prognosestudien	20
Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Prognosestudien ohne berichtete Ergebnisse.....	21
Tabelle 10: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien	25
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Prognosestudien.....	28
Tabelle 12: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	32
Tabelle 13: Berechnung des Anteils in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und qualitative Ergebnissicherheit.....	34
Tabelle 14: Definitionen der patientenrelevanten Endpunkte.....	36
Tabelle 15: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität).....	38
Tabelle 16: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Gegenereignisse).....	41
Tabelle 17: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)	42
Tabelle 18: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Breast Cancer Index: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)	45
Tabelle 19: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest EndoPredict: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität)	46
Tabelle 20: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest EndoPredict: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive).....	47
Tabelle 21: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest EPclin: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive).....	48
Tabelle 22: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest IHC4: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive).....	49
Tabelle 23: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest MammaPrint: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität)	50

Tabelle 24: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität)	51
Tabelle 25: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive).....	53
Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben (brustkrebsspezifische Rezidive).....	56
Tabelle 27: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests	58
Tabelle 28: Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Gegenereignisse): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests	60
Tabelle 29: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests.....	61
Tabelle 30: Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben (brustkrebsspezifische Rezidive): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests.....	64
Tabelle 31: Studienpool für Konkordanzstudien	66
Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Konkordanzstudien.....	69
Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Konkordanzstudien	70
Tabelle 34: Risikoklassifizierung der in den Konkordanzstudien eingesetzten biomarkerbasierten Tests	73
Tabelle 35: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Breast Cancer Index ..	75
Tabelle 36: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EndoPredict	76
Tabelle 37: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EPclin	77
Tabelle 38: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und IHC4	77
Tabelle 39: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und MammaPrint	78
Tabelle 40: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Prosigna	79
Tabelle 41: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz.....	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für RCTs....	9
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für Prognosestudien.....	18
Abbildung 3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität).....	59
Abbildung 4: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)	63
Abbildung 5: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für Konkordanzstudien	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EPclin	EndoPredict clin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
IHC4	4 immunhistochemisch bestimmte Proteine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RS	Oncotype DX Recurrence Score
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator

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.

1 Hintergrund

Beim vorliegenden Rapid Report handelt es sich um eine Aktualisierung zu den Berichten D14-01 und D18-01 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2,3]. Anders als bei der Nutzenbewertung D14-01 ist diese Aktualisierung begrenzt auf die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom. Gemäß Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgt keine Auswertung im Sinne einer Nutzenbewertung. Im vorliegenden Rapid Report wird eine deskriptive Darstellung der identifizierten Evidenz zu biomarkerbasierten Tests vorgenommen.

Der Hintergrund zum Auftragsgegenstand findet sich im Abschlussbericht D14-01 [2].

Die Projekthistorie und damit der Hintergrund zur Beauftragung dieses Rapid Reports findet sich in Kapitel 3 dieses Berichts.

2 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 biomarker-unabhängigen 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.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.04.2014 das IQWiG mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA die Ergebnisse im Dezember 2016 als Abschlussbericht D14-01 vor.

Am 06.07.2018 wurde das IQWiG durch den G-BA mit einer ergänzenden Bewertung von 2 Studien im Rahmen eines Addendums zum Abschlussbericht D14-01 beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA die Ergebnisse im September 2018 als Addendum D18-01 vor.

Basierend auf den vorgelegten Ergebnissen hat der G-BA am 20.06.2019 beschlossen, biomarkerbasierte Tests bei Patientinnen mit einem primären Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, nodalnegativen und nicht metastasierten Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX Breast Recurrence Score (im Folgenden kurz als Oncotype DX bezeichnet) als anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethode aufzunehmen [4]. Gleichzeitig werden die Beratungen zu den verbleibenden biomarkerbasierten Tests fortgesetzt.

Der G-BA hat am 12.07.2019 das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zu biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 1 Woche später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Vor der Veröffentlichung der Version 1.0 wurde die vorliegende Version 1.1 mit nachfolgenden Änderungen erstellt.

- Die Beschriftung von Tabelle 41 wurde korrigiert.
- Die zusammenfassende Beschreibung der Studie Sparano 2018 im Text des Abschnitts 5.2.2.1 wurde präzisiert.
- Es wurde dokumentiert, dass der Bericht bereits 1 Woche nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wurde.

4 Methoden

Der vorliegende Rapid Report basiert im Wesentlichen auf den Methoden des Abschlussberichts D14-01 [2]. Außerdem wurden die Ergebnisse der Nutzenbewertung aus dem Addendum D18-01 im Rahmen der Betrachtung von Konkordanzstudien berücksichtigt. Das Addendum hatte erstmals einen Anhaltspunkt für den Nutzen eines biomarkerbasierten Tests (Oncotype DX) in der bewerteten Indikation ergeben [3]. Zur besseren Lesbarkeit wird im Bericht für biomarkerbasierte Tests auch der Begriff „Biomarkertest“ verwendet.

Darüber hinaus gab es Spezifizierungen und Änderungen in den folgenden Punkten:

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung

- Die Bewertung beschränkte sich auf die biomarkerbasierten Tests uPa/PAI-1 (Femelle), Oncotype DX, EndoPredict / EPclin, MammaPrint, Breast Cancer Index, Prosigna und IHC4 Test.
- Prognosestudien wurden eingeschlossen, wenn die Nachbeobachtung mindestens 5 Jahre betrug.
- Prognosestudien wurden unabhängig vom Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen eingeschlossen und ausgewertet.
- Bei einer gemeinsamen Auswertung mehrerer Kohorten in einer Prognosestudie führte eine fehlende Berücksichtigung des Studieneffekts in der Modellierung nicht mehr zum Ausschluss.
- Die Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien wurden unabhängig davon betrachtet, ob das Rezidivrisiko der vom jeweiligen Biomarkertest identifizierten Niedrigrisikogruppe einen bestimmten Grenzwert unterschreitet.
- Außer Prognosestudien wurden auch Studien zur Konkordanz des Oncotype DX mit den anderen zu bewertenden Biomarkertests eingeschlossen.

4.2 Informationsbeschaffung

- Der vorliegende Auftrag D19-01 umfasste im Vergleich zum Auftrag D14-01 eine geforderte Dauer der Nachbeobachtung bei Prognosestudien von nur 5 Jahren (im Vergleich zu den vormals geforderten 10 Jahren). Daher wurden alle Dokumente aus der bibliografischen Recherche des Berichts D14-01 erneut geprüft, die aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer ausgeschlossen worden waren.
- Die Informationsbeschaffung für RCTs und Prognosestudien wurde für den Zeitraum aktualisiert, der nicht durch die Recherche für die Nutzenbewertung zum Auftrag D14-01 abgedeckt war (ab November 2015). Für Konkordanzstudien wurde eine Informationsbeschaffung ohne zeitliche Beschränkung durchgeführt. Die Publikationen mussten in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Für RCTs, Prognosestudien und Konkordanzstudien wurde jeweils eine eigene Recherche in bibliografischen

Datenbanken durchgeführt. Die Suche in Studienregistern und weiteren Quellen erfolgte für alle 3 Studientypen in einer gemeinsamen Recherche.

- Die Informationsbeschaffung für Konkordanzstudien erfolgte in bibliografischen Datenbanken (MEDLINE Embase und Central), Studienregistern und über die Sichtung vorhandener Referenzlisten.
- Es erfolgte eine separate Suche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE, sowie auf den Webseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
- Mit dem Ziel einer möglichst effizienten Ergebniserhebung wurden bei der Aktualisierung folgende Informationsquellen und Suchtechniken nicht berücksichtigt: Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden und Autorenanfragen. Vom G-BA wurden keine Dokumente übermittelt. Die Studienregister-einträge der im Auftrag D14-01 identifizierten laufenden Studien wurden daraufhin überprüft, ob sie mittlerweile durch Studienergebnisse aktualisiert worden waren.

4.3 Informationssynthese und -analyse

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

- Ergebnisse sind auch dann in die Bewertung eingeflossen, wenn sie aus Studien mit einem Anteil von weniger als 70 % in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen stammten.
- Alle Ergebnisse wurden rein deskriptiv dargestellt.
- Alle Daten aus den eingeschlossenen Prognosestudien wurden analog zu den entsprechenden Tabellen aus dem Abschlussbericht D14-01 beschrieben. Dies umfasste die Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation sowie die Ergebnisse zu den Endpunkten.
- Die Darstellung der Daten aus RCTs beschränkte sich auf Daten aus den Dokumenten, die neu eingeschlossen wurden, also in den Berichten D14-01 und D18-01 noch nicht eingeschlossen waren.
- Für Prognosestudien umfasste die tabellarische Darstellung auch den Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen. Bei diesem Anteil handelt es sich um das Verhältnis der in der jeweiligen Auswertung berücksichtigten Patientinnen zu den Patientinnen, die in der Auswertung eigentlich hätten berücksichtigt werden müssen. Bei der Berechnung wurde folgendermaßen vorgegangen:

In die Berechnung des Anteils der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen (Tumorproben) gingen nur die für die vorliegende Bewertung relevanten Tumorproben ein. Blieben in der Auswertung Tumorproben von Patientinnen unberücksichtigt, die für die Fragestellung dieses Berichts nicht relevant waren (zum Beispiel Patientinnen, die Chemotherapie erhielten oder Hormonrezeptor-negativ waren), dann hatte das keine Konsequenzen für die Berechnung des Anteils berücksichtigter Patientinnen. Ebenso wenig wurden fehlende Tumorproben berücksichtigt, bei denen man davon ausgehen

konnte, dass ihre Daten zufallsbedingt und krankheitsunabhängig fehlen (zum Beispiel wegen einer nicht erfolgreichen Bestimmung der Markerausprägung). Wenn allerdings Tumorproben fehlten oder nicht ausreichend Tumormaterial im Gewebeblock zur Verfügung stand, wurde angenommen, dass nur 1 Drittel zufällig fehlten und die verbleibenden 2 Drittel krankheitsbedingt, also nicht zufällig fehlten (zum Beispiel wegen eines sehr kleinen Tumors). Diese wurden als Tumorproben von Patientinnen betrachtet, die in der Auswertung hätten berücksichtigt werden müssen.

- Die zur Einschätzung einer Aussagesicherheit notwendige qualitative Ergebnissicherheit wurde ausschließlich anhand des Anteils der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen beurteilt. Ein Berücksichtigungsanteil von unter 70 % ergab eine geringe, einer von 70 % bis 90 % eine mäßige Ergebnissicherheit. Ein Berücksichtigungsanteil von über 90 % wurde als hohe Ergebnissicherheit bewertet.
- Wenn in Prognosestudien Auswertungen zu relevanten Endpunkten für mehrere Zeitpunkte vorlagen, erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse aus der längsten Nachbeobachtungsdauer. Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit zwischen den Studien wurden zusätzlich die 10-Jahres-Daten dargestellt.
- Die Daten wurden zusätzlich zu einer tabellarischen Übersicht zusammengefasst, um den Vergleich der Evidenz zu den einzelnen Biomarkertests anhand verschiedener Kriterien zu ermöglichen. Dazu zählen insbesondere das grundsätzliche Studiendesign, die erhobenen Endpunkte, die Ergebnisse zu den Endpunkten, die Beobachtungsdauer und der Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen.
- Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte für Konkordanzstudien nicht.
- Wenn der Oncotype DX, der als 3-stufiger Test die Patientinnen 3 Risikokategorien zuteilt, hinsichtlich der Markerausprägung mit einem 2-stufigen Test verglichen wurde, dann wurde wie folgt vorgegangen: Bei der Berechnung der Gesamtkonkordanz im Vergleich zu 2-stufigen Tests, die Patientinnen nur 2 Risikokategorien zuteilen, wurde ein Vorgehen in Anlehnung an die eingeschlossene Studie Bartlett 2016 gewählt: Bei der Bewertung der Übereinstimmung der Testergebnisse wurden die Patientinnen mit niedrigem und mittlerem RS als der niedrigen Oncotype DX-Risikokategorie zugeordnet betrachtet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

- Da der Beschluss des G-BA zur Aufnahme biomarkerbasierter Tests (vergleiche Kapitel 3) in die vertragsärztliche Versorgung nur nodalnegative Patientinnen umfasst, wurden in der vorliegenden Bewertung Ergebnisse getrennt für Patientinnen ohne und Patientinnen mit Befall der Lymphknoten dargestellt.

Bewertung der aktuellen Publikation zur Studie TAILORx

- Die Bewertung des biomarkerbasierten Tests unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX wurde aus folgendem Grund nochmals aufgegriffen: Die Nutzenbewertung

im Rahmen des Projekts D18-01 [3] beruhte auf einer Publikation der TAILORx-Studie, in der nicht alle relevanten Ergebnisse, stratifiziert nach Alter sowie Risikobewertung gemäß Test und klinischer Einschätzung, dargestellt worden waren [5,6]. Deshalb waren im Rahmen der Nutzenbewertung Annahmen getroffen worden. Mittlerweile liegen jedoch weitere Daten aus dieser Studie vor [7]; die damals getroffenen Annahmen wurden auf Basis der aktuellen Publikation überprüft; die Ergebnisse aus dem Projekt D18-01 werden in diesem Rapid Report nicht nochmals dargestellt.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (aus RCTs)

5.1.1 Umfassende Informationsbeschaffung

5.1.1.1 IQWiG-Berichte D14-01 und D18-01

Aus den beiden vorangegangenen Nutzenbewertungen zum Thema waren 3 relevante RCTs bereits bekannt (vergleiche Tabelle 1).

Tabelle 1: In D14-01 und D18-01 identifizierte relevante RCTs

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Paik 2006 ^a	ja [8]	nein / nein	ja [9]
MINDACT	ja [10]	ja [11,12] / nein	nein
TAILORx ^a	ja [5,6]	ja [13-15] / nein	nein

a: im Rahmen dieses Berichts zusätzlich als Prognosestudie eingeschlossen

In der im Bericht D14-01 zusätzlich identifizierten RCT Martin 2014 [16] werden 2 Chemotherapieregime verglichen. Dieser Einsatz eines biomarkerbasierten Tests entspricht nicht der Fragestellung dieses Berichts. Die in D14-01 noch laufenden Studien NNBC3-Europe und B-46-I/07132 wurden ebenfalls nicht weiter betrachtet, da sie nicht der Fragestellung dieses Berichtes entsprechen.

Zudem wurden für die im Projekt D14-01 genannten relevanten sowie laufenden RCTs geprüft, ob in den jeweiligen Studienregistereinträgen mittlerweile ein aktueller Ergebnisbericht enthalten ist (siehe Tabelle 1 und Tabelle 3). Dies war für TAILORx der Fall [17]; allerdings sind hier nur 5-Jahres-Daten enthalten, weshalb diese Ergebnisse nicht weiter betrachtet werden. Darüber hinaus gibt es für die TAILORx-Studie im Studienregister den Hinweis, dass patientinnenindividuelle Daten angefordert werden können.

5.1.1.2 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach aktuellen RCTs in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B. Die letzte Suche fand am 27.08.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.2.1.

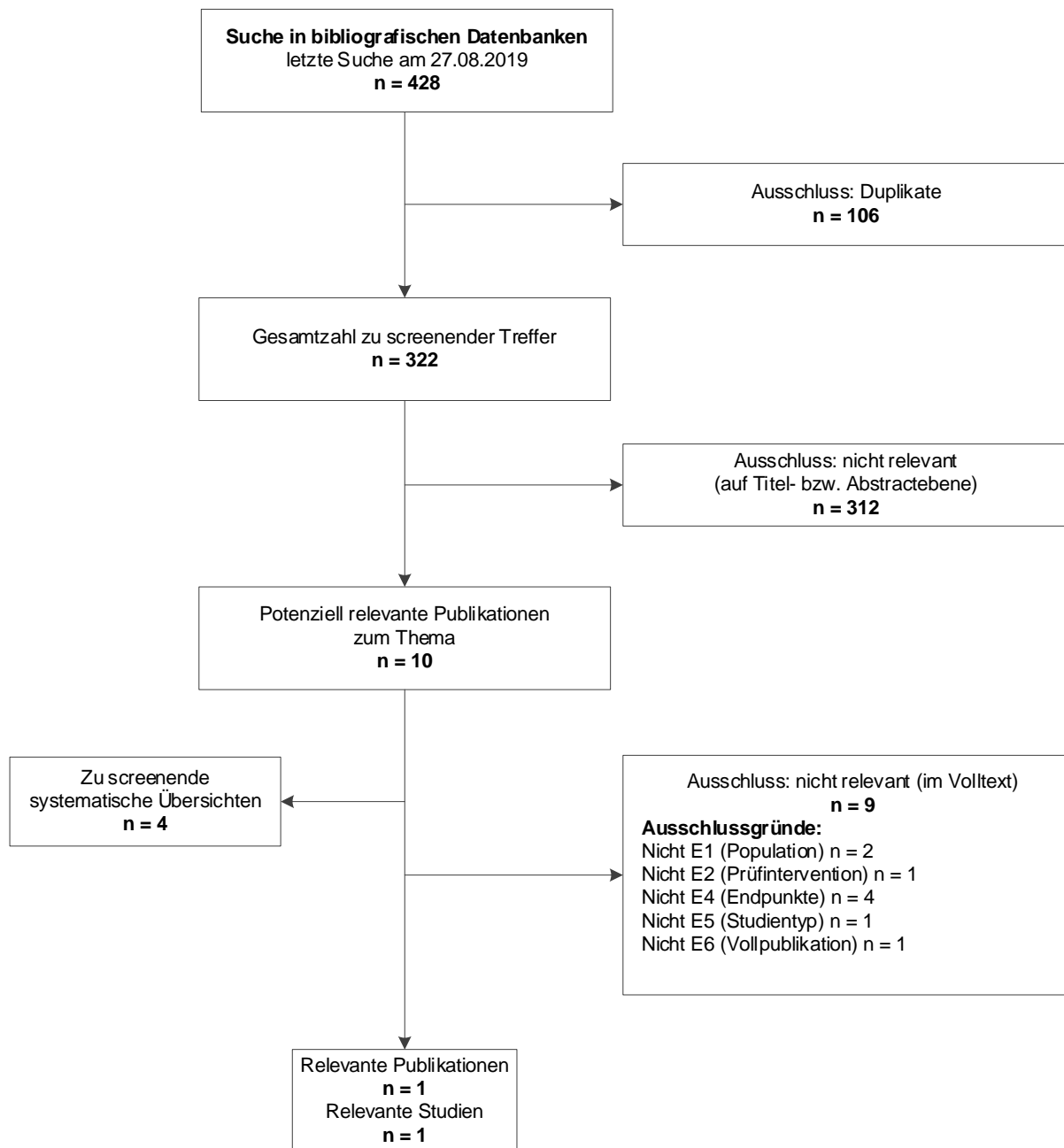


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für RCTs

5.1.1.3 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten RCTs zu D14-01 / D18-01 identifiziert.

In den Studienregistern wurden 5 laufende und 1 abgebrochene Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.1.6).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang B. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 10.09.2019 statt.

5.1.1.4 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden 4 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Die Suchstrategien für die fokussierte Suche nach systematischen Übersichten in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 17.07. 2019 statt.

5.1.1.5 Resultierender Studienpool für die Bewertung auf Basis von RCTs

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der Bewertung auf Basis von RCTs

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Paik 2006 ^a	ja [8]	nein / nein	ja [9]
MINDACT	ja [10]	ja [11,12] / nein	nein
TAILORx ^a	ja [5-7]	ja [13-15] / [17]	nein

a: im Rahmen dieses Berichts zusätzlich als Prognosestudie eingeschlossen

In Ergänzung zum bereits aus den vorangegangenen Projekten bekannten Studienpool konnte also insgesamt 1 zusätzliche relevante Publikation identifiziert werden: es handelt sich hierbei um eine weitere Publikation zur TAILORx-Studie [7]. Diese Studie war im Rahmen von D18-01 bewertet worden.

Für die MINDACT-Studie liegen weiterhin ausschließlich die 5-Jahres-Daten aus der Publikation Cardoso 2016 vor; Auswertungen mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer wurden nicht identifiziert.

5.1.1.6 RCTs ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 3 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten RCTs ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Untersucher Test	Geplante Fallzahl	Status (Studienbeginn)
ADAPT ^a	Studienregistereintrag, EUCTR2011-001462-17 [18]	Oncotype DX	5236	laufend (2012)
ICORG12-01 SWOG S1007 ^a	Studienregistereintrag, EUCTR2012-000576-42 [19]	Oncotype DX	5000	laufend (2012)
MINDACT ^{a, b}	Studienregistereintrag, NCT00433589 [12], EUCTR2005-002625-31 [11] sowie Vollpublikation Cardoso 2016 [10]	MammaPrint	6600	laufend (2006)
OPTIGEN	Studienregistereintrag, NCT03080428 [20]	Oncotype DX, Prosigna, MammaPrint, EndoPredict	-	abgebrochen ^c (2017)
OPTIMA ^a	Studienregistereintrag ISRCTN42400492 ^d [21], Designpublikation [22]	Oncotype DX, Prosigna, MammaPrint, IHC4	4500	laufend (2012)
RxPONDER ^a	Studienregistereintrag, NCT01272037 [23], EUCTR2012-000174-37 [24]	Oncotype DX	10 000	laufend (2011)

a: Studie wurde im Rahmen des Projekts D14-01 identifiziert
 b: Für diese Studie liegen Daten mit einer Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren vor; deshalb ist diese Studie auch im Studienpool gelistet; es werden noch Ergebnisse für eine längere Nachbeobachtungsdauer erwartet (10 Jahre); deshalb wird diese Studie auch als laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse geführt
 c: Die Studie wurde vor Beginn der Rekrutierung wegen fehlender finanzieller Mittel abgebrochen.
 d: Registereintrag über Handsuche identifiziert

5.1.2 Bereits vorliegende Ergebnisse aus den Berichten D14-01 und D18-01

Oncotype DX

Da die Bewertung der TAILORx-Studie detailliert im Bericht D18-01 beschrieben ist, werden an dieser Stelle die Ergebnisse nur stark verkürzt skizziert. Auf Basis der TAILORx-Studie konnte ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie festgestellt werden. Diese Aussage gilt nur für Patientinnen ohne befallene Lymphknoten, denn nur diese wurden in die TAILORx-Studie eingeschlossen. Diese Bewertung basierte zudem auf begründeten Annahmen, die wegen fehlender Daten getroffen werden mussten.

Die Ergebnisse aus der Studie Paik 2006, die den Test Oncotype DX untersucht, wurden im Rahmen der Nutzenbewertung D14-01 nicht verwendet, da sie auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basierten. Mittlerweile wurde für den Oncotype DX im Rahmen der Nutzenbewertung D18-01 ein Anhaltspunkt für einen Nutzen auf Basis hochwertiger Evidenz aus der TAILORx-Studie abgeleitet. Eine Darstellung der Studie Paik 2006 in diesem Bericht ist somit verzichtbar. Im Rahmen dieses Berichts wurde die Studie Paik 2006 allerdings hinsichtlich der prognostischen Eigenschaften des Oncotype DX

ausgewertet und als Prognosestudie herangezogen (zugeordnet zur Studie Geyer 2018, siehe Tabelle 8 in Abschnitt 5.2.1.6).

MammaPrint

Da die Bewertung der MINDACT-Studie detailliert im Bericht D14-01 beschrieben ist, werden an dieser Stelle die Ergebnisse nur stark verkürzt skizziert. Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse der Studie MINDACT (Cardoso 2016) zum fernrezidivfreien Überleben, krankheitsfreien Überleben und Gesamtüberleben wurden im Bericht D14-01 ergänzend dargestellt mit dem Fazit, dass diese nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuten.

5.1.3 Aktuelle Ergebnisse

Oncotype DX

Die Informationsbeschaffung der vorliegenden Bewertung lieferte mit Sparano 2019 1 weitere Publikation der TAILORx-Studie [7]. Eine ausführliche Bewertung der TAILORx-Studie findet sich im Bericht D18-01. Auf Basis der aktuellen Publikation wurde jetzt geprüft, ob die damals getroffenen, nachfolgend gelisteten Annahmen zum krankheitsfreien Überleben durch die publizierten Daten unterstützt werden.

- Annahme 1: Unabhängig von Alter und klinischem Risiko verringert sich das krankheitsfreie Überleben von Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score (RS) größer als 25 weiter gegenüber dem von Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25. Somit würden diese Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren.
- Annahme 2: Für Patientinnen über 50 Jahre (oder postmenopausal) und mit einem RS von 0 bis 10 ist es plausibel, dass beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben das Risiko für Ereignisse gegenüber dem RS von 11 bis 25 zumindest nicht ansteigt. Diese Patientinnen könnten also erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.
- Annahme 3: Für Patientinnen bis 50 Jahre (oder prämenopausal) erlauben Modellierungen durch die Studienautoren sowie nach dem RS stratifizierte Analysen die Annahme, dass Patientinnen in dem niedrigen RS-Bereich von 0 bis 10 hinsichtlich des Endpunkts krankheitsfreies Überleben nicht von einer Chemotherapie profitieren würden.

Die Annahme 1, dass sich das krankheitsfreie Überleben von Patientinnen mit einem RS größer als 25 weiter gegenüber dem von Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 unabhängig von Alter und klinischem Risiko verringert, wurde bestätigt. Die entsprechenden Schätzer der Patientinnen mit Chemotherapie waren zwischen 3,5 und 10,5 Prozentpunkte kleiner als für die Patientinnen mit RS 11 bis 25 (siehe auch Tabelle 4).

Die Annahme 2, dass das krankheitsfreie Überleben von Patientinnen über 50 Jahre mit einem RS von 0 bis 10 nicht geringer ist als derjenigen mit einem RS von 11 bis 25, muss differenziert nach dem klinischen Risiko betrachtet werden: Für Patientinnen mit klinisch niedrigem Risiko war der Schätzer für das krankheitsfreie Überleben bei einem RS von 0 bis 10 vergleichbar dem

bei einem RS von 11 bis 25 (Patientinnen über 50 Jahre). Bei Patientinnen über 50 Jahre mit klinisch hohem Risiko war der Schätzer für das krankheitsfreie Überleben bei einem RS von 0 bis 10 niedriger als bei einem RS von 11 bis 25 (siehe auch Tabelle 5). Berücksichtigt man die große statistische Unsicherheit, erkennbar in den großen Standardfehlern aufgrund der geringen Fallzahl, dann widerspricht dies jedoch nicht der Annahme.

Die Annahme 3, dass bei Patientinnen bis 50 Jahre oder prämenopausal für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in dem niedrigen RS-Bereich von 0 bis 10 kein relevanter Vorteil der chemoendokrinen Therapie mehr zu erwarten ist, lässt sich nicht direkt überprüfen, da für diesen Studienarm keine Vergleichsgruppe mit Chemotherapie vorliegt. Diese Annahme konnte zumindest indirekt bestätigt werden durch die Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens der Patientinnen ohne Chemotherapie: In der Gruppe der Patientinnen bis 50 Jahre lag der Schätzer für das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 höher als bei Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25. Dies traf sowohl für Patientinnen mit klinisch niedrigem (10,5 Prozentpunkte höher) als auch für Patientinnen mit klinisch hohem Risiko (4,1 Prozentpunkte höher) zu. Bei den Patientinnen bis 50 Jahre mit einem RS von 0 bis 10 fällt auf, dass der Schätzer für das krankheitsfreie Überleben bei Patientinnen mit klinisch hohem Risiko größer war als bei denen mit klinisch niedrigem Risiko (siehe auch Tabelle 6). Dies könnte durch die große statistische Unsicherheit, erkennbar in den großen Standardfehlern aufgrund der geringen Fallzahl, bedingt sein.

Zusammenfassend ergibt sich kein Grund, das Fazit der Nutzenbewertung für den Oncotype DX im Bericht D18-01 auf Basis der neu publizierten Ergebnisse infrage zu stellen.

Tabelle 4: Daten aus Sparano 2019 zur Überprüfung von Annahme 1 in D18-01 zur Studie TAILORx

RS	Klinisches Risiko	Alter	Behandlung	Krankheitsfreies Überleben ^a % ± SE	RS	Klinisches Risiko	Alter	Behandlung	Krankheitsfreies Überleben ^a % ± SE
> 25	hoch	≤ 50	Chemotherapie	76,0 ± 4,2	11–25	hoch	≤ 50	Chemotherapie	86,5 ± 3,0
> 25	hoch	> 50	Chemotherapie	67,9 ± 4,4	11–25	hoch	> 50	Chemotherapie	77,4 ± 2,3
					11–25	hoch	≤ 50	keine Chemotherapie	80,2 ± 3,0
					11–25	hoch	> 50	keine Chemotherapie	76,8 ± 2,6
> 25	niedrig	≤ 50	Chemotherapie	85,2 ± 4,2	11–25	niedrig	≤ 50	Chemotherapie	88,7 ± 1,4
> 25	niedrig	> 50	Chemotherapie	80,7 ± 3,8	11–25	niedrig	> 50	Chemotherapie	84,3 ± 1,3
					11–25	niedrig	≤ 50	keine Chemotherapie	82,6 ± 1,8
					11–25	niedrig	> 50	keine Chemotherapie	86,4 ± 1,1

a: Kaplan-Meier-Schätzer mit Standardfehler
RS: Oncotype DX Recurrence Score; SE: Standardfehler

Tabelle 5: Daten aus Sparano 2019 zur Überprüfung von Annahme 2 in D18-01 zur Studie TAILORx, Patientinnen über 50 Jahre

RS	Klinisches Risiko	Behandlung	Krankheitsfreies Überleben ^a % ± SE	RS	Klinisches Risiko	Behandlung	Krankheitsfreies Überleben ^a % ± SE
0–10	hoch	keine Chemotherapie	72,8 ± 4,5	11–25	hoch	keine Chemotherapie	76,8 ± 2,6
				11–25	hoch	Chemotherapie	77,4 ± 2,3
0–10	niedrig	keine Chemotherapie	86,7 ± 1,5	11–25	niedrig	keine Chemotherapie	86,4 ± 1,1
				11–25	niedrig	Chemotherapie	84,3 ± 1,3

a: Kaplan-Meier-Schätzer mit Standardfehler
RS: Oncotype DX Recurrence Score; SE: Standardfehler

Tabelle 6: Daten aus Sparano 2019 zur Überprüfung von Annahme 3 in D18-01 zur Studie TAILORx, Patientinnen bis 50 Jahre

RS	Klinisches Risiko	Behandlung	Krankheitsfreies Überleben ^a % ± SE	Fernmetastasen ^a % ± SE	RS	Klinisches Risiko	Behandlung	Krankheitsfreies Überleben ^a % ± SE	Fernmetastasen ^a % ± SE
0–10	hoch	keine Chemotherapie	90,7 ± 4,5	0	11–25	hoch	keine Chemotherapie	80,2 ± 3,0	12,3 ± 2,4
					11–25	hoch	Chemotherapie	86,5 ± 3,0	6,1 ± 1,8
0–10	niedrig	keine Chemotherapie	86,7 ± 2,3	1,8 ± 0,9	11–25	niedrig	keine Chemotherapie	82,6 ± 1,8	4,7 ± 1,0
					11–25	niedrig	Chemotherapie	88,7 ± 1,4	3,9 ± 1,0

a: Kaplan-Meier-Schätzer mit Standardfehler
RS: Oncotype DX Recurrence Score; SE: Standardfehler

5.2 Ergebnisse zu Endpunkten aus Prognosestudien

5.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung

5.2.1.1 IQWiG-Berichte D14-01 und D18-01

Aus den beiden vorangegangenen Nutzenbewertungen zum Thema waren 6 relevante Prognosestudien bereits bekannt (vergleiche Tabelle 7).

Tabelle 7: In D14-01 und D18-01 identifizierte relevante Prognosestudien

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
Buus 2016	ja [25]	nein / nein	nein
Filipits 2011	ja [26]	nein / nein	nein
Gnant 2014	ja [27]	nein / nein	nein
Laenkholm 2018a	ja [28]	nein / nein	nein
Sgroi 2013	ja [29]	nein / nein	nein
Sparano 2018 (TAILORx)	ja [5,6]	ja [13-15] / nein	nein

Die im Bericht D14-01 genannte Studie Fitzal 2015 [30] wurde nicht in den Studienpool dieses Berichts übernommen. Es handelt sich dabei um die einzige Studie, die den Endpunkt lokalrezidivfreies Überleben berichtet, der isoliert betrachtet für die Fragestellung des vorliegenden Berichts nicht relevant ist (die entsprechenden Ergebnisse finden sich im Bericht D14-01 in Abschnitt A4.3.2 in Tabelle 26 [2]).

Im Bericht D14-01 wurden der Studie Gnant 2014 noch 4 weitere Dokumente zugeordnet, die nicht in den Studienpool dieser Bewertung eingeschlossen wurden, da sie in diesem Projekt keine verwertbaren Daten lieferten. Es handelt sich um 2 Herstellerunterlagen, bei denen darauf verzichtet wurde, die Erlaubnis zu ihrer Verwendung in einem 2. Projekt zu erbitten, sowie um 1 Zulassungsunterlage ohne relevante Daten. Die ebenfalls Gnant 2014 zugeordnete Publikation Filipits 2014 [31] betrachtet lediglich Fernrezidive, die mindestens 5 Jahre nach der Diagnosestellung auftraten. Dieser Endpunkt ist für den vorliegenden Bericht nicht relevant.

Zudem wurde für die im Projekt D14-01 genannten relevanten sowie laufenden Prognosestudien geprüft, ob in den jeweiligen Studienregistereinträgen mittlerweile ein aktueller Ergebnisbericht enthalten ist (siehe Tabelle 7 und Tabelle 9). Dies war für Sparano 2018 (TAILORx) der Fall [17].

5.2.1.2 Sichtung von in D14-01 ausgeschlossenen Publikationen

Wie bereits in Abschnitt 4.2 ausgeführt, wurde für den vorliegenden Auftrag D19-01 für Prognosestudien eine Dauer der Nachbeobachtung von nur 5 Jahren gefordert (im Vergleich zu

den vormals im Bericht D14-01 geforderten 10 Jahren). Daher wurden die im Bericht D14-01 ausgeschlossenen Dokumente aus der bibliografischen Recherche nach Prognosestudien mit den die Beobachtungsdauer betreffenden Ausschlussgründen erneut auf ihre Relevanz für die nun vorliegende Bewertung geprüft (E3b: „krankheitsfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren“, E4b: „Kohortenstudien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren“). Auf diese Weise wurden 4 Publikationen eingeschlossen (Dubsky 2013a [32], Dubsky 2013b [33], Gnant 2015 [34], Sparano 2015 [35]).

Im Zuge dessen wurden die Studien überprüft, deren Einschluss im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht D14-01 [36] gefordert wurde (Tabelle 27 im Abschlussbericht D14-01 [2]). Hierüber wurde Paik 2004 [37] als relevante Prognosestudie eingeschlossen. Die Population der Studie war damals irrtümlich als nicht für die Fragestellung relevant bewertet worden. Die (nicht relevanten) Patientinnen ohne Hormonbehandlung wurden jedoch aus der Analyse von Paik 2004 ausgeschlossen.

Paik 2006 [8] war bereits in den Bericht D14-01 als RCT eingeschlossen. Die Ergebnisse des Studienarms mit endokriner Therapie (siehe Abschnitt 5.2.2.1) fließen in diesen Bericht als Prognosestudie zum Oncotype DX ein.

Insgesamt wurden über diese Suchschritte 6 Publikationen identifiziert und in den Studienpool aufgenommen.

5.2.1.3 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach aktuellen Prognosestudien in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C. Die letzte Suche fand am 30.08.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.2.2.

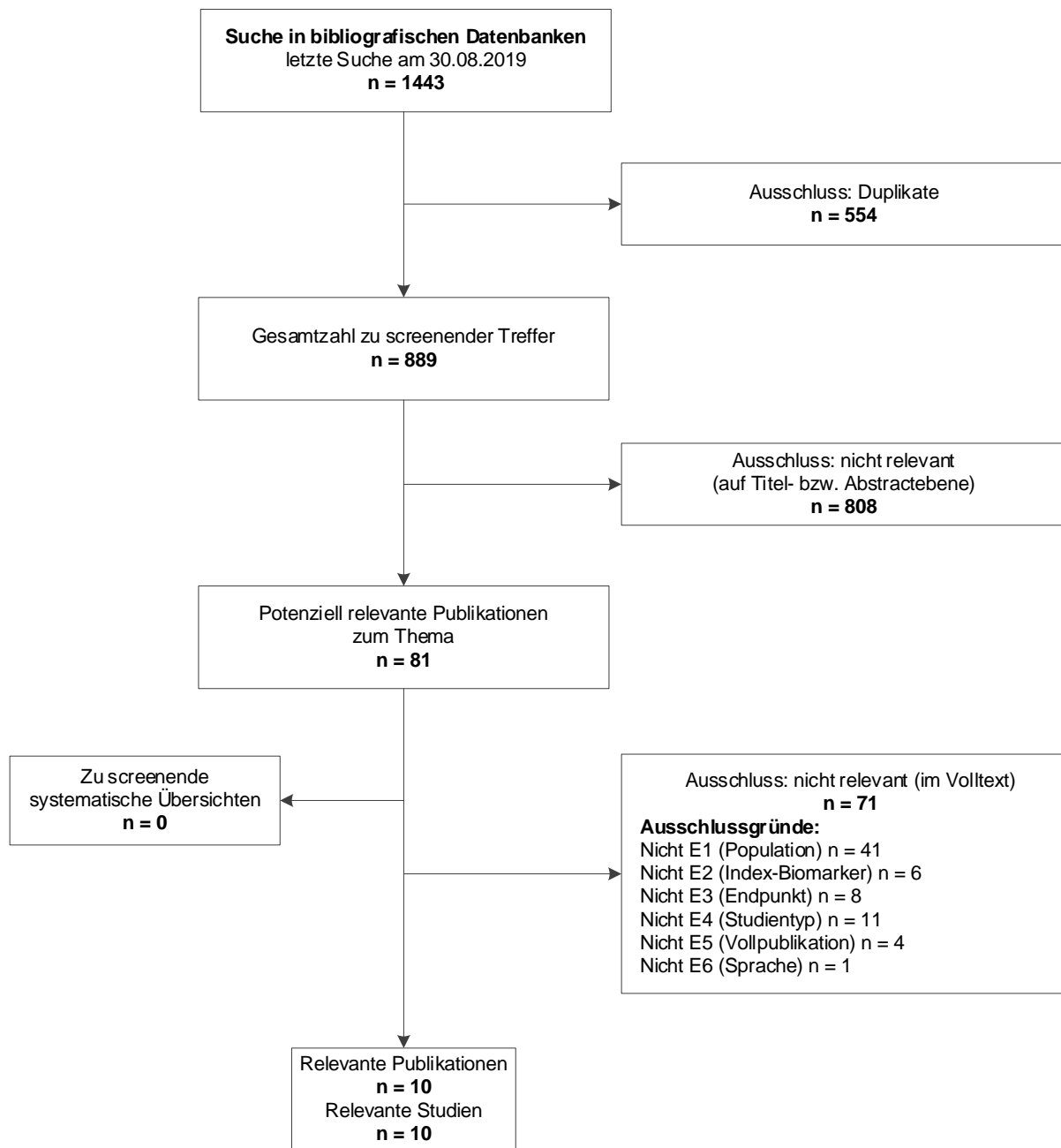


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für Prognosestudien

5.2.1.4 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Prognosestudien identifiziert.

In den Studienregistern wurden 3 laufende Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.2.1.7).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang E. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 10.09.2019 statt.

5.2.1.5 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden 4 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Die Suchstrategien für die fokussierte Suche nach systematischen Übersichten in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 17.07.2019 statt.

5.2.1.6 Resultierender Studienpool für Prognosestudien

Um sicherzustellen, dass nicht dieselben Patientinnen mehrfach in die jeweiligen Analysen einfließen, wurden die Publikationen bei der Darstellung insgesamt 12 übergeordneten Studien zugeordnet (siehe Tabelle 8). Als übergeordnete Studie wurde jeweils die Publikation gewählt, die in diesem Bericht die Hauptdatenquelle für eine bestimmte Kombination aus Probenherkunft und untersuchtem Test darstellt. Entscheidend war dabei, dass diese eine möglichst große (relevante) Population und eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit verwertbar untersucht hat und ggf. eine Auswertung in Form einer Stratifizierung der Ergebnisse nach Nodalstatus vorlag. Eingeordnet wurden darunter alle anderen Untersuchungen / Publikationen, die gleiche Tests an zumindest einem Teil der entsprechenden Proben untersucht haben. So wurde bspw. die Publikation Gnant 2014 [27] unter Gnant 2015 [34] eingeordnet. Gnant 2014 untersucht den Test Prosigna lediglich an Proben aus der Studie ABCSG-8, während Gnant 2015 noch zusätzlich Proben aus der TransATAC-Datenbank hinzuzieht. Die Publikationen Filipits 2011 [26], Sestak 2018 [38], Sestak 2019 [39] und Sgroi 2013 [29] sind dieser Vorgehensweise folgend unter jeweils 2 Studien gelistet.

Tabelle 8: Studienpool für Prognosestudien

übergeordnete Studie	Probenherkunft / Biomarkertest	Verfügbare Dokumente	
		Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern ^a
Filipits 2011	kombinierte Analyse von ABCSG-6 und ABCSG-8 / EndoPredict	Filipits 2011 [26]	nein / nein
Filipits 2019	kombinierte Analyse von ABCSG-6 und ABCSG-8 / EPclin	Dubsky 2013a [32] Dubsky 2013b [33] Filipits 2011 [26] Filipits 2019 [40] Sestak 2019 [39]	nein / nein
Geyer 2018	NSABP B-20 / Oncotype DX (Original- und TAILORx-Cut-offs)	Geyer 2018 [41] Paik 2006 [8]	nein / nein
Gnant 2015	kombinierte Analyse von ABCSG-8 und TransATAC / Prosigna	Gnant 2014 [27] Gnant 2015 [34] Sestak 2018 [38]	nein / nein
Laenkholm 2018a	DBCG-Kohorte / Prosigna	Laenkholm 2018a [28] Laenkholm 2018b [42]	nein / nein
Ohnstad 2017	Oslo1 / Prosigna	Ohnstad 2017 [43]	nein / nein
Paik 2004	NSABP B-14 / Oncotype DX (Original-Cut-offs)	Paik 2004 [37]	nein / nein
Sestak 2018	TransATAC / Oncotype DX (Original-Cut-offs), Breast Cancer Index, EndoPredict, EPclin	Buus 2016 [25] Sestak 2016 [44] Sestak 2018 [38] Sestak 2019 [39] Sgroi 2013 [29]	ja [45] ^b / nein
Sgroi 2013	TransATAC / IHC4	Sgroi 2013 [29]	nein / nein
Sparano 2018	TAILORx / Oncotype DX	Sparano 2015 [35] Sparano 2018 [5] Sparano 2019 [7]	ja [13-15] / ja [17]
Ueno 2019	JFMC34-0601 / Oncotype DX (Original-Cut-offs)	Ueno 2019 [46]	nein / nein
Vallon-Christersson 2019	SCAN-B Initiative / Oncotype DX (Original-Cut-offs), MammaPrint, EndoPredict, Prosigna	Vallon-Christersson 2019 [47]	nein / nein
a: nur zu den übergeordneten Studien			
b: Registereintrag über Handsuche identifiziert			

5.2.1.7 Prognosestudien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Prognosestudien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Prognosestudien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Untersuchter Test	Geplante Fallzahl	Status
ADAPT ^a	Studienregistereintrag, EUCTR2011-001462-17 [18]	Oncotype DX	5236	laufend
RESCUE/ NOGGO-B3	Studienregistereintrag, NCT03503799 [48], DRKS00014051 [49]	EndoPredict / EPclin	ca. 1200	laufend
UMIN000002834 ^a	Studienregistereintrag, UMIN000002834 [50]	MammaPrint	50	laufend

a: Studie wurde im Rahmen des Projekts D14-01 identifiziert

5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Bei den als Prognosestudien eingeschlossenen RCTs handelt es sich nicht um Studien, die den Nutzen eines Biomarkertests z. B. im Rahmen eines Interaktionsdesigns untersucht haben. Diese RCTs hatten vielmehr das Ziel, 2 Therapien miteinander zu vergleichen (Chemotherapie versus endokrine Therapie, endokrine Therapie versus Placebo, oder ein Vergleich von 2 endokrinen Therapien untereinander) ohne Bestimmung der Ausprägung eines Biomarkers. Die im vorliegenden Bericht eingeschlossenen Prognosestudien berichten nur Daten aus den ausschließlich mit endokriner Therapie behandelten Studienarmen. Dabei wurden Sekundäranalysen von archiviertem Gewebematerial aus Tumorbanks der ursprünglichen RCTs durchgeführt. Diese als Probenquelle dienenden RCTs können daher nicht für eine Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom herangezogen werden.

In der auf die Studienbeschreibungen folgenden Tabelle 10 wird zunächst das Design der eingeschlossenen Prognosestudien charakterisiert. Anschließend folgt eine Darstellung der in den Prognosestudien untersuchten Populationen in Tabelle 11.

Filipits 2011

In Filipits 2011 [26] erfolgte die Auswertung von 1702 Tumorproben aus den RCTs ABCSG-6 (n = 378) und ABCSG-8 (n = 1324) von postmenopausalen, Östrogenrezeptor-positiven und HER2/neu-negativen Patientinnen mit endokriner Therapie. Die Untersuchung des Biomarkertests EndoPredict wurde mittels einer kombinierten Analyse der genannten RCTs durchgeführt. Der relevante Endpunkt war das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Filipits 2019

Filipits 2019 [40] wertete erneut die gleichen Proben wie Filipits 2011 aus, diesmal für den Biomarkertest EPclin. Der relevante Endpunkt war das fernrezidivfreie Überleben nach 10 und 15 Jahren.

Geyer 2018

Geyer 2018 [41] verwendet als Probenquelle für die prognostische Untersuchung des Oncotype DX die RCT NSABP B-20. Im Zeitraum von 1988 bis 1993 wurden 2363 Östrogenrezeptor-positive Patientinnen ohne Lymphknotenbefall in die Therapiearme Tamoxifen und Tamoxifen mit Chemotherapie randomisiert. Bei der für den vorliegenden Bericht relevanten Teilpopulation handelt es sich um 204 ausschließlich endokrin behandelte, HER2/neu-negative Patientinnen aus einer Reanalyse der Tumorproben. Für die Testgüte des Oncotype DX bezüglich der Vorhersage eines Chemotherapienutzens wurden in dieser Reanalyse zusätzlich die in der TAILORx-Studie verwendeten Cut-offs untersucht. Relevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Gnant 2015

Gnant 2015 [34] präsentiert Ergebnisse zum Prosigna-Biomarkertest aus einer kombinierten Analyse von Proben aus den RCTs ABCSG-8 (n = 1429) und ATAC (n = 768) (TransATAC-Datenbank). Insgesamt wurden 2197 Tumorproben von postmenopausalen, Hormonrezeptor-positiven und überwiegend HER2/neu-negativen Patientinnen mit endokriner Therapie und maximal 3 befallenen Lymphknoten ausgewertet. Der relevante Endpunkt war das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Laenkholtm 2018a

Das Ziel der Studie Laenkholtm 2018a [28] war die prognostische Untersuchung des Prosigna-Biomarkertests in einer nationalen Kohortenstudie der Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Darin wurden im Zeitraum von 2000 bis 2003 alle postmenopausalen Patientinnen in Dänemark mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs und maximal 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen, die eine 5-jährige endokrine Therapie erhalten haben. Ausgewertet wurden 2558 Tumorproben von ausschließlich HER2/neu-negativen Patientinnen. Relevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Ohnstad 2017

In Ohnstad 2017 [43] wurden insgesamt 623 Tumorproben mit dem Prosigna-Biomarkertest untersucht. Die Patientinnen wurden im Rahmen einer Beobachtungsstudie, des norwegischen Oslo Micrometastasis Project (Oslo1), im Zeitraum von 1995 bis 1998 rekrutiert. Die Behandlung erfolgte entweder ohne adjuvante Therapie oder mittels adjuvanter endokriner Therapie und / oder Chemotherapie. Bei der für den vorliegenden Bericht relevanten Teilpopulation handelt es sich um 69 Hormonrezeptor-positive, HER2/neu-negative Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, die ausschließlich mit Tamoxifen behandelt wurden. Relevante Endpunkte

waren das fernrezidivfreie Überleben nach 8 Jahren und das brustkrebsspezifische Überleben nach 15 Jahren.

Paik 2004

Paik 2004 [37] verwendet als Probenquelle für die prognostische Untersuchung des Oncotype DX die RCT NSABP B-14. In dieser Studie wurden im Zeitraum von 1982 bis 1988 2892 Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall in die Therapiearme Tamoxifen und Placebo randomisiert. Darüber hinaus wurden im Jahr 1988 weitere 1235 Tamoxifen-behandelte Patientinnen eingeschlossen. Ausgewertet wurden 668 Tumorproben von überwiegend HER2/neu-negativen Patientinnen mit Tamoxifen-Behandlung. Relevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Sestak 2018

In Sestak 2018 [38] sind Untersuchungen im Zeitraum von 1996 bis 2000 dargestellt, die auf Basis von Proben aus der RCT ATAC (TransATAC-Datenbank) über die Biomarkertests Breast Cancer Index, EndoPredict, EPclin und Oncotype DX erfolgten. Dazu wurden 774 Tumorproben von postmenopausalen, Östrogenrezeptor-positiven und HER2/neu-negativen Patientinnen mit endokriner Therapie und maximal 3 befallenen Lymphknoten ausgewertet. Der relevante Endpunkt war das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Sgroi 2013

In Sgroi 2013 [29] wurde der IHC4 Test mittels Patientinnen aus der RCT ATAC (TransATAC-Datenbank) untersucht. Dazu wurden 665 Tumorproben von postmenopausalen, Östrogenrezeptor-positiven und überwiegend HER2/neu-negativen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit endokriner Therapie ausgewertet. Der relevante Endpunkt war das fernrezidivfreie Überleben nach 10 Jahren.

Sparano 2018

Datenbasis der in diesem Kontext als Prognosestudie betrachteten Untersuchung Sparano 2018 [5] war die RCT TAILORx. Das Ziel dieser RCT war festzustellen, ob bei Patientinnen mit einem Oncotype DX RS von 11 bis 25 eine endokrine Therapie einer endokrinen Therapie plus Chemotherapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht unterlegen ist. Im Zeitraum von 2006 bis 2010 wurden 10 273 Hormonrezeptor-positive und HER2/neu-negative Patientinnen ohne Lymphknotenbefall eingeschlossen. Patientinnen mit einem RS von ≤ 10 erhielten eine endokrine Therapie, Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 wurden randomisiert einer endokrinen oder einer chemoendokrinen Therapie zugeteilt. Bei der als Prognosestudie relevanten Teilpopulation handelt es sich um rund 5000 Patientinnen aus den beiden ausschließlich mit endokriner Therapie behandelten Studienarmen. Relevante Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben und das fernrezidivfreie Überleben nach 9 Jahren.

Ueno 2019

Das Ziel der Studie Ueno 2019 [46] war die prognostische Untersuchung des Oncotype DX-Biomarkertests bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs, die im Rahmen der JFMC34-0601-Studie behandelt wurden. 116 postmenopausale Patientinnen wurden im Zeitraum zwischen 2006 und 2007 eingeschlossen und vor jeglicher Behandlung wurden Biopsieproben der Tumoren zur Bestimmung des RS entnommen. Um zu untersuchen, ob sich eine endokrine Behandlung auf den RS auswirkt, wurden von denselben Patientinnen nach neoadjuvanter Therapie mit Exemestan und anschließender Operation Resektionsproben ausgewertet. Nach chirurgischer Entfernung der Tumoren erhielten alle Patientinnen eine adjuvante Therapie in Form von endokriner Therapie, Chemotherapie und / oder Strahlentherapie. Bei der für den vorliegenden Bericht relevanten Teilpopulation handelt es sich um 41 HER2/neu-negative Patientinnen mit maximal 3 befallenen Lymphknoten, die weder eine neoadjuvante endokrine Therapie noch eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben. Relevante Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren, wobei Letzteres nur für die Gesamtpopulation vorlag und daher für die Bewertung nicht herangezogen werden konnte.

Vallon-Christersson 2019

Das Ziel der Studie Vallon-Christersson 2019 [47] war die prognostische Untersuchung unterschiedlicher Biomarkertests (Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna) in einer populationsbasierten Kohorte. Im Rahmen der SCAN-B Initiative wurden im Zeitraum von 2010 bis 2015 4221 Patientinnen eingeschlossen. Die anschließende Behandlung umfasste im Wesentlichen eine endokrine und / oder Chemotherapie sowie eine zielgerichtete HER2-Therapie. Bei der für den vorliegenden Bericht relevanten Teilpopulation handelt es sich um 1536 Östrogenrezeptor-positiv, HER2/neu-negative Patientinnen mit und ohne Lymphknotenbefall, die ausschließlich endokrin behandelt wurden. Der relevante Endpunkt war das Gesamtüberleben nach mindestens 5 Jahren.

Tabelle 10: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie Biomarkertest	Studiendesign	Proben- herkunft	Adjuvante Therapie	Land Rekrutierungs- zeitraum	Nachbeobachtung	Endpunkte
Filipits 2011 EndoPredict	retrospektive Auswertung von 2 prospektiven Studien multizentrisch	ABCSG-6 (RCT) und ABCSG-8 (RCT)	ABCSG-6: ▪ 5 Jahre Tamoxifen ABCSG-8: ▪ 5 Jahre Tamoxifen oder ▪ 2 Jahre Tamoxifen + 3 Jahre Anastrozol	ABCSG-6: Österreich 1990–1995 ABCSG-8: Österreich 1996–2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ABCSG-6: 8 Jahre^a (Mittelwert) ▪ ABCSG-8: 6 Jahre^a (Mittelwert) 	fernrezidivfreies Überleben
Filipits 2019 EPclin	retrospektive Auswertung von 2 prospektiven Studien multizentrisch	ABCSG-6 (RCT) und ABCSG-8 (RCT)	ABCSG-6: ▪ 5 Jahre Tamoxifen ABCSG-8: ▪ 5 Jahre Tamoxifen oder ▪ 2 Jahre Tamoxifen + 3 Jahre Anastrozol	ABCSG-6: Österreich 1990–1995 ABCSG-8: Österreich 1996–2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9,6 Jahre (Median) 	fernrezidivfreies Überleben
Geyer 2018 Oncotype DX	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	NSABP B-20 (RCT)	5 Jahre Tamoxifen	USA 1988–1993	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Gesamtüberleben, fernrezidivfreies Überleben
Gnant 2015 Prosigna	retrospektive Auswertung von 2 prospektiven Studien multizentrisch	ABCSG-8 (RCT) und TransATAC (RCT ATAC)	ABCSG-8: ▪ 5 Jahre Tamoxifen oder ▪ 2 Jahre Tamoxifen + 3 Jahre Anastrozol TransATAC: ▪ 5 Jahre Tamoxifen oder Anastrozol	ABCSG-8: Österreich 1996–2004 Trans-ATAC: Großbritannien 1996–2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10 Jahre (Median) 	fernrezidivfreies Überleben

Tabelle 10: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie Biomarkertest	Studiendesign	Proben- herkunft	Adjuvante Therapie	Land Rekrutierungs- zeitraum	Nachbeobachtung	Endpunkte
Laenholm 2018a Prosigna	retrospektive Auswertung einer populations- basierten Datenbank	DBCg- Kohorte	▪ 5 Jahre Tamoxifen oder ein Aromatase- inhibitor	Dänemark 2000–2003	▪ 12,5 Jahre für Gesamtüberleben (Median) ▪ 9,2 Jahre für fernrezidivfreies Überleben (Median)	Gesamtüberleben, fernrezidivfreies Überleben
Ohnstad 2017 Prosigna	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	Oslo Micro- metastasis Project (Oslo1)	▪ 5 Jahre Tamoxifen	Norwegen 1995–1998	▪ 7,1 Jahre für fernrezidivfreies Überleben (Median) ▪ 16,6 Jahre für brustkrebsspezifisches Überleben (Median)	fernrezidivfreies Überleben, brustkrebsspezifisches Überleben
Paik 2004 Oncotype DX	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	NSABP B-14 (RCT)	▪ Tamoxifen	USA 1982–1988	▪ k. A.	Gesamtüberleben, fernrezidivfreies Überleben
Sestak 2018 Oncotype DX Breast Cancer Index EndoPredict EPclin	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	TransATAC (RCT ATAC)	▪ 5 Jahre Tamoxifen oder Anastrozol	Großbritannien 1996–2000	▪ k. A.	fernrezidivfreies Überleben
Sgroi 2013 IHC4	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	TransATAC (RCT ATAC)	▪ 5 Jahre Tamoxifen oder Anastrozol	Großbritannien 1996–2000	▪ 9,97 Jahre (Median)	fernrezidivfreies Überleben

Tabelle 10: Charakterisierung des Studiendesigns der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie Biomarkertest	Studiendesign	Proben- herkunft	Adjuvante Therapie	Land Rekrutierungs- zeitraum	Nachbeobachtung	Endpunkte
Sparano 2018 (TAILORx) Oncotype DX	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	TAILORx (RCT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prämenopausal: Aromataseinhibitor, Ovarialsuppression oder Tamoxifen teilweise kombiniert ▪ postmenopausal: Aromataseinhibitor oder Tamoxifen teilweise kombiniert 	Australien, Großbritannien, Irland, Kanada, Neuseeland, Peru, Puerto Rico, USA 2006–2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 Jahre^a für Gesamtüberleben (Median) ▪ 7,6 Jahre^a für krankheitsfreies Überleben (Median) ▪ k. A. für fernrezidivfreies Überleben 	Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, fernrezidivfreies Überleben
Ueno 2019 Oncotype DX	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	JFMC34-0601	▪ endokrine Therapie	Japan 2006–2007	▪ 5,6 Jahre ^a (Median)	Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben
Vallon-Christersson 2019 Oncotype DX MammaPrint EndoPredict Prosigna	retrospektive Auswertung einer populations- basierten Kohorte multizentrisch	SCAN-B Initiative	▪ endokrine Therapie	Schweden 2010–2015	▪ k. A. ^b	Gesamtüberleben
a: eigene Berechnung						
b: 34 % der ausgewerteten Patientinnen hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren.						
k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie Biomarkertest	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopau- senstatus prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
Filipits 2011 EndoPredict	1702	63,8 [41,5; 80,7] ^a	0 (0) / 1702 (100)	0; 1165 (68) 1–3; 454 (27) ≥ 4; 83 (5)	≤ 2; 1136 (67) > 2–≤ 5; 539 (32) > 5; 27 (2)	negativ; 1702 (100)	G1; 379 (22) G2; 1252 (74) G3; 69 (4) unbekannt; 2 (0,1)	positiv; 1702 (100)	positiv; 1349 (79) ^b
Filipits 2019 EPclin	1702	63 [58; 70] ^c	0 (0) / 1702 (100)	0; 1166 (68,5) 1–3; 453 (26,6) ≥ 4; 83 (4,9)	≤ 1; 292 (17,2) 1–2; 844 (49,6) 2–5; 539 (31,7) > 5; 27 (1,6)	negativ; 1702 (100) ^b	G1; 361 (21,2) G2; 1160 (68,2) G3; 61 (3,6) unbekannt; 120 (7,1)	positiv; 1702 (100) ^b	k. A.
Geyer 2018 Oncotype DX	204	51 [31; 74] ^a	k. A.	0; 204 (100) ^d	≤ 1,0; 30 (15 ^b) 1,1–2,0; 106 (52 ^b) 2,1–4,0; 58 (28 ^b) ≥ 4,1; 8 (4 ^b) unbekannt; 2 (1 ^b)	negativ; 204 (100)	G1; 21 (10 ^b) G2; 107 (52 ^b) G3; 49 (24 ^b) unbekannt; 27 (13 ^b) ^e	positiv; 204 (100)	positiv; 183 (89,7) ^b
Gnant 2015 Prosigna	2197	k. A.	0 (0) / 2197 (100)	0; 1654 (75 ^b) 1–3; 543 (25 ^b)	1; 377 (17) ^b 1–2; 1182 (54) ^b 2–3; 505 (23) ^b 3; 133 (6) ^b	negativ; 2041 (93) ^b	G1; 472 (21) ^b G2; 1725 (79) ^b	HR positiv; 2197 (100) ^d	
Laenholm 2018a Prosigna	2558	63 [50; 89] ^a	0 (0) / 2558 (100)	0; 1163 (46) 1; 779 (30) 2; 393 (15) 3; 223 (9)	≤ 1,0; 241 (9) 1,1–2,0; 1087 (43) 2,1–3,0; 862 (34) > 3,0; 368 (14)	negativ; 2558 (100)	G1; 628 (25) G2; 1362 (53) G3; 306 (12) unbekannt; 262 (10)	positiv; 2558 (100)	k. A.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie Biomarkertest	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopau- senstatus prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
Ohnstad 2017 Prosigna	69	k. A. ^g	k. A.	0; 69 (100)	k. A. ^g	negativ; 69 (100)	k. A. ^g	HR positiv; 69 (100)	
Paik 2004 Oncotype DX	668	< 50; 194 (29) ^h ≥ 50-< 60; 173 (26) ^h ≥ 60; 301 (45) ^h	k. A.	0; 668 (100) ^d	0-1,0; 109 (16) 1,1-2,0; 305 (46) 2,1-4,0; 220 (33) ≥ 4,1; 34 (5)	negativ; 605 (90,6)	G1; 224 (34 ^b) G2; 296 (44 ^b) G3; 148 (22 ^b) ^f	positiv; 668 (100)	positiv; 542 (81) ^b
Sestak 2018 Breast Cancer Index EndoPredict EPclin Oncotype DX	774	64,1 (8,1)	0 (0) / 774 (100)	0; 591 (76 ^b) 1-3; 183 (24 ^b)	LK-; 1,76 (0,85) ⁱ LK+; 2,42 (1,22) ⁱ	negativ; 774 (100) ^d	LK-: G1; 137 ^b (23,2) G2; 353 ^b (59,7) G3; 101 ^b (17,1) LK+: G1; 40 ^b (21,9) G2; 107 ^b (58,5) G3; 36 ^b (19,7)	positiv; 774 (100)	k. A.
Sgroi 2013 IHC4	665	62,4 [46,7; 88,4] ^a	0 (0) / 665 (100)	0; 665 (100)	< 2; 486 (73) 2-3; 144 (22) > 3; 35 (5)	negativ; 597 (90)	G1; 143 (22) G2; 395 (59) G3; 127 (19)	positiv; 665 (100)	k. A.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie Biomarkertest	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopau- senstatus prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
Sparano 2018 Oncotype DX	RS ≤ 10: 1619 RS 11– 25: 3399	RS ≤ 10: 58 [25; 75] ^a RS 11–25: 55 [23; 75] ^a	RS ≤ 10: 478 (30) / 1141 (70) RS 11–25: 1212 (36) / 2187 (64)	0; 5018 ^b (100) ^d	RS ≤ 10: ≤ 1,0; 202 (12) 1,1–2,0; 1018 (63) 2,1–3,0; 297 (18) 3,1–4,0; 83 (5) ≥ 4,1; 19 (1) RS 11–25: ≤ 1,0; 446 (13) 1,1–2,0; 2150 (63) 2,1–3,0; 640 (19) 3,1–4,0; 122 (4) ≥ 4,1; 41 (1)	negativ; 5018 ^b (100) ^d	RS ≤ 10: G1; 530 (34) G2; 931 (59) G3; 111 (7) unbekannt; 47 (3 ^b) RS 11–25: G1; 959 (29) G2; 1884 (57) G3; 439 (13) unbekannt; 117 (3 ^b)	RS ≤ 10: positiv; 1614 (> 99) RS 11–25: positiv; 3393 (> 99)	RS ≤ 10: positiv; 1555 (98) RS 11–25: positiv; 3072 (92)
Ueno 2019 Oncotype DX	41	55–59; 5 (12 ^b) ^h 60–69; 24 (59 ^b) ^h 70–79; 12 (29 ^b) ^h	0 (0) / 41 (100)	0; 34 (83 ^b) 1–3; 7 (17 ^b)	> 2–≤ 5; 41 (100)	negativ; 41 (100)	k. A.	positiv; 41 (100) ^d	k. A.
Vallon- Christersson 2019 Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, Prosigna	1536 ^b	k. A. ^g	k. A.	0; 1113 (72 ^b) 1–≥ 4; 423 (28 ^b)	k. A. ^g	negativ; 1536 ^b (100)	k. A. ^g	positiv; 1536 ^b (100)	k. A. ^g

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Prognosestudien mehrseitige Tabelle

Studie	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopau- senstatus prä- / post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	HER2/neu- Status; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
<p>a: Median [Minimum; Maximum] b: eigene Berechnung c: Median [Interquartilsabstand] d: keine Angaben dazu in der Publikation, aber Einschlusskriterium; deshalb Annahme von 100 % e: In der Studie erfolgte eine histologische Beurteilung des Tumorgrads sowohl zentral durch 2 Pathologen als auch durch 1 Pathologen am Studienort. Hier dargestellt ist Letzteres. f: In der Studie erfolgte eine histologische Beurteilung des Tumorgrads durch 3 Pathologen. Hier dargestellt ist die Beurteilung durch den Pathologen A. g: In der Publikation werden Angaben zu den Charakteristika der Gesamtpopulation gemacht, nicht zu der relevanten Teilpopulation. h: Zahl der Patientinnen (%) i: Mittelwert (Standardabweichung)</p> <p>HR: Hormonrezeptor (Östrogenrezeptor und / oder Progesteronrezeptor); k. A.: keine Angabe; LK-: ohne Lymphknotenbefall; LK+: mit Lymphknotenbefall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen; RS: Oncotype DX Recurrence Score; SD: Standardabweichung</p>									

5.2.2.2 Übersicht der Endpunkte in Prognosestudien

Aus 12 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden (vergleiche Tabelle 12).

Tabelle 12: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Biomarkertest Studie	Endpunkte			
	Gesamtüberleben	krankheitsfreies Überleben	fernrezidivfreies Überleben	brustkrebs-spezifisches Überleben
Oncotype DX				
Geyer 2018	●	-	●	-
Paik 2004	●	-	●	-
Sestak 2018	-	-	●	-
Sparano 2018 (TAILORx)	●	●	●	-
Ueno 2019	-	●	-	-
Vallon-Christersson 2019	●	-	-	-
Breast Cancer Index				
Sestak 2018	-	-	●	-
EndoPredict				
Filipits 2011	-	-	●	-
Sestak 2018	-	-	●	-
Vallon-Christersson 2019	●	-	-	-
EPclin				
Filipits 2019	-	-	●	-
Sestak 2018	-	-	●	-
IHC4 Test				
Sgroi 2013	-	-	●	-
MammaPrint				
Vallon-Christersson 2019	●	-	-	-
Prosigna				
Gnant 2015	-	-	●	-
Laenkholm 2018a	●	-	●	-
Ohnstad 2017	-	-	●	●
Vallon-Christersson 2019	●	-	-	-
uPA/PAI-1				
keine Studien eingeschlossen, keine Daten vorhanden				
● Daten vorhanden und verwertbar - Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar				

Für den Biomarkertest Oncotype DX waren verwertbare Ergebnisse aus 6 Studien vorhanden. Der Biomarkertest Prosigna wurde in 4 Studien untersucht. Ergebnisse zu den Biomarkertests EndoPredict und EPclin lagen jeweils aus 3 bzw. 2 Studien vor. Die Biomarkertests Breast Cancer Index, IHC4 und MammaPrint wurden jeweils in 1 Studie untersucht. Zum Biomarkertest uPA/PAI-1 wurden keine Studien identifiziert.

Die meisten Studien berichten verwertbare Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und fernrezidivfreies Überleben. In nur 2 Studien waren Daten zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben und in 1 Studie zum Endpunkt brustkrebsspezifisches Überleben vorhanden und verwertbar.

5.2.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die zur Einschätzung einer Aussagesicherheit notwendige qualitative Ergebnissicherheit wurde anhand des Kriteriums Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über die der Berechnung der Berücksichtigungsanteile zugrunde liegende Anzahl der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und die Anzahl der für die Biomarkertestanalysen zur Verfügung stehenden geeigneten Gewebeproben. Die Berechnung erfolgte wie in Abschnitt 4.3 beschrieben. Darüber hinaus enthält die Tabelle 13 die Darstellung der abgeleiteten qualitativen Ergebnissicherheit der eingeschlossenen Prognosestudien.

Tabelle 13: Berechnung des Anteils in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und qualitative Ergebnissicherheit

Studie	Eingeschlossene Patientinnen N	Gewebeprobe vorhanden ^a n	Fehlende oder nicht ausreichende Gewebeprobe n	Nicht zufällig fehlende Gewebeprobe (66 %) n	Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen %	Ergebnissicherheit
Filipits 2011	4710	1864	2846	1895	50	gering
Filipits 2019	4710	1864	2846	1895	50	gering
Geyer 2018 ^b	2299	670	1629	1085	38	gering
Gnant 2015	7500	3601	3899	2597	58	gering
Laenkholm 2018a	2971	2740	231	154	95	hoch
Ohnstad 2017	725	707	18	12	98	hoch
Paik 2004 ^b	4026	1034	2992	1993	34	gering
Sestak 2018	2006	1231	775	516	70 ^c / 57 ^d	mäßig ^c / gering ^d
Sgroi 2013	2006	1072	934	622	63	gering
Sparano 2018 ^e (TAILORx)	5087	5087	0	0	100	hoch
Ueno 2019	116	80	36	24	77	mäßig
Vallon-Christersson 2019	4221	4221	0	0	100	hoch

a: In dieser Zahl sind bei einem Großteil der Studien noch Patientinnen enthalten, die nicht in die Prognosestudie einfließen, da sie bspw. nicht für die Fragestellung relevant waren oder zufällig fehlten.
b: Berechnung basierend auf dem CONSORT-Flussdiagramm aus [51]
c: Die Publikation Sestak 2018 [38] hat eine mäßige Ergebnissicherheit.
d: Die der übergeordneten Studie Sestak 2018 zugeordnete Publikation Buus 2016 [25] hat eine geringe Ergebnissicherheit (Datenquelle zu EndoPredict / fernrezidivfreies Überleben).
e: Recurrence Score ≤ 10 (n = 1629) und Recurrence Score 11–25 mit endokriner Behandlung (n = 3458)
N: Anzahl der in die Probenherkunftsstudie eingeschlossenen Patientinnen, bei denen bis zu diesem Punkt der Patientinnenauswahl allenfalls zufällig Proben fehlten;
n: Anzahl Patientinnen

Die Zahl in Spalte 2 der Tabelle 13 ist die Anzahl der Patientinnen, bei denen trotz Verlusten im Patientinnenfluss noch davon ausgegangen werden kann, dass es sich um eine zufällig zusammengesetzte Stichprobe handelt. Die nach diesem Punkt fehlenden oder nicht ausreichenden Gewebeproben dienen als Basis für die Berechnung der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen. Studien mit einer geringen Ergebnissicherheit würden in einer Nutzenbewertung als nicht verwertbar betrachtet.

Eine geringe Ergebnissicherheit ergibt sich für 7 Prognosestudien, da (zumeist deutlich) weniger als 70 % der Patientinnen in der Analyse berücksichtigt wurden. 2 Studien weisen eine mäßige Ergebnissicherheit auf, da sie nur zwischen 70 % und 90 % der Patientinnen in der Analyse berücksichtigt haben. Die 4 Studien mit einem Berücksichtigungsanteil von 90 % bis 100 % haben eine hohe Ergebnissicherheit.

5.2.3 Ergebnisse zu Endpunkten aus Prognosestudien

Die Definitionen der ausgewerteten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden in der nachfolgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Definitionen der patientenrelevanten Endpunkte mehrseitige Tabelle

Endpunkte Studie	Operationalisierung
Gesamtüberleben	
Geyer 2018	k. A.
Laenholm 2018a	k. A.
Paik 2004	Tod jeglicher Ursache
Sparano 2018 (TAILORx)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
Vallon-Christersson 2019	k. A.
krankheitsfreies Überleben	
Sparano 2018 (TAILORx)	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
Ueno 2019	k. A.
fernrezidivfreies Überleben	
Filipits 2011	Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs. Lokalrezidive wurden nicht berücksichtigt, Patientinnen wurden zum Zeitpunkt des lokoregionalen Rezidivs nicht zensiert.
Filipits 2019	Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs. Todesfälle aufgrund von Brustkrebs ohne bestätigtes Fernrezidiv wurden zensiert.
Geyer 2018	Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten Fernrezidivs. Lokale und regionale Rezidive sowie weitere primäre Krebserkrankungen wurden ignoriert. Todesfälle durch andere Ursachen als Krebs wurden zum Todeszeitpunkt zensiert.
Gnant 2015	Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod aufgrund von Brustkrebs. Bei Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms oder Tod aufgrund anderer Ursachen als Brustkrebs wurden die Fälle zensiert. Bei Todesfällen aufgrund von Brustkrebs ohne dokumentiertes Rezidiv wurde der Todeszeitpunkt als Ereignis herangezogen.
Laenholm 2018a	Zeit von der Operation bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Tod aufgrund von Brustkrebs. Sekundäre Tumoren, ein kontralaterales Mammakarzinom und Tod aufgrund anderer Ursachen als Brustkrebs wurden als konkurrierende Ereignisse erfasst.
Ohnstad 2017	Zeit von der Operation bis zum Auftreten jedes Fernrezidivs
Paik 2004	Anteil der Patientinnen, bei denen nach erfolgter Operation kein Fernrezidiv diagnostiziert wurde Bei Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms, einer weiteren primären Krebserkrankung oder Tod vor Diagnose eines Fernrezidivs wurden die Fälle zensiert. Rezidive in der ipsilateralen Brust, lokale Rezidive und regionale Rezidive wurden nicht berücksichtigt.
Sestak 2018	Zeit bis zum Auftreten eines Fernrezidivs definiert als metastatische Erkrankung. Nicht berücksichtigt wurden das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms sowie lokoregionale und ipsilaterale Rezidive. Todesfälle vor Diagnose eines Fernrezidivs wurden zensiert.

Tabelle 14: Definitionen der patientenrelevanten Endpunkte mehrseitige Tabelle

Endpunkte Studie	Operationalisierung
Sgroi 2013	Alle Rezidive an entfernten Organen mit Ausnahme einer kontralateralen Erkrankung, lokoregionaler und ipsilateraler Rezidive und anderer primärer Krebserkrankungen. Fernrezidive, die nach einem lokoregionalen Rezidiv auftraten, wurden als Ereignis zum Zeitpunkt des Auftretens des Fernrezidivs einbezogen. Patientinnen, die vor dem Auftreten des Fernrezidiv starben, wurden zensiert.
Sparano 2018 (TAILORx)	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines Fernrezidivs oder Todes aufgrund eines Fernrezidivs, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt
brustkrebs-spezifisches Überleben^a	
Ohnstad 2017	Zeit von der Operation bis zum Tod aufgrund von Brustkrebs. Eine Zensierung der Fälle erfolgte bei dem letzten Follow-up oder bei Tod aufgrund anderer Ursachen.
a: Definition aus [52] k. A.: keine Angabe	

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien dargestellt. Falls nicht anders gekennzeichnet, wurden Risikoschätzer aus Kaplan-Meier-Schätzungen herangezogen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten werden zur besseren Anschaulichkeit in den jeweiligen Tabellen als Gegenereignisse dargestellt, d. h. bspw. unter dem Endpunkt fernrezidivfreies Überleben die Anzahl der Patientinnen mit Fernrezidiv.

Unter testnegativen Patientinnen werden diejenigen verstanden, die durch das Testergebnis der Niedrigrisikogruppe zugeordnet wurden. Eine Besonderheit stellen dabei die Studien Sparano 2018 (TAILORx) und Geyer 2018 dar, bei denen in der nachfolgenden Darstellung zum Teil auch die Ergebnisse der Risikogruppe „mittel“ als Testnegative betrachtet wurden. Es handelt sich dabei um die Studien, die für den Oncotype DX die in der Studie TAILORx verwendeten Schwellen verwenden. Aus den Ergebnissen dieser Studie ergab sich, dass zumindest Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko (RS 11 bis 25) die Empfehlung erhalten können, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

5.2.3.1 Ergebnisse zum Biomarkertest Oncotype DX

Tabelle 15: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamt mortalität) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Geyer 2018 / NSABP B-20	niedrig / mittel / hoch: $\geq 18, \geq 31$	0 135 / 227 ^b	59,5 ^a	10 Jahre	5 / 135	3,7 ^c [1,6; 8,8] ^a	25 ^a / 92 ^a	mittel: 19 ^c [k. A.; k. A.] hoch: 39 ^c [k. A.; k. A.]	38
				12 Jahre	6 / 135	5 ^c [k. A.; k. A.]	26 ^a / 92 ^a	mittel: 19 ^c [k. A.; k. A.] hoch: 39 ^c [k. A.; k. A.]	
Paik 2004 / NSABP B-14	niedrig / mittel / hoch: $\geq 18, \geq 31$	0 338 / 668	51	10 Jahre	k. A. / 338	9,1 ^c [6,4; 12,7] ^a	k. A. / 330 ^a	mittel: 23 ^c [k. A.; k. A.] hoch: 32 ^c [k. A.; k. A.]	34
				16 Jahre	70 / 338	25 ^c [k. A.; k. A.]	119 ^a / 330 ^a	mittel: 36 ^c [k. A.; k. A.] hoch: 43 ^c [k. A.; k. A.]	
Sparano 2018 / TAILORx	niedrig / mittel: ≥ 11	0 1619 / 5018 ^a	niedrig: 32,3 ^a niedrig und mittel: 85,7 ^d	5 Jahre ^e	niedrig ^f : k. A. / 1619 mittel ^g : k. A. / 3399	niedrig: 2,0 [1,2; 2,8] ^a mittel: 2,0 [1,6; 2,4] ^a	k. A. ^h	k. A. ^h	100
				9 Jahre	niedrig ^f : 33 / 1619 mittel ^g : 63 / 3399	niedrig: 6,3 [4,7; 7,9] ^a mittel: 6,1 [5,1; 7,1] ^a	k. A. ^h	k. A. ^h	

Tabelle 15: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Vallon-Christersson 2019 / SCAN-B	niedrig / mittel / hoch: $\geq 18, \geq 31$	0–3 512 ^a / 1536 ^a	33,3 ^a	≥ 5 Jahre ⁱ	k. A. / 512 ^a	9,9 [6,9; 12,8] ^a	k. A. / 1024 ^a	mittel: 10,4 [6,9; 13,8] ^a hoch: 19,8 [14,0; 25,1] ^a	100
		0 383 ^a / 1113	34,4 ^a	≥ 5 Jahre ⁱ	k. A. / 383 ^a	10,3 [6,8; 13,6] ^a	k. A. / 730 ^a	mittel: 9,1 [5,4; 12,7] ^a hoch: 15,2 [10,0; 20,2] ^a	
		1–3 ^j 129 / 423	30	≥ 5 Jahre ⁱ	k. A. / 129	8,9 [2,8; 14,6] ^a	k. A. / 294 ^a	mittel: 13,5 [5,3; 21,0] ^a hoch: 32,0 [15,5; 45,3] ^a	

Tabelle 15: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamt mortalität) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
<p>a: eigene Berechnung b: Die Analyse enthält auch Daten von 23 HER2/neu-positiven Patientinnen [8]. c: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve d: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26. Dies schließt die Patientinnen aus dem Studienarm mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 mit chemoendokriner Therapie ein. e: Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Studie Vallon-Christersson 2019 werden auch die Daten nach 5 Jahren Nachbeobachtung dargestellt. f: Es handelt sich um den Studienarm mit einem Recurrence Score von ≤ 10. g: Es handelt sich um den Studienarm mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 mit ausschließlich endokriner Therapie. Gemäß der TAILORx-Studie können Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko die Empfehlung, auf eine Chemotherapie zu verzichten, erhalten. Dementsprechend wird diese Gruppe ebenfalls als testnegative Patientinnen betrachtet. h: In der Studie wurden alle Patientinnen mit einem laut Biomarkertest hohen Risiko mit Chemotherapie behandelt. i: 34 % der ausgewerteten Patientinnen hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren. j: Es wurden auch Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten ausgewertet; unter der Annahme, dass diese Patientinnen eher eine chemoendokrine Therapie statt einer endokrinen Therapie erhielten, liegt ihr Anteil an der relevanten Teilpopulation jedoch unter 20 %. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg}: Anzahl testnegativer Patientinnen</p>									

Tabelle 16: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Gegenereignisse)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Sparano 2018 / TAILORx	niedrig / mittel: ≥ 11	0 1619 / 5018 ^a	niedrig: 32,3 ^a niedrig und mittel: 85,7 ^b	5 Jahre ^c	niedrig ^d : k. A. / 1619 mittel ^e : k. A. / 3399	niedrig: 6,0 [4,8; 7,2] ^a mittel: 7,2 [6,2; 8,2] ^a	k. A. ^f	k. A. ^f	100
				9 Jahre	niedrig ^d : 185 / 1619 mittel ^e : 436 / 3399	niedrig: 16,0 [13,5; 18,5] ^a mittel: 16,7 [14,9; 18,5] ^a	k. A. ^f	k. A. ^f	
Ueno 2019 / JFMC34-0601	niedrig / mittel / hoch: ≥ 18, ≥ 31	0–3 27 / 41	65,9 ^a	5 Jahre	k. A. / 27	8 ^g [k. A.; k. A.]	k. A. / 14 ^a	mittel: 25 ^g [k. A.; k. A.] hoch: 33 ^g [k. A.; k. A.]	77

a: eigene Berechnung

b: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26. Dies schließt die Patientinnen aus dem Studienarm mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 mit chemoendokriner Therapie ein.

c: Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Studie Ueno 2019 werden auch die Daten nach 5 Jahren Nachbeobachtung dargestellt.

d: Es handelt sich um den Studienarm mit einem Recurrence Score von ≤ 10.

e: Es handelt sich um den Studienarm mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 mit ausschließlich endokriner Therapie. Gemäß der TAILORx-Studie können Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dementsprechend wird diese Gruppe ebenfalls als testnegative Patientinnen betrachtet.

f: In der Studie wurden alle Patientinnen mit einem laut Biomarkertest hohen Risiko mit Chemotherapie behandelt.

g: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

Tabelle 17: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Geyer 2018 / NSABP B-20	niedrig / mittel / hoch: $\geq 11, \geq 26$	0 66 / 204	niedrig: 32,4 ^a niedrig und mittel: 82,8 ^b	10 Jahre	niedrig: 2 / 66 mittel: 9 / 103	niedrig: 2 [0; 5] ^a mittel: 5 [1; 10] ^a	13 / 35	38 [19; 52] ^a	38
				12 Jahre	niedrig: k. A. / 66 mittel: k. A. / 103	niedrig: 2 ^c [k. A.; k. A.] mittel: 10 ^c [k. A.; k. A.]	k. A. / 35	38 ^c [k. A.; k. A.]	
	niedrig / mittel / hoch: $\geq 18, \geq 31$	0 134 / 204	65,7 ^a	10 Jahre	5 / 134	3 [0; 6] ^a	19 ^a / 70 ^a	mittel: 7 [0; 15] ^a hoch: 43 [21; 59] ^a	
				12 Jahre	k. A. / 134	7 ^c [k. A.; k. A.]	k. A. / 70 ^a	mittel: 19 ^c [k. A.; k. A.] hoch: 43 ^c [k. A.; k. A.]	
Paik 2004 / NSABP B-14	niedrig / mittel / hoch: $\geq 18, \geq 31$	0 338 / 668	51	10 Jahre	k. A. / 338	6,8 [4,0; 9,6]	k. A. / 330 ^a	mittel: 14,3 [8,3; 20,3] hoch: 30,5 [23,6; 37,4]	34
				16 Jahre	28 / 338	9 ^c [k. A.; k. A.]	81 ^a / 330 ^a	mittel: 18 ^c [k. A.; k. A.] hoch: 31 ^c [k. A.; k. A.]	

Tabelle 17: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Sestak 2018 / TransATAC	niedrig / mittel / hoch: ≥ 18, > 31	0–3 479 / 774	61,9 ^a	10 Jahre	k. A. / 479	8,7 [k. A.; k. A.]	k. A. / 295 ^a	mittel: 20,1 [k. A.; k. A.] hoch: 29,9 [k. A.; k. A.]	70
		0 374 / 591	63,3	10 Jahre	k. A. / 374	5,9 [3,8; 9,1]	k. A. / 217 ^a	mittel: 16,7 [11,5; 24,0] hoch: 27,2 [17,3; 41,2]	
		1–3 105 / 183	57,4	10 Jahre	k. A. / 105	19,4 [12,5; 29,5]	k. A. / 78 ^a	mittel: 29,1 [18,9; 43,1] hoch: 38,0 [20,0; 64,1]	
Sparano 2018 / TAILORx	niedrig / mittel: ≥ 11	0 1619 / 5018 ^a	niedrig: 32,3 ^a niedrig und mittel: 85,7 ^d	5 Jahre	niedrig ^e : k. A. / 1619 mittel ^f : k. A. / 3399	niedrig: 0,7 [0,3; 1,1] ^a mittel: 2,0 [1,4; 2,6] ^a	k. A. ^g	k. A. ^g	100
				9 Jahre	niedrig ^e : 28 / 1619 mittel ^f : 107 / 3399	niedrig: 3,2 [1,8; 4,6] ^a mittel: 5,5 [4,5; 6,5] ^a			

Tabelle 17: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Oncotype DX: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
<p>a: eigene Berechnung b: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26. c: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve d: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26. Dies schließt die Patientinnen aus dem Studienarm mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 mit chemoendokriner Therapie ein. e: Es handelt sich um den Studienarm mit einem Recurrence Score von ≤ 10. f: Es handelt sich um den Studienarm mit einem Recurrence Score zwischen 11 und 25 mit ausschließlich endokriner Therapie. Gemäß der TAILORx-Studie können Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dementsprechend wird diese Gruppe ebenfalls als testnegative Patientinnen betrachtet. g: In der Studie wurden alle Patientinnen mit einem laut Biomarkertest hohen Risiko mit Chemotherapie behandelt. k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg}: Anzahl testnegativer Patientinnen</p>									

5.2.3.2 Ergebnisse zum Biomarkertest Breast Cancer Index

Tabelle 18: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Breast Cancer Index: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Sestak 2018 / TransATAC	niedrig / mittel / hoch: $\geq 5,0825$, $\geq 6,5026$	0–3 460 / 774	59,4 ^a	10 Jahre	k. A. / 460	6,3 [k. A.; k. A.]	k. A. / 314 ^a	mittel: 23,0 [k. A.; k. A.] hoch: 30,6 [k. A.; k. A.]	70
		0 365 / 591	61,8	10 Jahre	k. A. / 365	3,9 [2,3; 6,7]	k. A. / 226 ^a	mittel: 19,3 [13,3; 27,6] hoch: 27,3 [18,7; 38,8]	
		1–3 95 / 183	51,9	10 Jahre	k. A. / 95	15,5 [9,3; 25,3]	k. A. / 88 ^a	mittel: 32,0 [21,1; 46,6] hoch: 41,4 [24,3; 64,1]	

a: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

5.2.3.3 Ergebnisse zu den Biomarkertests EndoPredict und EPclin

Tabelle 19: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest EndoPredict: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamt mortalität)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	(%)		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Vallon-Christersson 2019 / SCAN-B	niedrig / hoch: ≥ 5	0–3 297 ^a / 1536 ^a	19,3 ^a	≥ 5 Jahre ^b	k. A. / 297 ^a	6,9 [3,4; 10,1] ^a	k. A. / 1239 ^a	15,9 [12,4; 19,2] ^a	100
		0 217 ^a / 1113	19,5 ^a	≥ 5 Jahre ^b	k. A. / 217 ^a	7,1 [3,0; 11,1] ^a	k. A. / 896 ^a	13,1 [9,9; 16,1] ^a	
		1–3 ^c 80 ^a / 423	18,9 ^a	≥ 5 Jahre ^b	k. A. / 80 ^a	5,9 [0; 11,4] ^a	k. A. / 343 ^a	23,6 [13,4; 32,6] ^a	

a: eigene Berechnung

b: 34 % der ausgewerteten Patientinnen hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren.

c: Es wurden auch Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten ausgewertet; unter der Annahme, dass diese Patientinnen eher eine chemoendokrine Therapie statt einer endokrinen Therapie erhielten, liegt ihr Anteil an der relevanten Teilpopulation jedoch unter 20 %.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,\text{neg}}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,\text{pos}}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

Tabelle 20: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest EndoPredict: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	(%)		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Filipits 2011 / ABCSG-6, ABCSG-8	niedrig / hoch: 5	0 592 / 1165	50,8 ^a	10 Jahre	k. A. / 592	3 ^b [0; 7] ^a	k. A. / 573	12 ^b [5; 19] ^a	50
		1-≥ 4 240 / 537 ^a	44,7 ^a	10 Jahre	k. A. / 240	15 ^b [5; 25] ^a	k. A. / 297	27 ^b [16; 38] ^a	
Sestak 2018 / TransATAC ^c	niedrig / hoch: ≥ 5	0-≥ 4 386 / 928	41,6 ^a	10 Jahre	k. A. / 386	7,3 [5,1; 10,6]	k. A. / 542	20,8 [17,4; 24,7]	57
		0 292 / 680	42,9 ^a	10 Jahre	k. A. / 292	3,0 [1,5; 6,0]	k. A. / 388	14,6 [11,3; 18,8]	
		1-≥ 4 94 / 248	37,9 ^a	10 Jahre	k. A. / 94	21,3 [13,9; 31,9]	k. A. / 154	36,4 [28,9; 45,2]	

a: eigene Berechnung

b: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve

c: Die Daten dieser Analyse stammen aus Buus 2016.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,\text{neg}}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,\text{pos}}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

Tabelle 21: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest EPclin: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	(%)		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Filipits 2019 / ABCSG-6, ABCSG-8	niedrig / hoch: $\geq 3,3$	0– ≥ 4 1066 / 1702	62,6	10 Jahre	k. A. / 1066	4,5 [3,0; 5,9] ^a	k. A. / 636	19,7 [16,1; 23,1] ^a	50
		0 907 / 1166	77,8	10 Jahre	k. A. / 907	4,5 [2,9; 6,0] ^a	k. A. / 259	13,0 [8,3; 17,4] ^a	
		1–3 158 / 453	34,9	10 Jahre	k. A. / 158	4,4 [0,9; 7,8] ^a	k. A. / 295	19,1 [13,9; 24,1] ^a	
		0– ≥ 4 1066 / 1702	62,6	15 Jahre	k. A. / 1066	6,6 [4,1; 9,1] ^a	k. A. / 636	25,4 [20,0; 31,4] ^a	
		0 907 / 1166	77,8	15 Jahre	k. A. / 907	5,5 [3,6; 7,3] ^a	k. A. / 259	21,5 [10,8; 30,8] ^a	
		1–3 158 / 453	34,9	15 Jahre	k. A. / 158	15,3 [0; 29,7] ^a	k. A. / 295	24,9 [17,4; 31,7] ^a	
Sestak 2018 / TransATAC	niedrig / hoch: $\geq 3,3$	0–3 472 / 774	61,0 ^a	10 Jahre	k. A. / 472	6,5 [k. A.; k. A.]	k. A. / 302	25,9 [k. A.; k. A.]	70
		0 429 / 591	72,6	10 Jahre	27 / 429	6,6 [4,5; 9,7]	k. A. / 162	22,1 [16,2; 29,8]	
		1–3 43 / 183	23,5	10 Jahre	k. A. / 43	5,6 [1,4; 20,9]	k. A. / 140	30,3 [23,0; 39,3]	

a: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,\text{neg}}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,\text{pos}}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

5.2.3.4 Ergebnisse zum Biomarkertest IHC4

Tabelle 22: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest IHC4: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	(%)		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Sgroi 2013 / TransATAC	niedrig / mittel / hoch: < 10 % / ≥ 10–20 % / > 20 % 10-Jahres-Fernrezidivrate	0 382 / 665	57,4 ^a	10 Jahre	k. A. / 382	6,2 [4,1; 9,3]	k. A. / 283 ^a	mittel: 18,8 [k. A.; k. A.] hoch: 21,8 [14,3; 32,4]	63

a: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,\text{neg}}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,\text{pos}}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

5.2.3.5 Ergebnisse zum Biomarkertest MammaPrint

Tabelle 23: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest MammaPrint: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamt mortalität)

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	(%)		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Vallon-Christersson 2019 / SCAN-B	niedrig: > 0 hoch: < 0 ^b	0–3 709 ^a / 1536 ^a	46,2 ^a	≥ 5 Jahre ^c	k. A. / 709 ^a	8,5 [6,1; 10,9] ^a	k. A. / 827 ^a	18,8 [14,0; 23,4] ^a	100
		0 516 ^a / 1113	46,4 ^a	≥ 5 Jahre ^c	k. A. / 516 ^a	8,8 [5,9; 11,6] ^a	k. A. / 597 ^a	14,6 [10,3; 18,7] ^a	
		1–3 ^d 193 ^a / 423	45,6 ^a	≥ 5 Jahre ^c	k. A. / 193 ^a	7,9 [3,2; 12,3] ^a	k. A. / 230 ^a	29,9 [16,4; 41,2] ^a	

a: eigene Berechnung

b: Die verwendete Signatur wird als Gene70 bezeichnet.

c: 34 % der ausgewerteten Patientinnen hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren.

d: Es wurden auch Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten ausgewertet; unter der Annahme, dass diese Patientinnen eher eine chemoendokrine Therapie statt einer endokrinen Therapie erhielten, liegt ihr Anteil an der relevanten Teilpopulation jedoch unter 20 %.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

5.2.3.6 Ergebnisse zum Biomarkertest Prosigna

Tabelle 24: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamt mortalität) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Laenkhalm 2018a / DBCG	niedrig / mittel / hoch: 0 befallene LK: ≥ 41, > 60 1 befallener LK: ≥ 36, > 55 2 befallene LK: ≥ 26, > 45 mittel / hoch: 3 befallene LK: > 25	0–3 720 / 2558	28	10 Jahre	k. A.	13,9 [11,3; 16,4] ^a	k. A.	k. A.	95

Tabelle 24: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamt mortalität) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwertschwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{\text{E,neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{\text{E,pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Vallon-Christersson 2019 / SCAN-B	niedrig / mittel / hoch: 0 befallene LK: $\geq 41, > 60^b$ 1–3 befallene LK: $\geq 16, > 40^b$	0–3 843 ^a / 1536 ^a	54,9 ^a	≥ 5 Jahre ^c	k. A. / 843 ^a	8,6 [5,4; 11,7] ^a	k. A. / 693 ^a	mittel: 12,2 [8,0; 16,2] hoch: 28,1 [19,2; 36,0] ^a	100
	niedrig / mittel / hoch: $\geq 41, > 60^b$	0 713 / 1113	64,1 ^a	≥ 5 Jahre ^c	k. A. / 713	9,3 [5,8; 12,8] ^a	k. A. / 400 ^a	mittel: 13,0 [8,0; 17,8] ^a hoch: 21,3 [13,8; 28,1] ^a	
	niedrig / mittel / hoch: $\geq 16, > 40^b$	1–3 ^d 130 / 423	30,7 ^a	≥ 5 Jahre ^c	k. A. / 130	4,1 [0; 8,0] ^a	k. A. / 293 ^a	mittel: 10,2 [2,2; 17,7] ^a hoch: 35,9 [17,9; 50,0] ^a	

a: eigene Berechnung

b: Die verwendete Signatur wird als ROR-Tot bezeichnet.

c: 34 % der ausgewerteten Patientinnen hatten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren.

d: Es wurden auch Patientinnen mit mehr als 3 befallenen Lymphknoten ausgewertet; unter der Annahme, dass diese Patientinnen eher eine chemoendokrine Therapie statt einer endokrinen Therapie erhielten, liegt ihr Anteil an der relevanten Teilpopulation jedoch unter 20 %.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LK: Lymphknoten; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{\text{E,neg}}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{\text{E,pos}}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

Tabelle 25: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{\text{E,neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{\text{E,pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Gnant 2015 / ABCSG-8, TransATAC	niedrig / mittel / hoch: 0 befallene LK: $\leq 49, \geq 67$ 1 befallener LK: $\leq 38, \geq 56$ 2–3 befallene LK: $\leq 21, \geq 40$	0–3 k. A. / 2197	k. A.	10 Jahre	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	58
	niedrig / mittel / hoch: $\leq 49, \geq 67$	0 k. A. / 1654	k. A.	10 Jahre	k. A.	4,9 [3,7; 6,4]	k. A.	mittel: 15,0 [11,6; 19,2] hoch: 20,3 [14,7; 27,7]	
	niedrig / mittel / hoch: $\leq 38, \geq 56$	1 132 / 331	39,9	10 Jahre	8 / 132	6,6 [3,3; 12,8]	36 ^a / 199 ^a	mittel: 15,5 [9,5; 25,0] hoch: 25,5 [17,5; 36,1]	
	niedrig / mittel / hoch: $\leq 21, \geq 40$	2–3 k. A. / 212	k. A.	10 Jahre	9 ^b / 83 ^b	niedrig und mittel: 12,5 [6,6; 22,8] ^b	37 / 129	hoch: 33,7 [25,5; 43,8]	

Tabelle 25: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{\text{E,neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{\text{E,pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Laenkholm 2018a / DBCG	niedrig / mittel / hoch: 0 befallene LK: ≥ 41, > 60 1 befallener LK: ≥ 36, > 55 2 befallene LK: ≥ 26, > 45 mittel / hoch: 3 befallene LK: > 25	0–3 720 / 2558	28	10 Jahre	k. A. / 720	4,3 ^c [k. A.; k. A.]	k. A. / 1838 ^a	k. A.	95
	niedrig / mittel / hoch: ≥ 41, > 60	0 361 / 1163	31,0 ^a	10 Jahre	k. A. / 361	5,0 [2,9; 8,0] ^c	k. A. / 802 ^a	mittel: 7,3 [4,8; 10,6] ^c hoch: 17,8 [14,0; 22,0] ^c	
	niedrig / mittel / hoch: 1 befallener LK: ≥ 36, > 55 2 befallene LK: ≥ 26, > 45 mittel / hoch: 3 befallene LK: > 25	1–3 359 / 1395	25,7 ^a	10 Jahre	k. A. / 359	3,5 [1,9; 6,1] ^c	k. A. / 1036 ^a	mittel: 11,5 [8,0; 15,6] ^c hoch: 22,1 [18,6; 25,8] ^c	

Tabelle 25: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) mehrseitige Tabelle

Studie / Probenherkunft	Grenzwert-schwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,neg} / n_{neg}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,pos} / (N - n_{neg})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Ohnstad 2017 / Oslo1	niedrig / mittel / hoch: $\geq 41, > 60$	0 16 / 65 ^a	24,6 ^a	8 Jahre	k. A. / 16	12,5 ^d [3,3; 41,4] ^a	k. A. / 49 ^a	mittel: 23 ^d [k. A.; k. A.] hoch: 26 ^d [k. A.; k. A.]	98

a: eigene Berechnung
 b: Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Ereignissen in der Gruppe mit niedrigem Risiko wurden die niedrige und die mittlere Risikogruppe zusammengefasst.
 c: Schätzverfahren kumulative Inzidenz
 d: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LK: Lymphknoten; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,neg}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,pos}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

Tabelle 26: Ergebnisse der eingeschlossenen Prognosestudien zum Biomarkertest Prosigna: Endpunkt brustkrebspezifisches Überleben (brustkrebspezifische Rezidive)

Studie / Probenherkunft	Grenzwertschwellen	Anteil testnegativer Ergebnisse		Zeitpunkt	Testnegative		Testpositive		Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
		Anzahl befallener Lymphknoten n_{neg} / N	%		$n_{E,\text{neg}} / n_{\text{neg}}$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	$n_{E,\text{pos}} / (N - n_{\text{neg}})$	Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	
Ohnstad 2017 / Oslo1	niedrig / mittel / hoch: $\geq 41, > 60$	0 17 / 69	24,6 ^a	15 Jahre	k. A. / 17	7 ^b [k. A.; k. A.]	k. A. / 52 ^a	mittel: 12 ^b [k. A.; k. A.] hoch: 38 ^b [k. A.; k. A.]	98

a: eigene Berechnung
b: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen zu Studienbeginn; $n_{E,\text{neg}}$: Anzahl testnegativer Patientinnen mit Ereignis; $n_{E,\text{pos}}$: Anzahl testpositiver Patientinnen mit Ereignis; n_{neg} : Anzahl testnegativer Patientinnen

5.2.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Prognosestudien

Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse zu allen Biomarkertests tabellarisch zusammenfassend dargestellt. Soweit vorhanden, wurden ausschließlich die Ergebnisse für die Patientinnen ohne Lymphknotenbefall dargestellt, da es sich dabei um die Population handelt, für die der G-BA beschlossen hat, dass der biomarkerbasierte Test unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich ist.

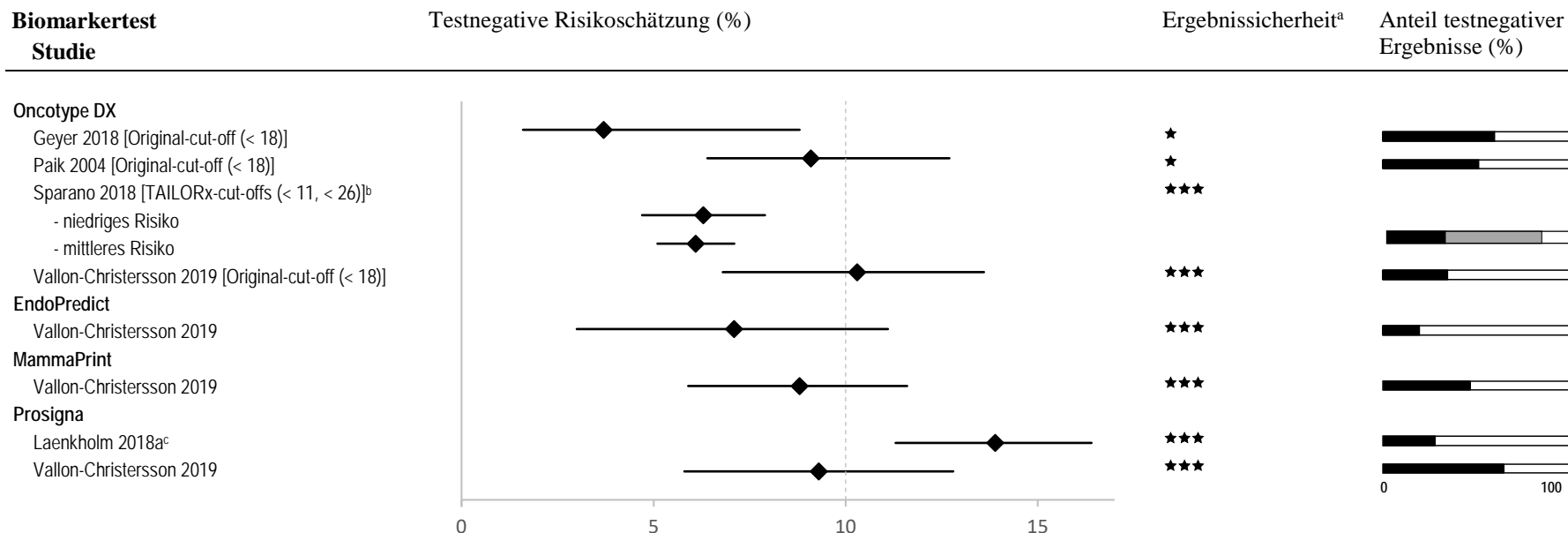
Der Anteil testnegativer Ergebnisse erreicht bei allen Studien einen als relevant zu bewertenden Anteil, d. h. über 15 %, variiert aber stark je nach Studie und Biomarkertest (19 % bis 86 %).

Für die Bewertung des Biomarkertests uPA/PAI-1 konnten keine Studien eingeschlossen werden, daher liegen für diesen Biomarkertest keine Daten vor.

Tabelle 27: Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests

Biomarkertest Studie	Ergebnisse				
	Anzahl befallener Lymphknoten	Zeitpunkt (Jahre)	Anteil testnegativer Ergebnisse (%)	Testnegative Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
Oncotype DX					
Geyer 2018 ^b Original-Cut-off (< 18)	0	10	59,5 ^a	3,7 ^c [1,6; 8,8] ^a	38
Paik 2004 Original-Cut-off (< 18)	0	10	51	9,1 ^c [6,4; 12,7] ^a	34
Sparano 2018 TAILORx-Cut-offs (< 11, < 26)	0	9	niedrig: 32,3 ^a niedrig und mittel: 85,7 ^d	niedrig: 6,3 [4,7; 7,9] ^a mittel: 6,1 [5,1; 7,1] ^a	100
Vallon-Christersson 2019 Original-Cut-off (< 18)	0	≥ 5	34,4 ^a	10,3 [6,8; 13,6] ^a	100
EndoPredict					
Vallon-Christersson 2019	0	≥ 5	19,5 ^a	7,1 [3,0; 11,1] ^a	100
MammaPrint					
Vallon-Christersson 2019	0	≥ 5	46,4 ^a	8,8 [5,9; 11,6] ^a	100
Prosigna					
Laenkholm 2018a	0–3	10	28	13,9 [11,3; 16,4] ^a	95
Vallon-Christersson 2019	0	≥ 5	64,1 ^a	9,3 [5,8; 12,8] ^a	100
a: eigene Berechnung b: Die Daten dieser Analyse stammen aus Paik 2006. c: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve d: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26. Gemäß der TAILORx-Studie können Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dementsprechend wird diese Gruppe ebenfalls als testnegative Patientinnen betrachtet. KI: Konfidenzintervall					

Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität) bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall



a: ★ gering, entspricht Berücksichtigungsanteil < 70 %

★★ mäßig, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 70 % bis < 90 %

★★★ hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 90 %

b: Der schwarze Anteil des Balkens entspricht den Patientinnen mit niedrigem Risiko. Die Summe aus dem schwarzen und dem grauen Anteil entspricht allen Patientinnen, die durch das Testergebnis mittels der TAILORx-Cut-offs als testnegativ betrachtet werden, das bedeutet sowohl Patientinnen mit niedrigem als auch mittlerem Risiko.

c: Diese Angaben beziehen sich auf Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten.

Abbildung 3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtmortalität)

Tabelle 28: Endpunkt krankheitsfreies Überleben (Gegenereignisse): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests

Biomarkertest Studie	Ergebnisse				
	Anzahl befallener Lymphknoten	Zeitpunkt (Jahre)	Anteil testnegativer Ergebnisse (%)	Testnegative Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
Oncotype DX					
Sparano 2018 TAILORx-Cut-offs (< 11, < 26)	0	9	niedrig: 32,3 ^a niedrig und mittel: 85,7 ^b	niedrig: 16,0 [13,5; 18,5] ^a mittel: 16,7 [14,9; 18,5] ^a	100
Ueno 2019 Original-Cut-off (< 18)	0–3	5	65,9 ^a	8 ^c [k. A.; k. A.]	77
a: eigene Berechnung b: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26 . Gemäß der TAILORx-Studie können Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dementsprechend wird diese Gruppe ebenfalls als testnegative Patientinnen betrachtet. c: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall					

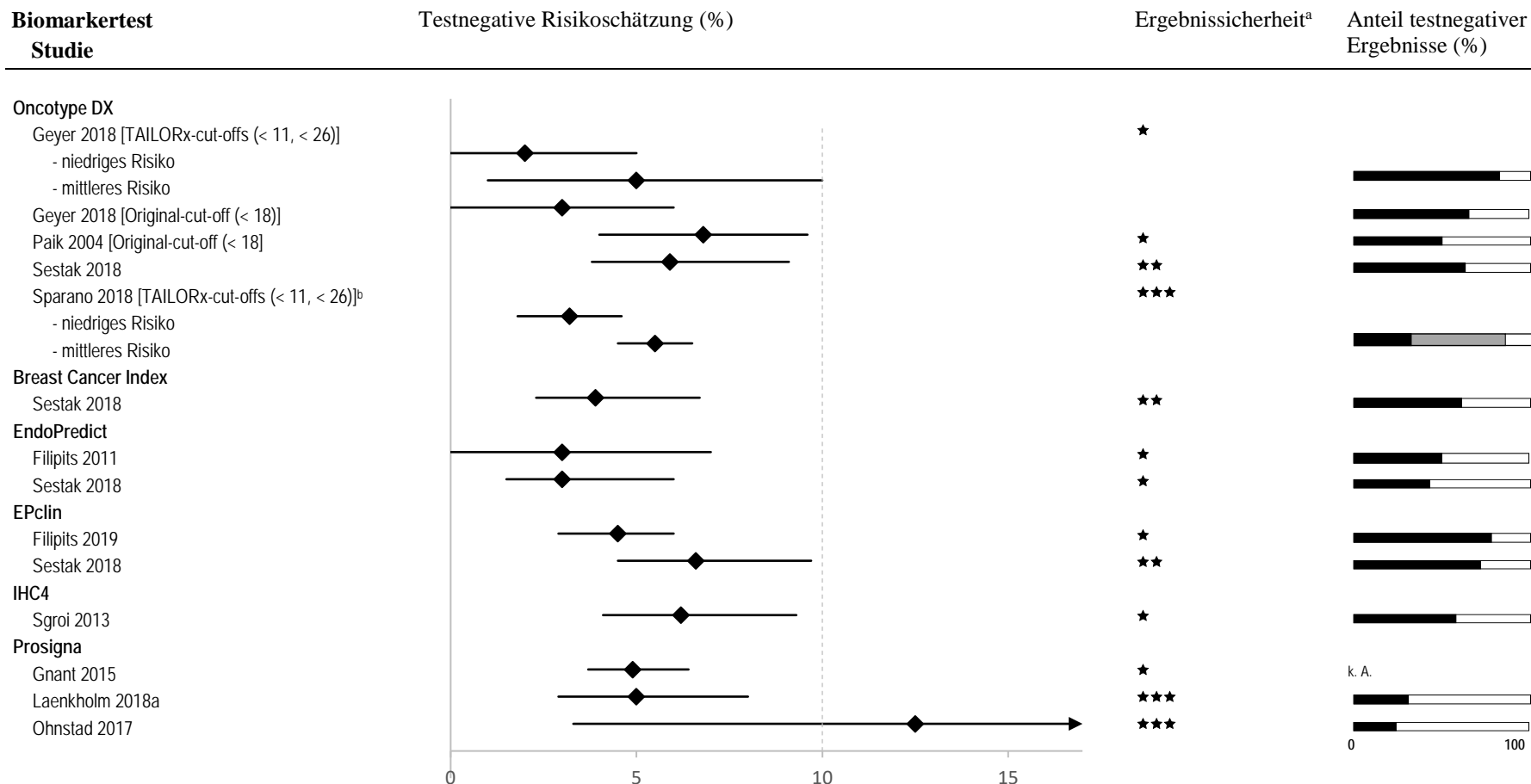
Tabelle 29: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests mehrseitige Tabelle

Biomarkertest Studie	Ergebnisse				
	Anzahl befallener Lymph- knoten	Zeit- punkt (Jahre)	Anteil testnegativer Ergebnisse (%)	Testnegative Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
Oncotype DX					
Geyer 2018 TAILORx-Cut- offs (< 11, < 26)	0	10	niedrig: 32,4 ^a niedrig und mittel: 82,8 ^b	niedrig: 2 [0; 5] ^a mittel: 5 [1; 10] ^a	38
Geyer 2018 Original-Cut-off (< 18)	0	10	65,7 ^a	3 [0; 6] ^a	
Paik 2004 Original-Cut-off (< 18)	0	10	51	6,8 [4,0; 9,6]	34
Sestak 2018 Original-Cut-off (< 18)	0	10	63,3	5,9 [3,8; 9,1]	70
Sparano 2018 TAILORx-Cut- offs (< 11, < 26)	0	9	niedrig: 32,3 ^a niedrig und mittel: 85,7 ^b	niedrig: 3,2 [1,8; 4,6] ^a mittel: 5,5 [4,5; 6,5] ^a	100
Breast Cancer Index					
Sestak 2018	0	10	61,8	3,9 [2,3; 6,7]	70
EndoPredict					
Filipits 2011	0	10	50,8 ^a	3 ^c [0; 7] ^a	50
Sestak 2018 ^d	0	10	42,9 ^a	3,0 [1,5; 6,0]	57
EPclin					
Filipits 2019	0	10	77,8	4,5 [2,9; 6,0] ^a	50
Sestak 2018	0	10	72,6	6,6 [4,5; 9,7]	70
IHC4					
Sgroi 2013	0	10	57,4 ^a	6,2 [4,1; 9,3]	63
Prosigna					
Gnant 2015	0	10	k. A.	4,9 [3,7; 6,4]	58
Laenkholm 2018a	0	10	31,0 ^a	5,0 [2,9; 8,0] ^c	95
Ohnstad 2017	0	8	24,6 ^a	12,5 ^c [3,3; 41,4] ^a	98

Tabelle 29: Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests mehrseitige Tabelle

Biomarkertest Studie	Ergebnisse				
	Anzahl befallener Lymph- knoten	Zeit- punkt (Jahre)	Anteil testnegativer Ergebnisse (%)	Testnegative Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
a: eigene Berechnung b: Eigene Berechnung auf Basis aller ausgewerteten Patientinnen abzüglich der Gruppe mit einem Recurrence Score von ≥ 26 . Gemäß der TAILORx-Studie können Patientinnen über 50 Jahre auch bei einem mittleren Risiko die Empfehlung erhalten, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Dementsprechend wird diese Gruppe ebenfalls als testnegative Patientinnen betrachtet. c: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve d: Die Daten dieser Analyse stammen aus Buus 2016. e: Schätzverfahren kumulative Inzidenz k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall					

Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive) bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall



- a: ★ gering, entspricht Berücksichtigungsanteil < 70 %
 ★★ mäßig, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 70 %–< 90 %
 ★★★ hoch, entspricht Berücksichtigungsanteil ≥ 90 %

b: Der schwarze Anteil des Balkens entspricht den Patientinnen mit niedrigem Risiko. Die Summe aus dem schwarzen und dem grauen Anteil entspricht allen Patientinnen, die durch das Testergebnis mittels der TAILORx-Cut-offs als testnegativ betrachtet werden, das bedeutet sowohl Patientinnen mit niedrigem als auch mittlerem Risiko.

Abbildung 4: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für den Endpunkt fernrezidivfreies Überleben (Fernrezidive)

Tabelle 30: Endpunkt Brustkrebspezifisches Überleben (Brustkrebspezifische Rezidive): verfügbare Ergebnisse für alle Biomarkertests

Biomarkertest Studie	Ergebnisse				
	Anzahl befallener Lymphknoten	Zeitpunkt (Jahre)	Anteil testnegativer Ergebnisse (%)	Testnegative Risikoschätzung (%) [95 %-KI]	Anteil in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen (%) ^a
Prosigna					
Ohnstad 2017	0	15	24,6 ^a	7 ^b [k. A.; k. A.]	98
a: eigene Berechnung b: Kaplan-Meier-Schätzer, entnommen aus Kaplan-Meier-Kurve k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall					

5.3 Ergebnisse aus Konkordanzstudien

5.3.1 Informationsbeschaffung

5.3.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Konkordanzstudien in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang D. Die letzte Suche fand am 23.09.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.2.3.

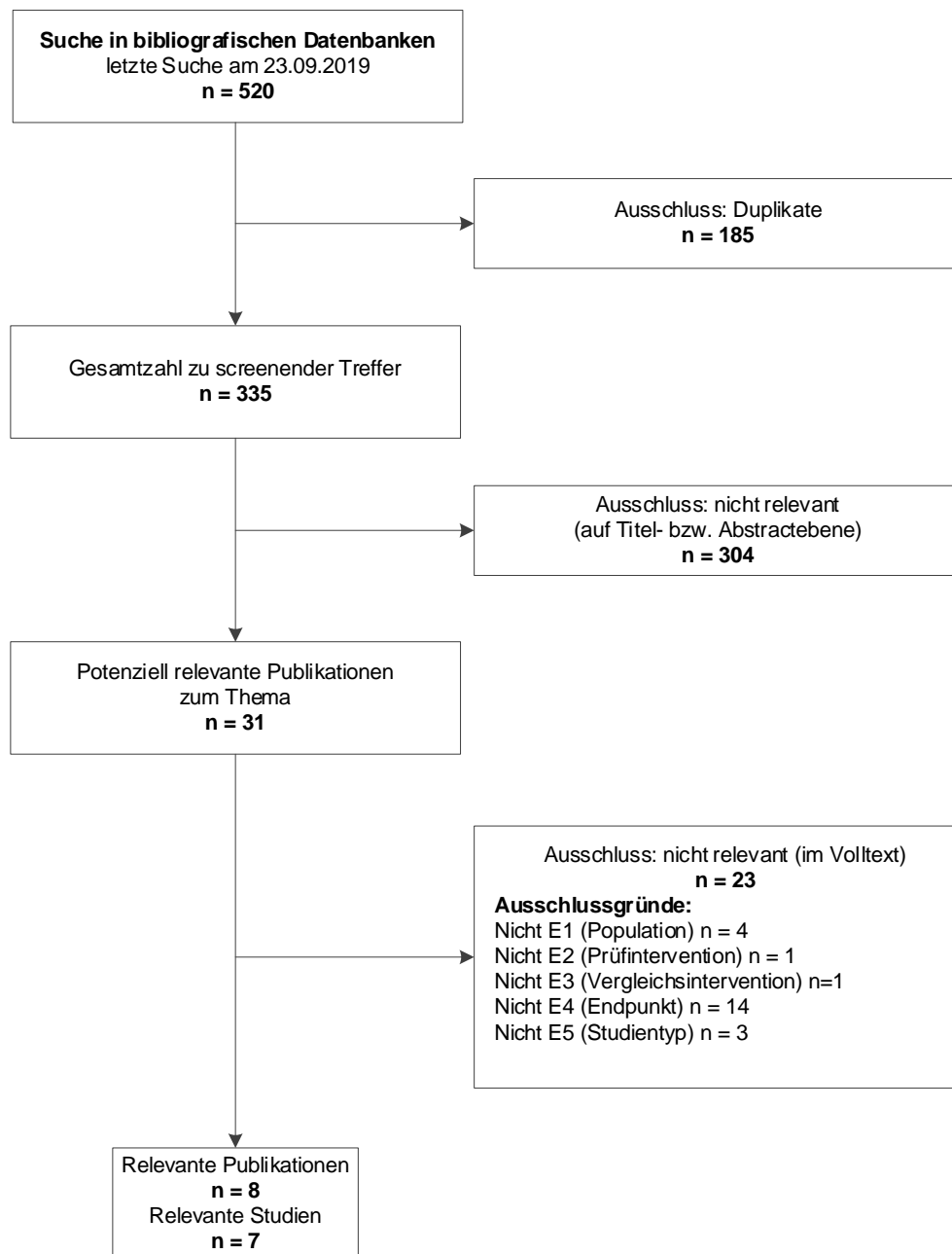


Abbildung 5: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion für Konkordanzstudien

5.3.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Konkordanzstudien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

5.3.1.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt 9.1. Die Referenzlisten dieser

systematischen Übersichten wurden gesichtet. Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Die Suchstrategien für die fokussierte Suche nach systematischen Übersichten in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 17.07.2019 statt.

5.3.1.4 Resultierender Studienpool für Konkordanzstudien

Es konnten insgesamt 7 relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Studienpool für Konkordanzstudien

Studie (Probenherkunft)	Verfügbare Dokumente
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)
Alvarado 2015 Oncotype DX vs. Prosigna	[53]
Jerevall 2019 Oncotype DX vs. Breast Cancer Index	[54]
Bartlett 2016 (OPTIMA Prelim) Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. IHC4	[55,56]
Dowsett 2013 (TransATAC-Studie) Oncotype DX vs. Prosigna	[57]
Sestak 2016 (TransATAC-Studie) Oncotype DX vs. Breast Cancer Index	[44]
Vallon-Christersson 2019 Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. EndoPredict	[47]
Varga 2013 Oncotype DX vs. EndoPredict vs. EPclin	[58]

5.3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die eingeschlossenen Konkordanzstudien werden nachfolgend in Tabelle 32 zusammenfassend charakterisiert; die Studienpopulationen werden in Tabelle 33 dargestellt.

Als reine Konkordanzstudien waren 3 der eingeschlossenen Studien angelegt (Alvarado 2015, Jerevall 2019 und Varga 2013). In 2 dieser Studien erfolgte ein konsekutiver Einschluss archivierter Tumorproben (Alvarado 2015, Jerevall 2019).

In Alvarado 2015 wurde der Oncotype DX auf Basis von 52 Tumorproben mit dem Prosigna verglichen (im Folgenden kurz als Prosigna bezeichnet). Die Tumorproben kamen aus einer krankenhausinternen Gewebedatenbank in Kalifornien und stammten von postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten, die dort zwischen 2000 und 2001 behandelt worden waren.

In Jerevall 2019 wurde der Oncotype DX auf Basis von 560 Tumorproben mit dem Breast Cancer Index verglichen. Die Tumorproben kamen aus verschiedenen US-amerikanischen Krankenhäusern, in denen Patientinnen zwischen 2004 und 2009 routinemäßig einen Test mit dem Oncotype DX erhalten hatten. Es handelte sich um Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, überwiegend HER2/neu-negativen Mammakarzinom und größtenteils 0 befallenen Lymphknoten, die damals vor der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie standen.

In Varga 2013, der 3. reinen Konkordanzstudie, wurde der Oncotype DX auf Basis von 34 Tumorproben mit dem EndoPredict und dem EPclin verglichen. Die Tumorproben kamen aus pathologischen Instituten in Zürich und Heidelberg und stammten von Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, überwiegend HER2/neu-negativen Mammakarzinom.

Bei 3 weiteren Studien handelt es sich um Konkordanzstudien, die in eine RCT eingebettet waren:

In der OPTIMA-Prelim-Studie wurde der Oncotype DX auf Basis von 302 Patientinnen u. a. mit dem Prosigna, dem MammaPrint und dem IHC4 verglichen. Die Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinom waren über eine Randomisierung entweder einer Standardtherapie (Chemotherapie plus endokrine Therapie) oder einer Behandlung auf Basis des Oncotype DX-Testergebnisses zugeordnet worden. Die biomarkerbasierten Tests wurden für alle Patientinnen unabhängig von der Gruppenzuteilung durchgeführt. Es handelt sich in dieser Studie um Patientinnen, die in 35 Krankenhäusern in Großbritannien behandelt wurden.

In Dowsett 2013 wurde der Oncotype DX auf Basis von 1007 Patientinnen mit dem Prosigna verglichen. Es handelt sich um Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom aus der TransATAC-Studie, die entweder Anastrozol oder Tamoxifen zur adjuvanten Hormontherapie erhielten. Ergebnisse zur Konkordanz der Markerausprägungen lagen für den Vergleich mit dem Prosigna für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vor. Primäres Ziel dieser Publikation war ein Vergleich der Überlebensraten (krankheitsfreies Überleben) je nach Risikoklassifizierung durch die untersuchten Tests.

In Sestak 2016 wurde der Oncotype DX auf Basis von 665 Patientinnen, ebenfalls aus der TransATAC-Studie, mit dem Breast Cancer Index verglichen. Es handelte sich um Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall.

Bei 1 der eingeschlossenen Studien (Vallon-Christersson 2019) handelt es sich um eine schwedische populationsbasierte Kohorte (Sweden Cancerome Analysis Network – Breast Initiative, SCAN-B). Im Zeitraum von 2010 bis 2015 wurden 4221 Patientinnen eingeschlossen; Genexpressionstests wurden bei 3520 Patientinnen durchgeführt. Der Oncotype DX wurde in dieser Studie mit dem Prosigna, dem MammaPrint und dem

EndoPredict verglichen. Datengrundlage hierfür waren ausschließlich 2471 Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom.

In den identifizierten eingeschlossenen Konkordanzstudien wurden neben dem Oncotype DX also die biomarkerbasierten Tests Breast Cancer Index, EndoPredict und EPclin, MammaPrint und Prosigna untersucht. Es wurde keine Studie identifiziert, in der die Risikoklassifizierung des Oncotype DX mit der durch die Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 verglichen wurde.

Tabelle 32: Charakterisierung der eingeschlossenen Konkordanzstudien

Studie (Probenherkunft) Biomarkertest	Studiendesign	Anzahl ausgewerteter Tumorproben für Konkordanzstudie	Land Rekrutierungs- zeitraum	Relevante Endpunkte
Alvarado 2015 Oncotype DX vs. Prosigna	reine Konkordanzstudie mit archivierten Tumorproben; Patientinneneinschluss konsekutiv	52	USA 2000–2001	▪ übereinstimmende Risikoklassifizierung
Jerevall 2019 Oncotype DX vs. Breast Cancer Index	reine Konkordanzstudie mit archivierten Tumorproben; Patientinneneinschluss konsekutiv	560	USA 2004–2009	▪ übereinstimmende Klassifizierung
Bartlett 2016 (OPTIMA-Prelim) Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. IHC4	Konkordanzstudie eingebettet in eine RCT (OPTIMA-Prelim); Patientinneneinschluss unabhängig von der Randomisierung	302	England 2012–2014	▪ übereinstimmende Klassifizierung
Dowsett 2013 (TransATAC-Studie) Oncotype DX vs. Prosigna	Konkordanzstudie eingebettet in eine RCT (ATAC-Studie [59]); Einschluss nur der Patientinnen, die zu einer rein endokrinen Behandlung randomisiert worden waren	1007	Großbritannien 1996–2000	▪ übereinstimmende Klassifizierung
Sestak 2016 (TransATAC-Studie) Oncotype DX vs. Breast Cancer Index	Konkordanzstudie eingebettet in eine RCT (ATAC-Studie [59]); Einschluss nur der Patientinnen, die zu einer rein endokrinen Behandlung randomisiert worden waren	665	Großbritannien 1996–2000	▪ übereinstimmende Klassifizierung
Vallon-Christersson 2019 Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. EndoPredict	Konkordanzstudie basierend auf einer bevölkerungsbasierten Brustkrebskohorte	2471	Schweden 2010–2015	▪ übereinstimmende Klassifizierung
Varga 2013 Oncotype DX vs. EndoPredict vs. EPclin	reine Konkordanzstudie mit archivierten Tumorproben; Patientinneneinschluss wahrscheinlich selektiv	34	Deutschland, Schweiz 2008–2012	▪ übereinstimmende Klassifizierung
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Konkordanzstudien mehrseitige Tabelle

Studie (Probenherkunft) Biomarkertest	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopausenstatus prä- / postmenopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%) ^a	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%) ^b	HER2/neu-Status; n (%) ^c	Tumorgrad ^c ; n (%) ^c	Östrogenrezeptorstatus; n (%) ^d	Progesteronrezeptorstatus; n (%) ^d
Alvarado 2015 (reine Konkordanzstudie) Oncotype DX vs. Prosigna	52	50–59; 9 (17) ^e 60–69; 14 (27) ^e ≥ 70; 29 (56) ^e	0 (0) / 52 (100) ^f	0; 52 (100) ^f	0–0,5; 0 (0) 0,6–1,0; 17 (33) 1,1–2,0; 24 (46) 2,1–5,0; 11 (21)	negativ; 52 (100)	G1; 24 (46) G2; 23 (44) G3; 5 (10)	positiv; 52 (100) ^f	k. A.
Jerevall 2019 (reine Konkordanzstudie) Oncotype DX vs. Breast Cancer Index	560	54 [27; 79] ^g	k. A.	0; 522 (93) 1; 22 (4) unbekannt; 6 (1) sonstige; 10 (2)	< 2; 442 (79) ≥ 2; 118 (21) ^h	positiv; 14 (2,5) negativ; 544 (97,1) unbekannt; 2 (0,4)	G1; k. A. (k. A.) G2; 364 (65) G3; k. A. (k. A.)	positiv; 560 (100) ^f	k. A.
Bartlett 2016 (OPTIMA-Prelim) Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. IHC4	302	58 [40; 78] ^g	97 (32) / 205 (68)	0; 57 (19) 1–3; 192 (64) 4–9; 43 (14) unbekannt; 11 (4)	≤ 3,0; 172 (57) > 3,0; 130 (43)	negativ; 302 (100) ^f	G1; 19 (6) G2; 201 (67) G3; 82 (27)	positiv; 302 (100) ^f	k. A.
Dowsett 2013 (TransATAC) Oncotype DX vs. Prosigna	1007	64 (8)	k. A.	0; 739 (73) ≥ 1; 268 (27)	≤ 1; 138 (14) 1–2; 523 (52) 2–3; 253 (25) > 3; 93 (9)	negativ; 1007 (100) ^f	G1; 213 (21) G2; 601 (60) G3; 193 (19)	positiv; 1007 (100) ^f	k. A.
Sestak 2016 (TransATAC) Oncotype DX vs. Breast Cancer Index	665	63 (8)	k. A.	0; 665 (100) ^f	< 2; 486 (73) 2–3; 144 (22) > 3; 35 (5)	negativ; 665 (100) ^f	G1; 143 (22) G2; 395 (59) G3; 127 (19)	HR positiv; 665 (100) ^f	

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Konkordanzstudien mehrseitige Tabelle

Studie (Probenherkunft) Biomarkertest	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopausenstatus prä- / postmenopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%) ^a	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%) ^b	HER2/neu-Status; n (%) ^c	Tumorgrad ^c ; n (%) ^c	Östrogenrezeptorstatus; n (%) ^d	Progesteronrezeptorstatus; n (%) ^d
Vallon-Christersson 2019 (SCAN-B) Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. EndoPredict ER+/HER2- LN+	943	65 [25; 95] ^g	k. A.	0; 0 (0) 1-3; 670 (71) ≥ 4; 217 (23) Submikrometastase; 57 (6)	2,0 [0; 12,6] ^g	negativ; 943 (100)	G1; 123 (13) G2; 528 (56) G3; 283 (30) GX; 19 (2)	positiv; 943 (100)	positiv; 123 (13) negativ; 820 (87)
Vallon-Christersson 2019 (SCAN-B) Oncotype DX vs. MammaPrint vs. Prosigna vs. EndoPredict ER+/HER2- LN-	1527	65 [30; 100] ^g	k. A.	0; 1527 (100)	1,5 [1; 11,0] ^g	negativ; 1527 (100)	G1; 367 (24) G2; 840 (55) G3; 305 (20) GX; 15 (1)	positiv; 1527 (100)	positiv; 183 (12) negativ; 1344 (88)
Varga 2013 (reine Konkordanzstudie) Oncotype DX vs. EndoPredict vs. EPclin	34	< 40; 3 (9) ^e > 40; 31 (91) ^e	k. A.	0; 21 (62) ≥1; 13 (38)	0,5-1; 5 (15) > 1-2; 19 (56) > 2-5; 8 (24) > 5; 2 (6)	positiv; 1 (3) negativ; 33 (97)	G1; 2 (6) G2; 21 (62) G3; 11 (32)	positiv; 34 (100)	positiv; 31 (91) negativ; 3 (9)

Tabelle 33: Charakterisierung der Studienpopulationen der Konkordanzstudien mehrseitige Tabelle

Studie (Probenherkunft) Biomarkertest	N	Alter in Jahren; MW (SD)	Menopausenstatus prä- / postmenopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%) ^a	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%) ^b	HER2/neu-Status; n (%) ^c	Tumorgrad ^e ; n (%) ^c	Östrogenrezeptorstatus; n (%) ^d	Progesteronrezeptorstatus; n (%) ^d
<p>a: eigene Berechnungen der Werte in den Studien Jerevall 2019: n, %; Vallon-Christersson 2019: n; Varga 2013: % b: eigene Berechnungen der Werte in den Studien Jerevall 2019: n; Varga 2013: % c: eigene Berechnungen der Werte in den Studien Jerevall 2019: n; Vallon-Christersson 2019: n; Varga 2013: % d: eigene Berechnung der Werte in den Studien Vallon-Christersson 2019: n; Varga 2013: % e: Altersklasse; n (%) f: keine Angaben dazu in der Publikation, aber Einschlusskriterium; deshalb Annahme von 100 % g: Median [Minimum; Maximum] h: eigene Berechnung G: Tumorgrad; GX: unbekannter Tumorgrad; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; HR: Hormonrezeptorstatus (nicht differenziert nach Östrogen oder Progesteron); k. A.: keine Angabe; LN-: keine Lymphknoten befallen; LN+: Lymphknoten befallen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen; N: Anzahl der ausgewerteten Patientinnen; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>									

In Tabelle 34 wird dargestellt, mit welchen Schwellenwerten für die untersuchten biomarkerbasierten Tests die Risikoklassifizierung in den eingeschlossenen Konkordanzstudien vorgenommen wurde.

Tabelle 34: Risikoklassifizierung der in den Konkordanzstudien eingesetzten biomarkerbasierten Tests mehrseitige Tabelle

Studie (Probenherkunft)	Indexbiomarkertest	Referenzbiomarkertest
Alvarado 2015	Prosigna <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risk of Recurrence Score: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: 0–40 ▫ mittel: 41–60 ▫ hoch: 61–100 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrence Score: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 18 ▫ mittel: 18–30 ▫ hoch: ≥ 30
Jerevall 2019	Breast Cancer Index <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoscore entsprechend den referenzierten Publikationen [60]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 5,0825 ▫ mittel: ≥ 5,0825 – < 6,5025 ▫ hoch: ≥ 6,502561 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrence Score entsprechend den referenzierten Publikationen [8,37]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 18 ▫ mittel: 18–< 31 ▫ hoch: ≥ 31
Bartlett 2016 (OPTIMA-Prelim)	MammaPrint <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angabe zu den verwendeten Risikoscore-Schwellen Prosigna <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risk of Recurrence Score: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: 0–40 ▫ mittel: 41–60 ▫ hoch: 61–100 IHC4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angabe zu den verwendeten Risikoscore-Schwellen 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrence Score: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 18 ▫ mittel: 18–31 ▫ hoch: > 31
Dowsett 2013 (TransATAC-Studie)	Prosigna <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angabe zu den verwendeten Risikoscore-Schwellen 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrence Score entsprechend der referenzierten Publikation [61]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 18 ▫ mittel: 18–31 ▫ hoch: > 31
Sestak 2016 (TransATAC-Studie)	Breast Cancer Index <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoscore: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 5,0825 ▫ mittel: 5,0825–6,5025 ▫ hoch: > 6,502561 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrence Score: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 18 ▫ mittel: 18–31 ▫ hoch: > 31

Tabelle 34: Risikoklassifizierung der in den Konkordanzstudien eingesetzten biomarkerbasierten Tests mehrseitige Tabelle

Studie (Probenherkunft)	Indexbiomarkertest	Referenzbiomarkertest
Vallon-Christersson 2019	MammaPrint (Gene 70) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoscore entsprechend der referenzierten Publikation^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: > 0 ▫ hoch: < 0 EndoPredict <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risikoscore entsprechend der referenzierten Publikation^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 5 ▫ hoch: ≥ 5 Prosigna <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die verwendete Signatur wird als ROR-Tot bezeichnet. ▪ Risikoscore entsprechend der referenzierten Publikation^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 0 befallene Lymphknoten: niedrig: ≥ 41, hoch: ≥ 61 ▫ 1–3 befallene Lymphknoten: niedrig ≥ 16, hoch: > 40^b 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recurrence Score entsprechend der referenzierten Publikation^a [37]: <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 18 ▫ mittel: 18–31 ▫ hoch: > 31
Varga 2013	EndoPredict <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: < 5 ▫ hoch: > 5 EPclin <ul style="list-style-type: none"> ▫ niedrig: ≥ 3,3 ▫ hoch: > 3,3 	Oncotype DX <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angabe zu den verwendeten Recurrence-Score-Schwellen
a: Die in der Studie benutzte Software „genefu R package“ verwendet den Risikoklassifizierungsscore der jeweiligen Originalpublikation, siehe ([62]). ROR: Risk of Recurrence; vs.: versus		

5.3.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde nicht durchgeführt.

5.3.3 Ergebnisse zur Konkordanz

5.3.3.1 Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Breast Cancer Index

Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse für die Übereinstimmung zwischen dem Oncotype DX und dem Breast Cancer Index auf der Basis von 2 Studien.

Tabelle 35: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Breast Cancer Index

Studie	N	BCI	Oncotype DX			Total, n BCI	Gesamt- Konkordanz n (%)
			niedrig, n (Konkordanz [%])	mittel, n (Konkordanz [%])	hoch, n (Konkordanz [%])		
Jerevall 2019	560	niedrig, n	182 (61,1 ^a)	102	5	289	274 ^a (48,9) ^a
		mittel, n	94	63 (28,5 ^a)	7	164	
		hoch, n	22	56	29 (70,7 ^a)	107	
		total, n Oncotype DX	298	221	41	560	
Sestak 2016	665	niedrig, n	283 (72,9 ^a)	95	12	390	387 ^a (58,2) ^a
		mittel, n	85	49 (27,5 ^a)	32	166	
		hoch, n	20	34	55 (55,6 ^a)	109	
		total, n Oncotype DX	388	178	99	665	

a: eigene Berechnung
 Die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie des Oncotype DX.
 BCI: Breast Cancer Index; N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen: zwischen 49 % und 58 % aller getesteten Patientinnen wurden durch beide Tests derselben Risikokategorie zugeordnet. In Bezug auf die Risikokategorien lag die Konkordanz zwischen 61 % und 73 % (niedrig), bei ca. 28 % (mittel) und zwischen 56 % und 71 % (hoch).

5.3.3.2 Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EndoPredict

Tabelle 36 zeigt die Ergebnisse für die Übereinstimmung zwischen dem Oncotype DX und dem EndoPredict auf der Basis von 2 Studien.

Tabelle 36: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EndoPredict

Studie	N	EndoPredict	Oncotype DX		Total, n EndoPredict	Gesamt- Konkordanz n, (%) ^a
			niedrig, mittel, n (Konkordanz [%]) ^a	hoch, n (Konkordanz [%])		
Varga 2013	34	niedrig, n	11 (44,0)	0	11 ^a	
		hoch, n	14	9 (100 ^a)	23 ^a	
		total, n Oncotype DX	25	9 ^a	34	
Vallon- Christersson 2019 ^c ; LN+	888	niedrig, n	110 (22,6)	11	121	
		hoch, n	377	390 (97,3)	767	
		total, n Oncotype DX	487	401	888	
Vallon- Christersson 2019 ^c ; LN-	1583	niedrig, n	254 (27,1)	34	288	
		hoch, n	683	612 (94,7)	1295	
		total, n Oncotype DX	937	646	1583	

a: eigene Berechnung
 b: Werte selbst berechnet aus patientinnenindividuellen Daten
 Die Prozentangaben zur Konkordanz beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der entsprechenden Oncotype DX-Risikokategorie.
 LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen; N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen: zwischen 55 % und 59 % aller getesteten Patientinnen wurden durch beide Tests derselben Risikokategorie zugeordnet. In Bezug auf die Risikokategorien lag die Konkordanz zwischen 23 % und 44 % (niedrig), und zwischen 95 % und 100 % (hoch).

5.3.3.3 Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EPclin

Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse für die Übereinstimmung zwischen dem Oncotype DX und dem EPclin auf der Basis von 1 Studie.

Tabelle 37: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und EPclin

Studie	N	EPclin	Oncotype DX		Total, n EPclin	Gesamt- Konkordanz n, (%)
			niedrig, mittel n (Konkordanz [%])	hoch, n (Konkordanz [%])		
Varga 2013	34	niedrig, n	16 (64,0 ^a)	3	19 ^a	
		hoch, n	9	6 (66,7 ^a)	15 ^a	
		total, n Oncotype DX	25 ^a	9 ^a	34 ^a	22 (64,7)

a: eigene Berechnung
 Die Prozentangaben zur Konkordanz beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der entsprechenden Oncotype DX-Risikokategorie.
 N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Die Ergebnisse einer Studie, in der der Oncotype DX mit dem EPclin verglichen wurde, zeigen: 65 % aller getesteten Patientinnen wurden durch beide Tests derselben Risikokategorie zugeordnet. In Bezug auf die Risikokategorien betrug die Konkordanz 64 % (niedrig) und 67 % (hoch).

5.3.3.4 Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und IHC4

Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse für die Übereinstimmung zwischen dem Oncotype DX und dem IHC4 auf der Basis von 1 Studie.

Tabelle 38: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und IHC4

Studie	N	IHC4	Oncotype DX			Total, n IHC4	Gesamt- Konkordanz n, (%)
			niedrig, n (Konkordanz [%])	mittel, n (Konkordanz [%])	hoch, n (Konkordanz [%])		
Bartlett 2016	257	niedrig, n	50 (36,8)	11	1	62	
		mittel, n	73	40 (56,3)	10	123	
		hoch, n	13	20	39 (78,0)	72	
		total, n Oncotype DX	136	71	50	257	129 ^a (50,2) ^a

a: eigene Berechnung
 Die Prozentangaben zur Konkordanz beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der entsprechenden Oncotype DX-Risikokategorie.
 N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie zeigen: 50 % aller getesteten Patientinnen wurden durch beide Tests derselben Risikokategorie zugeordnet. In Bezug auf die Risikokategorien betrug die Konkordanz 37 % (niedrig), 56 % (mittel) und 78 % (hoch).

5.3.3.5 Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und MammaPrint

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse für die Übereinstimmung zwischen dem Oncotype DX und dem MammaPrint auf der Basis von 2 Studien.

Tabelle 39: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und MammaPrint

Studie	N	MammaPrint	Oncotype DX		Total, n MammaPrint ^a	Gesamt- Konkordanz n, (%)
			niedrig, mittel, n (Konkordanz [%]) ^a	hoch, n (Konkordanz [%]) ^a		
Bartlett 2016	297	niedrig, n	177 (71,7)	6	183	221 (74,4)
		hoch, n	70 ^c	44 (88,0)	114	
		total, n Oncotype DX	247 ^c	50	297	
Vallon- Christersson 2019 ^b ; LN+	888	niedrig, n	248 (50,9)	58	306	591 (66,6)
		hoch, n	239	343 (80,1)	582	
		total, n Oncotype DX	487	401	888	
Vallon- Christersson 2019 ^b ; LN-	1583	niedrig, n	509 (54,3)	150	659	1005 (63,5)
		hoch, n	428	496 (76,8)	924	
		total, n Oncotype DX	937	646	1583	

a: eigene Berechnung; die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie des Oncotype DX
 b: Werte selbst berechnet aus patientinnenindividuellen Daten
 LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen; N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen: zwischen 64 % und 74 % aller getesteten Patientinnen wurden durch beide Tests derselben Risikokategorie zugeordnet. In Bezug auf die Risikokategorien lag die Konkordanz zwischen 51 % und 72 % (niedrig) sowie zwischen 77 % und 88 % (hoch).

5.3.3.6 Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Prosigna

Tabelle 40 zeigt die Ergebnisse für die Übereinstimmung zwischen dem Oncotype DX und dem Prosigna auf der Basis von 4 Studien.

Tabelle 40: Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und Prosigna

Studie	N	Prosigna	Oncotype DX			Total, n Prosigna	Gesamt- Konkordanz n, (%)
			niedrig, n (Konkordanz [%])	mittel, n (Konkordanz [%])	hoch, n (Konkordanz [%])		
Alvarado 2015	52	niedrig, n	22 (59,5 ^a)	5	1	28	
		mittel, n	11	5 (41,7 ^a)	1	17	
		hoch, n	4	2	1 (33,3 ^a)	7	
		total, n Oncotype DX	37	12	3	52	
Bartlett 2016	298	niedrig, n	80 (49,4 ^a)	26	2	108	
		mittel, n	55	26 (31,0 ^a)	6	87	
		hoch, n	27	32	44 (84,6 ^a)	103	
		total, n Oncotype DX	162	84	52	298	
Dowsett 2013 ^b	739	niedrig, n	309 (71,2 ^a)	114	5	428	
		mittel, n	110	67 (27,6 ^a)	15	192	
		hoch, n	15	62	42 (67,7 ^a)	119	
		total, n Oncotype DX	434	243	62	739	
Vallon- Christersson 2019 ^c ; LN+	888	niedrig, n	57 (24,5)	84	49	190	
		mittel, n	76	52 (20,5)	47	175	
		hoch, n	100	118	305 (76,1)	523	
		total, n Oncotype DX	233	254	401	888	
Vallon- Christersson 2019 ^c ; LN-	1583	niedrig, n	338 (70,0)	334	280	952	
		mittel, n	121	88 (19,4)	108	317	
		hoch, n	24	32	258 (39,9)	314	
		total, n Oncotype DX	483	454	646	1583	

a: eigene Berechnung

b: Ergebnisse nur aus der Subgruppe der Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen

c: Werte selbst berechnet aus patientinnenindividuellen Daten

Die Prozentangaben in dieser Tabelle beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie des Oncotype DX.

LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen; N: Anzahl der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen in der jeweiligen Risikokategorie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen: zwischen 43 % und 57 % aller getesteten Patientinnen wurden durch beide Tests derselben Risikokategorie zugeordnet. In Bezug auf die Risikokategorien lag die Konkordanz zwischen 25 % und 71 % (niedrig), zwischen 19 % und 42 % (mittel) sowie zwischen 33 % und 85 % (hoch).

5.3.3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Konkordanzstudien

Für die folgenden biomarkerbasierten Tests wurden Konkordanzstudien identifiziert und eingeschlossen:

- Breast Cancer Index
- EndoPredict
- EPclin
- IHC4
- MammaPrint
- Prosigna

Es wurde keine Studie identifiziert, in der die Risikoklassifizierung des Oncotype DX mit der durch die Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 verglichen wurde.

Insgesamt wurden 7 Studien als Konkordanzstudien eingeschlossen und ausgewertet. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse zur Konkordanz zusammengefasst.

Tabelle 41: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesamt-Konkordanz

Test	Studie	Anzahl befallener Lymphknoten	Gesamt-Konkordanz mit dem Oncotype DX (%)
Breast Cancer Index	Jerevall 2019	0 ^a	48,9
	Sestak 2016	0	58,2
EndoPredict	Varga 2013	0 bis ≥ 4	58,8
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	56,3
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	54,7
EPclin	Varga 2013	0 bis ≥ 4	64,7
IHC4	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	50,2
MammaPrint	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	74,4
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	66,6
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	63,5
Prosigna	Alvarado 2015	0	53,9
	Bartlett 2016	0 bis ≥ 4	50,3
	Dowsett 2013	0 bis ≥ 4	56,6
	Vallon-Christersson 2019; LN+	≥ 1	46,6
	Vallon-Christersson 2019; LN-	0	43,2

a: Anteil > 90 %
 LN+: Lymphknoten befallen; LN-: Lymphknoten nicht befallen

Zusammenfassend lässt sich zu den Konkordanzstudien folgendes sagen:

Schwellenwerte

Der Oncotype DX als Referenztest wurde in keiner der vorliegenden Konkordanzstudien mit den Schwellenwerten aus der TAILORx-Studie eingesetzt. Das wäre erforderlich gewesen, um zu prüfen, ob Risikoklassifizierungen der anderen Biomarkertests mit dieser Variante des Oncotype DX übereinstimmen. Nur in diesem Fall ließe sich auf diesem Weg die Nutzenaussage zum Oncotype DX auf weitere Tests übertragen, da der Nutzen für den Oncotype DX in der Nutzenbewertung des IQWiG (D18-01) auf Basis dieser Studie festgestellt wurde.

Differenzierung nach Alter

Ebenso wenig wurde zwischen Patientinnen über 50 und Patientinnen unter 50 Jahren differenziert. Vor dem Hintergrund des Ergebnisses aus der Nutzenbewertung des IQWiG (D18-01), dass bei der Verwendung des Tests 2 unterschiedliche Cut-offs für die Entscheidung für den Verzicht auf eine Chemotherapie verwendet werden sollten, wäre das aber erforderlich gewesen, um die Konkordanz mit anderen Tests sinnvoll prüfen zu können.

Ausmaß der Übereinstimmung

Für keinen der auf eine Konkordanz mit dem Oncotype DX geprüften biomarkerbasierten Tests ließ sich eine hinreichend hohe Übereinstimmung bei der Zuordnung der Getesteten zeigen. Erreicht wurden Werte zwischen 43 % (Prosigna) und 74 % (MammaPrint).

6 Einordnung der Arbeitsergebnisse

Empfehlungen aus relevanten Leitlinien

In diesem und dem folgenden Abschnitt wird die Bewertung relevanter systematischer Übersichtsarbeiten und Leitlinien dargestellt.

Nachfolgend finden sich die Empfehlungen relevanter aktueller Leitlinien hinsichtlich des Einsatzes biomarkerbasierter Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom.

- Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) empfiehlt zur Unterstützung der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie die biomarkerbasierten Tests EndoPredict, Prosigna, MammaPrint, Oncotype DX und uPA / PAI-1 [63].
- Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt neben dem Oncotype DX den MammaPrint, Prosigna, EndoPredict und den Breast Cancer Index. Für alle diese Tests wird festgestellt, dass sie prognostische Informationen geben. Es folgt der Hinweis, dass jeweils nur einer der verfügbaren Tests für eine Entscheidungsfindung herangezogen werden soll [64].
- Die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) empfiehlt zur Unterstützung der Entscheidungsfindung neben dem Oncotype DX den MammaPrint, Prosigna, EndoPredict, den Breast Cancer Index sowie uPA / PAI-1 [65].
- Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) empfiehlt neben dem Oncotype DX den MammaPrint, Prosigna, den Breast Cancer Index sowie uPA / PAI-1 für Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen. Ausdrücklich nicht empfohlen wird der IHC4 [66]. Die Empfehlungen für den Oncotype DX basieren auf den Ergebnissen der TAILORx-Studie und differenzieren entsprechend nach Patientinnen über 50 Jahre und Patientinnen bis 50 Jahre. Außerdem werden die Schwellenwerte an die Ergebnisse der TAILORx-Studie angepasst [67].

Aus der St. Gallen International Breast Cancer Conference kommt eine Empfehlung für den Oncotype DX, den MammaPrint, Prosigna, EndoPredict (EPclin) und den Breast Cancer Index.

Bewertungen relevanter systematischer Übersichten

Es gibt 2 große HTA-Berichte zum Thema [68,69]. In beiden Berichten gibt es jedoch keine Bewertung der untersuchten Tests in der für diesen Bericht relevanten Population: Es werden dort auch Patientinnen eingeschlossen, die zum Beispiel eine Chemotherapie erhalten haben oder deren Mammakarzinom Hormonrezeptor-negativ oder HER2/neu-positiv ist.

In Scope 2019 [70] wurden Studien mit jeglichem Studiendesign eingeschlossen. Die Mehrzahl der dort untersuchten Studien untersucht, inwieweit sich der Einsatz biomarkerbasierter Tests auf die Behandlungsempfehlung für oder gegen eine Chemotherapie auswirkt. Darüber hinaus

wird auf Basis einiger Studien untersucht, inwieweit auf Basis biomarkerbasierter Tests Behandlungseffekte durch Chemotherapie vorhergesagt werden können. Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich nicht um RCTs im Sinne der Methoden dieses Berichts.

Eine aktuelle systematische Übersicht aus der McMaster University [71] kommt auf Basis eines Studienpools, der dem Studienpool dieses Berichts vergleichbar ist, zu dem Ergebnis, dass bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 befallenen Lymphknoten die Tests Oncotype DX, Prosigna und EndoPredict zuverlässig Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko identifizieren, die einen Verzicht auf eine Chemotherapie erwägen können. Darüber hinaus wird als Ergebnis berichtet, dass ein hoher RS prädiktiv für einen Nutzen der Chemotherapie ist. Die TAILORx-Studie war in diese Übersicht gar nicht eingeschlossen.

Prognosestudien: Anteil berücksichtigter Patientinnen

Ein geringer Anteil der in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen wird im Rahmen dieser Bewertung als Problem betrachtet, weshalb für jede der eingeschlossenen Prognosestudien berechnet wurde, wie groß dieser Anteil ist. Ergebnisse von Studien mit weniger als 70 % berücksichtigter Patientinnen in der Auswertung sind nur dann ausreichend verlässlich interpretierbar, wenn davon ausgegangen werden kann, dass das Fehlen von Tumorproben zufallsbedingt und krankheitsunabhängig ist. Dies ist kaum zu überprüfen. Dabei ist zu beachten, dass in die Berechnung des Anteils berücksichtigter Patientinnen fehlende Daten nicht einberechnet wurden, wenn man annehmen konnte, dass das Fehlen zufallsbedingt ist. Das traf zum Beispiel zu, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren keine Daten erhoben wurden oder wenn es im Labor Probleme bei der Bestimmung der Markerausprägung gab. Grundsätzlich gilt, dass es keine verlässliche Methode gibt, um auszuschließen, dass eine systematische Selektion vorliegt, wenn in größerem Ausmaß Patientinnen nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Dies war in dieser Bewertung bei 7 der 12 Studien der Fall, sodass bei diesen nur von einer geringen Ergebnissicherheit auszugehen ist.

Aussagekraft der prognostischen Daten

Die Option, den für den Oncotype DX festgestellten Nutzen allein durch einen Vergleich von Überlebens- oder Rezidivraten in der jeweils identifizierten Niedrigrisikogruppe auf andere Tests zu übertragen, muss auf Basis der Ergebnisse aus den Konkordanzstudien mit Skepsis betrachtet werden. Für einen großen Teil der Patientinnen bedeutet die unzureichende Übereinstimmung der Markerausprägungen, dass bei gleichzeitigem Einsatz von 2 dieser Tests eine unterschiedliche Risikoeinschätzung resultiert. Zudem ließe dieses Vorgehen außer Acht, dass die Bewertung auf Tests übertragen würde, die nicht nur andere Patientinnen, sondern auch stark unterschiedliche Anteile von Patientinnen der Gruppe zuordnen, denen der ein Verzicht auf eine Chemotherapie empfohlen werden kann.

Grundsätzlich liegen die Grenzen einer Therapieentscheidung auf Basis von Überlebens- oder Rezidivraten aus Prognosestudien neben der geringen Ergebnissicherheit zusätzlich noch darin, dass eine Therapieempfehlung nur für Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko möglich

ist. Diese könnten aufgrund des niedrigen Rezidivrisikos erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Auf Basis der Prognosestudien ist es jedoch nicht möglich einzuschätzen, welche Patientinnen in der mittleren und hohen Risikokategorie von einer Chemotherapie profitieren könnten. Hierfür ist nach wie vor eine RCT erforderlich.

Konkordanzstudien: Einordnung der Ergebnisse zur Konkordanz zwischen Oncotype DX und anderen biomarkerbasierten Tests

In den Konkordanzstudien konnte für keinen der geprüften biomarkerbasierten Tests eine ausreichende Übereinstimmung der Markerausprägungen mit denen des Oncotype DX gezeigt werden. Die verschiedenen Tests identifizieren also zu einem großen Teil unterschiedliche Patientinnen. Am Beispiel des Prosigna und der Studie Bartlett 2015 soll illustriert werden, was eine geringe Konkordanz für die Ärztinnen und Ärzte und die Patientin bedeutet: Auf Basis des Oncotype DX könnten aus einer Population von fast 300 Patientinnen 162 Patientinnen erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Auf Basis des Prosigna könnten dies nur 80 von diesen 162 Patientinnen, dafür würde nun knapp 30 anderen Frauen empfohlen auf eine Chemotherapie zu verzichten. Legt man beim Oncotype DX nicht die in allen Konkordanzstudien verwendete RS-Schwelle von 18 an, sondern verwendet gemäß den Ergebnissen der TAILORx-Studie altersabhängig die RS-Schwellen 11 und 25, könnte die Übereinstimmung mit den Empfehlungen anderer Tests noch geringer ausfallen.

Risiko-Score aus bekannten Risikofaktoren: der IHC4

Der IHC4 Test nutzt die immunhistochemische Bestimmung des Östrogen-, Progesteron- und HER2/neu-Rezeptorstatus sowie des Proliferationsmarkers Ki-67. Der Risikoscore für das Rezidivrisiko wird über einen Algorithmus errechnet. Eine Besonderheit dieses Tests ist somit, dass dieser keine molekularbiologischen Informationen aus Tumorgewebeproben beinhaltet, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Die Zusatzinformation zum Rezidivrisiko der Patientinnen resultiert also ausschließlich aus einer mathematischen Zusammenführung bekannter klinisch-pathologischer Informationen. Das 10-Jahres-Fernrezidivrisiko der mit diesem Test der Niedrigrisikogruppe zugeordneten Patientinnen liegt laut Sgroi 2013 im gleichen Bereich wie das aller anderen Tests (unter 10 %).

Überlegungen zum Einsatz des Oncotype DX – Alternativen / Ergänzungen

Mittlerweile gibt es vereinzelt Bestrebungen, Patientinnen zu identifizieren, für die eine Oncotype DX-Testung nicht erforderlich ist. Ein Beispiel hierfür sind mathematische Ansätze, über die versucht wird, die Ergebnisse des Oncotype DX vorherzusagen (Magee-Gleichungen). Hierbei handelt es sich um eine multiple Regression unter Verwendung verschiedener bekannter klinischer und pathologischer Merkmale. Hintergrund solcher Ansätze ist die Möglichkeit einer Kostensenkung ohne Verlust der Informationen, die der Oncotype DX liefert [72-74]. Eine abschließende Validierung der Eignung solcher mathematischen Ansätze steht noch aus.

7 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.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
2. 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.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Addendum zum Auftrag D14-01; Auftrag D18-01; Version 1.1 [online]. 05.09.2018 [Zugriff: 06.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 655). URL: https://www.iqwig.de/download/D18-01_Biomarker-bei-Mammakarzinom_Addendum-zum-Auftrag-D14-01_V1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom [online]. 20.06.2019 [Zugriff: 06.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
5. 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.
6. 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.
7. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(25): 2395-2405.
8. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.

9. Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.
10. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717-729.
11. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. MINDACT (microarray in node-negative and 1 to 3 positive lymph node disease may avoid chemotherapy): a prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31.
12. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Genetic testing or clinical assessment in determining the need for chemotherapy in women with breast cancer that involves no more than 3 lymph nodes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.01.2013 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433589>.
13. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. Program for the Assessment of Clinical Cancer Tests (PACCT-1): trial assigning individualized options for treatment; the TAILORx trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003810-32.
14. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. TAILORx tissue bank: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050750>.
15. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
16. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38.
17. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.01.2020 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/results/NCT00310180>.

18. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
19. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
20. Unicancer. Assessment of genomic test impact on shared decision of adjuvant chemotherapy in ER-positive, HER2-negative early breast cancer (OPTIGEN): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.08.2017 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080428>.
21. University College London. Optimal personalised treatment of early breast cancer using multiparameter analysis: a randomised study [online]. In: ISRCTN Registry. 07.11.2019 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN42400492>.
22. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.
23. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
24. Geicam. A phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-Negative breast cancer with Recurrence Score (RS) of 25 or less [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000174-37.
25. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Natl Cancer Inst 2016; 108(11): djw149.
26. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. Clin Cancer Res 2011; 17(18): 6012-6020.

27. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339-345.
28. 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.
29. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067-1076.
30. Fitzal F, Filipits M, Rudas M, Greil R, Dietze O, Samonigg H et al. The genomic expression test EndoPredict is a prognostic tool for identifying risk of local recurrence in postmenopausal endocrine receptor-positive, her2neu-negative breast cancer patients randomised within the prospective ABCSG 8 trial. *Br J Cancer* 2015; 112(8): 1405-1410.
31. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1298-1305.
32. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 640-647.
33. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109(12): 2959-2964.
34. Gnant M, Sestak I, Filipits M, Dowsett M, Balic M, Lopez-Knowles E et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups of postmenopausal women with node-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer treated with endocrine therapy: a combined analysis of ABCSG- 8 and ATAC using the PAM50 risk of Recurrence Score and intrinsic subtype. *Ann Oncol* 2015; 26(8): 1685-1691.
35. 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.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D14-01 [online]. 02.11.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Vorbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.
37. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-2826.
38. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(4): 545-553.
39. Sestak I, Martin M, Dubsy P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 176(2): 377-386.
40. Filipits M, Dubsy P, Rudas M, Greil R, Balic M, Bago-Horvath Z et al. Prediction of distant recurrence using EndoPredict among women with ER+, HER2- node-positive and node-negative breast cancer treated with endocrine therapy only. *Clin Cancer Res* 2019; 25(13): 3865-3872.
41. Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP, Rastogi P, Paik S, Shak S et al. 21-gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018; 4: 37.
42. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Buckingham W, Ferree S, Nielsen TO et al. The ability of PAM50 risk of Recurrence Score to predict 10-year distant recurrence in hormone receptor-positive postmenopausal women with special histological subtypes. *Acta Oncol* 2018; 57(1): 44-50.
43. Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS, Lien TG, Aaserud M, Sveli MAT et al. Prognostic value of PAM50 and risk of Recurrence Score in patients with early-stage breast cancer with long-term follow-up. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1): 120.
44. Sestak I, Zhang Y, Schroeder BE, Schnabel CA, Dowsett M, Cuzick J et al. Cross-stratification and differential risk by Breast Cancer Index and Recurrence Score in women with hormone receptor-positive lymph node-negative early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(20): 5043-5048.
45. AstraZeneca Clinical Research Group. A randomised double-blind trial comparing arimidex alone with nolvadex alone with arimidex and nolvadex in combination, as adjuvant treatment in post-menopausal women with breast cancer [online]. In: ISRCTN Registry. 06.04.2017 [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN18233230>.

46. Ueno T, Saji S, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Sato N et al. Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *Esmo Open* 2019; 4(1): e000476.
47. Vallon-Christersson J, Häkkinen J, Hegardt C, Saal LH, Larsson C, Ehinger A et al. Cross comparison and prognostic assessment of breast cancer multigene signatures in a large population-based contemporary clinical series. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12184.
48. North Eastern Germany Society of Gynaecologic Oncology. Reaching for evidence-based chemotherapy use in endocrine sensitive breast cancer (RESCUE): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.02.2019 [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503799>.
49. Die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie. Prospektive Erfassung des Krankheitsverlaufs bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, bei denen ein EndoPredict-Genexpressionstest durchgeführt wurde: eine Versorgungsforschungsstudie [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. [Zugriff: 28.10.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00014051>.
50. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: *UMIN Clinical Trial Registry*. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E>.
51. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 133-142.
52. Wiedswang G, Borgen E, Kåresen R, Kvalheim G, Nesland JM, Qvist H et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(18): 3469-3478.
53. Alvarado MD, Prasad C, Rothney M, Cherbavaz DB, Sing AP, Baehner FL et al. A prospective comparison of the 21-gene Recurrence Score and the PAM50-based Prosigna in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Adv Ther* 2015; 32(12): 1237-1247.
54. Jerevall PL, Brock J, Palazzo J, Wiczorek T, Misialek M, Guidi AJ et al. Discrepancy in risk assessment of hormone receptor positive early-stage breast cancer patients using breast cancer index and recurrence score. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173(2): 375-383.
55. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(9): djw050.

56. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess* 2016; 20(10): xxiii-xxix, 1-201.
57. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2783-2790.
58. Varga Z, Sinn P, Fritzsche F, Von Hochstetter A, Noske A, Schraml P et al. Comparison of EndoPredict and Oncotype DX test results in hormone receptor positive invasive breast cancer. *PLoS One* 2013; 8(3): e58483.
59. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-2139.
60. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4196-4205.
61. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829-1834.
62. Gendoo DM, Ratanasirigulchai N, Schroeder MS, Pare L, Parker JS, Prat A et al. Genefu: computation of gene expression-based signatures in breast cancer; R package version 2.18.0 [online]. 2019 [Zugriff: 30.01.2020]. URL: <https://www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/genefu.html>.
63. Liedtke C, Thill M, Jackisch C, Thomssen C, Müller V, Janni W. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with early breast cancer: update 2017. *Breast Care (Basel)* 2017; 12(3): 172-183.
64. Goetz MP, Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Allison KH et al. NCCN guidelines insights: breast cancer; version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(2): 118-126.
65. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(10): 1674.
66. 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.

67. André F, Ismaila N, Henry NL, Somerfield MR, Bast RC, Barlow W et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: ASCO clinical practice guideline update-integration of results from TAILORx. *J Clin Oncol* 2019; 37(22): 1956-1964.
68. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assess* 2019; 23(30): 1-328.
69. Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, Clark R, Funkhouser W, Wines R et al. Technology assessment of molecular pathology testing for the estimation of prognosis for common cancers [online]. 29.05.2014 [Zugriff: 12.11.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cang0212/pdf/>.
70. Scope A, Essat M, Pandor A, Rafia R, Ward SE, Wyld L et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2017; 33(1): 32-45.
71. Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, Rutherford M, Bedard P, Trudeau M et al. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol* 2017; 24(5): e403-e422.
72. Bhargava R, Clark BZ, Dabbs DJ. Breast cancers with Magee equation score of less than 18, or 18–25 and mitosis score of 1, do not require Oncotype DX testing: a value study. *Am J Clin Pathol* 2019; 151(3): 316-323.
73. Harowicz MR, Robinson TJ, Dinan MA, Saha A, Marks JR, Marcom PK et al. Algorithms for prediction of the Oncotype DX recurrence score using clinicopathologic data: a review and comparison using an independent dataset. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 162(1): 1-10.
74. Farrugia DJ, Landmann A, Zhu L, Diego EJ, Johnson RR, Bonaventura M et al. Magee equation 3 predicts pathologic response to neoadjuvant systemic chemotherapy in estrogen receptor positive, HER2 negative / equivocal breast tumors. *Mod Pathol* 2017; 30(8): 1078-1085.
75. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
76. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
77. Parker R, Tougas M, Hayden JA. Validating prognosis search filters using relative recall based on prognosis systematic reviews [Poster]. 21st Cochrane Colloquium; 19.-23.09.2013; Québec, Kanada.

78. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12(4): 481-485.

9 Studienlisten

9.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Systematische Übersichten zu RCTs, Prognosestudien und Konkordanzstudien

1. Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, Rutherford M, Bedard P, Trudeau M et al. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol* 2017; 24(5): e403-e422.
2. Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. *Health Technology Assess* 2019; 23(30): 1-328.
3. Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, Clark R, Funkhouser W, Wines R et al. Technology assessment of molecular pathology testing for the estimation of prognosis for common cancers [online]. 29.05.2014 [Zugriff: 12.11.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/cang0212/pdf/>.
4. Scope A, Essat M, Pandor A, Rafia R, Ward SE, Wyld L et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2017; 33(1): 32-45.

9.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

9.2.1 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen aus der Recherche nach RCTs

Nicht E1a (Population)

1. Jensen MB, Laenkholm AV, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018; 20(1): 79.
2. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 916-922.

Nicht E2a (Prüfintervention)

1. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 573-583.

Nicht E4a (patientenrelevante Endpunkte)

1. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(9): djw050.
2. Hall PS, Smith A, Hulme C, Vargas-Palacios A, Makris A, Hughes-Davies L et al. Value of information analysis of multiparameter tests for chemotherapy in early breast cancer: the OPTIMA prelim trial. *Value Health* 2017; 20(10): 1311-1318.
3. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess* 2016; 20(10): xxiii-xxix, 1-201.
4. Viale G, Slaets L, De Snoo FA, Bogaerts J, Russo L, Van't Veer L et al. Discordant assessment of tumor biomarkers by histopathological and molecular assays in the EORTC randomized controlled 10041/BIG 03-04 MINDACT trial breast cancer: intratumoral heterogeneity and DCIS or normal tissue components are unlikely to be the cause of discordance. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155(3): 463-469.

Nicht E5a (Studientyp)

1. Audeh W, Blumencranz L, Kling H, Trivedi H, Srkalovic G. Prospective validation of a genomic assay in breast cancer: the 70-gene MammaPrint assay and the MINDACT trial. *Acta Med Acad* 2019; 48(1): 18-34.

Nicht E6a (Vollpublikation)

1. Van der Hoeven JJM. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017; 161: D1369.

9.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen aus der Recherche nach Prognosestudien

Nicht E1b (Population)

1. Aalders KC, Kuijter A, Straver ME, Slaets L, Litiere S, Viale G et al. Characterisation of multifocal breast cancer using the 70-gene signature in clinical low-risk patients enrolled in the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Eur J Cancer* 2017; 79: 98-105.
2. Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, Blows F, Lissowska J, Caldas C et al. Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol* 2019; 32(9): 1244-1256.
3. Bartlett JM, Christiansen J, Gustavson M, Rimm DL, Piper T, Van de Velde CJ et al. Validation of the IHC4 breast cancer prognostic algorithm using multiple approaches on the multinational TEAM clinical trial. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(1): 66-74.
4. Berchtold E, Vetter M, Gündert M, Csaba G, Fathke C, Ulbrich SE et al. Comparison of six breast cancer classifiers using qPCR. *Bioinformatics* 2019; 35(18): 3412-3420.

5. Beumer IJ, Persoon M, Witteveen A, Dreezen C, Chin SF, Sammut SJ et al. Prognostic value of MammaPrint in invasive lobular breast cancer. *Biomark Insights* 2016; 11: 139-146.
6. Bösl A, Spitzmüller A, Jasarevic Z, Rauch S, Jäger S, Offner F. MammaPrint versus EndoPredict: poor correlation in disease recurrence risk classification of hormone receptor positive breast cancer. *PLoS One* 2017; 12(8): e0183458.
7. Chatterjee S, Saha A, Arun I, Nayak SS, Sinha S, Agrawal S et al. Correlation of clinicopathological outcomes with changes in IHC4 status after NACT in locally advanced breast cancers: do pre-NACT ER/PR status act as better prognosticators? *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015; 7: 381-388.
8. Chen WR, Deng JP, Wang J, Sun JY, He ZY, Wu SG. Impact of 21-gene recurrence score on chemotherapy decision in invasive ductal carcinoma of breast with nodal micrometastases. *Cancer Res Treat* 2019; 51(4): 1437-1448.
9. Delahaye LJ, Wehkamp D, Floore AN, Bernards R, Van't Veer LJ, Glas AM. Performance characteristics of the MammaPrint breast cancer diagnostic gene signature. *Per Med* 2013; 10(8): 801-811.
10. Ding S, Wu J, Lin C, Chen W, Li Y, Shen K et al. Predictors for survival and distribution of 21-gene recurrence score in patients with pure mucinous breast cancer: a SEER population-based retrospective analysis. *Clin Breast Cancer* 2019; 19(1): e66-e73.
11. Ettl J, Klein E, Hapfelmeier A, Grosse Lackmann K, Paepke S, Petry C et al. Decision impact and feasibility of different ASCO-recommended biomarkers in early breast cancer: prospective comparison of molecular marker EndoPredict and protein marker uPA/PAI-1. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183917.
12. Falato C, Tobin NP, Lorent J, Lindström LS, Bergh J, Foukakis T. Intrinsic subtypes and genomic signatures of primary breast cancer and prognosis after systemic relapse. *Mol Oncol* 2016; 10(4): 517-525.
13. Fernandez-Martinez A, Pascual T, Perrone G, Morales S, De la Haba J, Gonzalez-Rivera M et al. Limitations in predicting PAM50 intrinsic subtype and risk of relapse score with Ki67 in estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Oncotarget* 2017; 8(13): 21930-21937.
14. Groenendijk FH, Jager A, Cardoso F, Van Deurzen CHM. A nationwide registry-based cohort study of the MammaPrint genomic risk classifier in invasive breast cancer. *Breast* 2018; 38: 125-131.
15. Jakubowicz E, Martin B, Hoffmann R, Kröncke T, Jung T, Steierl R et al. EndoPredict versus uPA/PAI-1 in breast cancer: comparison of markers and association with clinicopathological parameters. *Breast J* 2019; 25(3): 450-454.

16. Jensen MB, Laenkholm AV, Nielsen TO, Eriksen JO, Wehn P, Hood T et al. The Prosigna gene expression assay and responsiveness to adjuvant cyclophosphamide-based chemotherapy in premenopausal high-risk patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2018; 20(1): 79.
17. Jerevall PL, Brock J, Palazzo J, Wiczorek T, Misialek M, Guidi AJ et al. Discrepancy in risk assessment of hormone receptor positive early-stage breast cancer patients using breast cancer index and recurrence score. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 173(2): 375-383.
18. Kensler KH, Sankar VN, Wang J, Zhang X, Rubadue CA, Baker GM et al. PAM50 molecular intrinsic subtypes in the Nurses' Health Study cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28(4): 798-806.
19. Kim HK, Park KH, Kim Y, Park SE, Lee HS, Lim SW et al. Discordance of the PAM50 intrinsic subtypes compared with immunohistochemistry-based surrogate in breast cancer patients: potential implication of genomic alterations of discordance. *Cancer Res Treat* 2019; 51(2): 737-747.
20. Kizy S, Huang JL, Marmor S, Tuttle TM, Hui JYC. Impact of the 21-gene recurrence score on outcome in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 757-763.
21. Lakhanpal R, Sestak I, Shadbolt B, Bennett GM, Brown M, Phillips T et al. IHC4 score plus clinical treatment score predicts locoregional recurrence in early breast cancer. *Breast* 2016; 29: 147-152.
22. Lavigne M, Menet E, Tille JC, Lae M, Fuhrmann L, Bonneau C et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol* 2018; 31(1): 68-82.
23. Lundberg A, Lindström LS, Harrell JC, Falato C, Carlson JW, Wright PK et al. Gene expression signatures and immunohistochemical subtypes add prognostic value to each other in breast cancer cohorts. *Clin Cancer Res* 2017; 23(24): 7512-7520.
24. Mamounas EP, Liu Q, Paik S, Baehner FL, Tang G, Jeong JH et al. 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in node-positive/ER-positive breast cancer treated with chemo-endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(4): djw259.
25. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu Q, Jeong JH et al. 21-gene recurrence score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168(1): 69-77.
26. Meisel J, Zhang C, Neely C, Mendoza P, You S, Han T et al. Evaluation of prognosis in hormone receptor-positive/HER2-negative and lymph node-negative breast cancer with low Oncotype DX recurrence score. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(5): 347-352.

27. Neely C, You S, Mendoza PM, Aneja R, Sahin AA, Li X. Comparing breast biomarker status between routine immunohistochemistry and FISH studies and Oncotype DX testing: a study of 610 cases. *Breast J* 2018; 24(6): 889-893.
28. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 573-583.
29. Pelaez-Garcia A, Yebenes L, Berjon A, Angulo A, Zamora P, Sanchez-Mendez JI et al. Comparison of risk classification between EndoPredict and MammaPrint in ER-positive/HER2-negative primary invasive breast cancer. *PLoS One* 2017; 12(9): e0183452.
30. Petkov VI, Miller DP, Howlader N, Gliner N, Howe W, Schussler N et al. Breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay: a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2016; 2: 16017.
31. Prat A, Brase JC, Cheng Y, Nuciforo P, Pare L, Pascual T et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive advanced breast cancer: a PAM50 intrinsic subtype analysis of BOLERO-2. *Oncologist* 2019; 24(7): 893-900.
32. Roberts MC, Miller DP, Shak S, Petkov VI. Breast cancer-specific survival in patients with lymph node-positive hormone receptor-positive invasive breast cancer and Oncotype DX recurrence score results in the SEER database. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 163(2): 303-310.
33. Sanchez-Forgach ER, Carpinteyro-Espin U, Aleman-Aviles JA, Sanchez-Basurto C. Validation and clinical application of MammaPrint in patients with breast cancer. *Cir Cir* 2017; 85(4): 320-324.
34. Sgroi DC, Chapman JAW, Badovinac-Crnjevic T, Zarella E, Binns S, Zhang Y et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the Breast Cancer Index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *Breast Cancer Res* 2016; 18(1): 1.
35. Sun Y, Liu X, Cui S, Li L, Tian P, Liu S et al. The inconsistency of molecular subtypes between primary foci and metastatic axillary lymph nodes in luminal A breast cancer patients among Chinese women: an indication for chemotherapy? *Tumour Biol* 2016; 37(7): 9555-9563.
36. Tobin NP, Harrell JC, Lötvrot J, Egyhazi Brage S, Frostvik Stolt M, Carlsson L et al. Molecular subtype and tumor characteristics of breast cancer metastases as assessed by gene expression significantly influence patient post-relapse survival. *Ann Oncol* 2015; 26(1): 81-88.
37. Turashvili G, Chou JF, Brogi E, Morrow M, Dickler M, Norton L et al. 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166(1): 69-76.

38. Wang J, He ZY, Dong Y, Sun JY, Zhang WW, Wu SG. The distribution and outcomes of the 21-gene recurrence score in T1-T2N0 estrogen receptor-positive breast cancer with different histologic subtypes. *Front Genet* 2018; 9: 638.
39. Wang M, Wu K, Zhang P, Zhang M, Ding A, Chen H. The prognostic significance of the Oncotype DX recurrence score in T1-2N1M0 estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer based on the prognostic stage in the updated AJCC 8th edition. *Ann Surg Oncol* 2019; 26(5): 1227-1235.
40. Wu J, Fang Y, Lin L, Fei X, Gao W, Zhu S et al. Distribution patterns of 21-gene recurrence score in 980 Chinese estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8(24): 38706-38716.
41. Zeng Y, Li Q, Qin T, Li S, Jin L, Wu J et al. Impact of a 21-gene recurrence score test on the choice of adjuvant chemotherapy for hormone receptor-positive early-stage breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res* 2017; 37(8): 4539-4547.

Nicht E2b (Index-Biomarker)

1. Caruana E, Foucher Y, Tessier P, Frenel JS, Classe JM, Dantan E. Patient-centered simulations to assess the usefulness of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy administration in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(2): 537-542.
2. Chapman JW, Liu S, Leung S, Nielsen TO. Competing risks of mortality by PAM50 intrinsic subtype of British Columbia tamoxifen-treated cohort of postmenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(4): e215-e224.
3. Kuijter A, Straver M, Den Dekker B, Van Bommel ACM, Elias SG, Smorenburg CH et al. Impact of 70-gene signature use on adjuvant chemotherapy decisions in patients with estrogen receptor-positive early breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2017; 35(24): 2814-2819.
4. Singer CF, Filipits M, Jahn SW, Abete L, Jakesz R, Greil R et al. Stromal coexpression of uPA/PAI-1 protein predicts poor disease outcome in endocrine-treated postmenopausal patients with receptor-positive early breast cancer. *Breast* 2019; 46: 101-107.
5. Viale G, De Snoo FA, Slaets L, Bogaerts J, Van 't Veer L, Rutgers EJ et al. Immunohistochemical versus molecular (BluePrint and MammaPrint) subtyping of breast carcinoma: outcome results from the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(1): 123-131.
6. Viale G, Slaets L, De Snoo FA, Bogaerts J, Russo L, Van't Veer L et al. Discordant assessment of tumor biomarkers by histopathological and molecular assays in the EORTC randomized controlled 10041/BIG 03-04 MINDACT trial breast cancer: intratumoral heterogeneity and DCIS or normal tissue components are unlikely to be the cause of discordance. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155(3): 463-469.

Nicht E3b (Endpunkt)

1. Alvarado MD, Prasad C, Rothney M, Cherbavaz DB, Sing AP, Baehner FL et al. A prospective comparison of the 21-gene Recurrence Score and the PAM50-based Prosigna in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Adv Ther* 2015; 32(12): 1237-1247.
2. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, Dunn JA, Campbell A, Cunningham C et al. Comparing breast cancer multiparameter tests in the OPTIMA prelim trial: no test is more equal than the others. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(9): djw050.
3. Chen J, Wu X, Christos PJ, Formenti S, Nagar H. Practice patterns and outcomes for patients with node-negative hormone receptor-positive breast cancer and intermediate 21-gene Recurrence Scores. *Breast Cancer Res* 2018; 20(1): 26.
4. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulins I, Heudel PE et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2018; 29(12): 2334-2340.
5. Deluche E, Venat-Bouvet L, Leobon S, Fermeaux V, Mollard J, Saidi N et al. Assessment of Ki67 and uPA/PAI-1 expression in intermediate-risk early stage breast cancers. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 662.
6. Gluz O, Nitz UA, Christgen M, Kates RE, Shak S, Clemens M et al. West German Study Group phase III PlanB trial: first prospective outcome data for the 21-gene recurrence score assay and concordance of prognostic markers by central and local pathology assessment. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2341-2349.
7. Ibraheem AF, Press DJ, Olopade OI, Huo D. Community clinical practice patterns and mortality in patients with intermediate Oncotype DX recurrence scores: who benefits from chemotherapy? *Cancer* 2019; 125(2): 213-222.
8. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM, Campbell AF, Marshall A, Hall P et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess* 2016; 20(10): xxiii-xxix, 1-201.

Nicht E4b (Studientyp)

1. Barcenas CH, Raghavendra AS, Sinha AK, Syed MP, Hsu L, Patangan MG Jr et al. Outcomes in patients with early-stage breast cancer who underwent a 21-gene expression assay. *Cancer* 2017; 123(13): 2422-2431.
2. Cheang MCU, Bliss JM, Viale G, Speirs V, Palmieri C, Shaaban A et al. Evaluation of applying IHC4 as a prognostic model in the translational study of Intergroup Exemestane Study (IES): PathIES. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 168(1): 169-178.
3. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2783-2790.

4. Esserman LJ, Yau C, Thompson CK, Van 't Veer LJ, Borowsky AD, Hoadley KA et al. Use of molecular tools to identify patients with indolent breast cancers with ultralow risk over 2 decades. *JAMA Oncol* 2017; 3(11): 1503-1510.
5. Jevric M, Matic IZ, Krivokuca A, Dordic Crnogorac M, Besu I, Damjanovic A et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 71.
6. Kolben T, Augustin D, Armbrust R, Kolben TM, Degenhardt T, Burgmann M et al. Impact of guideline-based use of uPA/PAI-1 on patient outcome in intermediate-risk early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155(1): 109-115.
7. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez Knowles E, Filipits M, Dubsky P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 916-922.
8. Turashvili G, Brogi E, Morrow M, Dickler M, Norton L, Hudis C et al. Breast carcinoma with 21-gene recurrence score lower than 18: rate of locoregional recurrence in a large series with clinical follow-up. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 42.
9. Van 't Veer LJ, Yau C, Yu NY, Benz CC, Nordenskjöld B, Fornander T et al. Tamoxifen therapy benefit for patients with 70-gene signature high and low risk. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 166(2): 593-601.
10. Viala M, Alexandre M, Thezenas S, Lamy PJ, Maran-Gonzalez A, Gutowski M et al. Prognostic impact of the inclusion of uPA/PAI-1 for adjuvant treatment decision-making in ER+/Her2- pN0 early breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 611-621.
11. Wen HY, Krystel-Whittemore M, Patil S, Pareja F, Bowser ZL, Dickler MN et al. Breast carcinoma with an Oncotype DX recurrence score lower than 18: rate of distant metastases in a large series with clinical follow-up. *Cancer* 2017; 123(1): 131-137.

Nicht E5b (Vollpublikation)

1. Correction: "Use of molecular tools to identify patients with indolent breast cancers with ultralow risk over 2 decades" (*JAMA Oncology* 2017; 3(11): 1503-1510). *JAMA Oncology* 2017; 3(11): 1589.
2. Correction to *Lancet Oncol* 2013; 14: 1067–76. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): e184.
3. Chen XH, Zhang WW, Wang J, Sun JY, Li FY, He ZY et al. 21-gene recurrence score and adjuvant chemotherapy decisions in patients with invasive lobular breast cancer. *Biomark Med* 2019; 13(2): 83-93.
4. Petkov VI, Miller DP, Howlander N, Gliner N, Howe W, Schussler N et al. Author correction: breast-cancer-specific mortality in patients treated based on the 21-gene assay; a SEER population-based study. *NPJ Breast Cancer* 2018; 4: 17.

Nicht E6b (Sprache)

1. Van der Hoeven JJM. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017; 161: D1369.

9.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen aus der Recherche nach Konkordanzstudien

Nicht E1c (Population)

1. Degenhardt T, Gluz O, Thomssen C, Vetter M, Kates R, Warm M. Abstract P2-09-05: risk group selection in primary breast cancer according to ASCO recommended biomarkers Onkotype DX and uPA/PAI-1: first experience from prospective multicenter WSG Plan B trial. *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl): Abstract nr P2-09-05.

2. Falato C, Tobin NP, Lorent J, Lindström LS, Bergh J, Foukakis T. Intrinsic subtypes and genomic signatures of primary breast cancer and prognosis after systemic relapse. *Mol Oncol* 2016; 10(4): 517-525.

3. Nunes RA, Wray L, Mete M, Herbolzheimer P, Smith KL, Bijelic L et al. Genomic profiling of breast cancer in African-American women using MammaPrint. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159(3): 481-488.

4. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Vollan HKM, Russnes HG, Kristensen VN et al. Systematic assessment of prognostic gene signatures for breast cancer shows distinct influence of time and ER status. *BMC Cancer* 2014; 14: 211.

Nicht E2c (Prüfintervention)

1. Tamez-Pena JG, Rodriguez-Rojas JA, Gomez-Rueda H, Celaya-Padilla JM, Rivera-Prieto RA, Palacios-Corona R et al. Radiogenomics analysis identifies correlations of digital mammography with clinical molecular signatures in breast cancer. *PLoS One* 2018; 13(3): e0193871.

Nicht E3c (Vergleichsintervention)

1. Espinel CF, Keating S, Hibshoosh H, Taback B, Joseph KA, El-Tamer M et al. MammaPrint feasibility in a large tertiary urban medical center: an initial experience. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012: 942507.

Nicht E4c (Endpunkte)

1. Correction to *Lancet Oncol* 2013; 14: 1067–76. *Lancet Oncol* 2018; 19(4): e184.

2. Berchtold E, Vetter M, Gündert M, Csaba G, Fathke C, Ulbrich SE et al. Comparison of six breast cancer classifiers using qPCR. *Bioinformatics* 2019; 35(18): 3412-3420.

3. Bradshaw SH, Pidutti D, Gravel DH, Song X, Marginean EC, Robertson SJ. Predicting OncoDx Recurrence Scores with immunohistochemical markers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2013; 21(6): 490-496.

4. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K et al. Comparison of EndoPredict and EPclin with Oncotype DX Recurrence Score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108(11): djw149.
5. Cockburn JG, Hallett RM, Gillgrass AE, Dias KN, Whelan T, Levine MN et al. The effects of lymph node status on predicting outcome in ER+ /HER2- tamoxifen treated breast cancer patients using gene signatures. *BMC Cancer* 2016; 16: 555.
6. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 560-569.
7. Gyanchandani R, Lin Y, Lin HM, Cooper K, Normolle DP, Brufsky A et al. Intratumor heterogeneity affects gene expression profile test prognostic risk stratification in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22(21): 5362-5369.
8. Hall PS, Smith A, Hulme C, Vargas-Palacios A, Makris A, Hughes-Davies L et al. Value of information analysis of multiparameter tests for chemotherapy in early breast cancer: the OPTIMA prelim trial. *Value Health* 2017; 20(10): 1311-1318.
9. Jonsdottir K, Assmus J, Slewa A, Gudlaugsson E, Skaland I, Baak JP et al. Prognostic value of gene signatures and proliferation in lymph-node-negative breast cancer. *PLoS One* 2014; 9(3): e90642.
10. Kelly CM, Bernard PS, Krishnamurthy S, Wang B, Ebbert MTW, Bastien RRL et al. Agreement in risk prediction between the 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX) and the PAM50 Breast Cancer Intrinsic Classifier in early-stage estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2012; 17(4): 492-498.
11. Nitz U, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Clemens M, Malter W et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 573-583.
12. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2866-2873.
13. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(4): 545-553.
14. Sestak I, Dowsett M, Ferree S, Baehner FL, Cuzick J. Retrospective analysis of molecular scores for the prediction of distant recurrence according to baseline risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 159(1): 71-78.

Nicht E5c (Studentyp)

1. Markopoulos C, Van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(5): 909-920.

2. Varga Z, Sinn P, Seidman AD. Summary of head-to-head comparisons of patient risk classifications by the 21-gene Recurrence Score (RS) assay and other genomic assays for early breast cancer. *Int J Cancer* 2019; 145(4): 882-893.
3. Vieira AF, Schmitt F. An update on breast cancer multigene prognostic tests-emergent clinical biomarkers. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 248.

Anhang A – Suchstrategien für SR

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 16, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [75] – High specificity strategy

#	Searches
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
5	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
6	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
7	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
8	(upa or pai-1).ab,ti.
9	Mammaprint*.ab,ti.
10	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti. [Mammaprint]
11	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
12	Endopredict*.ab,ti.
13	Breast Cancer Index*.ab,ti.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
15	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
16	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
17	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
18	Mammostrat*.ab,ti.
19	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
20	or/1-19
21	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
22	Breast Neoplasms/
23	or/21-22
24	Cochrane database of systematic reviews.jn.
25	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
26	meta analysis.pt.
27	or/24-26
28	20 and 23 and 27
29	limit 28 to yr="2014 -Current"

Anhang B – Suchstrategien für RCTs

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August 26, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [76] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Breast Neoplasms/
2	(breast* adj3 cancer*).ab,ti.
3	or/1-2
4	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
5	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
6	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
7	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
8	(upa or pai-1).ab,ti.
9	Mammaprint*.mp.
10	("70" adj1 gene*).mp.
11	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
12	Endopredict*.mp.
13	Breast Cancer Index*.mp.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
15	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
16	IHC4.mp.
17	or/4-16
18	randomized controlled trial.pt.
19	controlled clinical trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21
23	22 not (exp animals/ not humans.sh.)
24	and/3,17,23
25	24 not (comment or editorial).pt.
26	25 and (english or german).lg.
27	26 and 20151026:3000.(dt).

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations

#	Searches
1	(breast* adj3 cancer*).ab,ti.
2	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
3	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
4	(upa or pai-1).ab,ti.
5	Mammaprint*.mp.
6	("70" adj1 gene*).mp.
7	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
8	Endopredict*.mp.
9	Breast Cancer Index*.mp.
10	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
11	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
12	IHC4.mp.
13	or/2-12
14	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
15	trial.ti.
16	or/14-15
17	and/1,13,16
18	17 not (comment or editorial).pt.
19	18 and (english or german).lg.
20	19 and 20151026:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 August 26

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [75] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
2	exp Breast cancer/
3	or/1-2
4	urokinase/
5	plasminogen activator inhibitor 1/
6	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
7	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
8	(upa or pai-1).ab,ti.
9	Mammaprint*.mp.
10	("70" adj1 gene*).mp.
11	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
12	Endopredict*.mp.
13	Breast Cancer Index*.mp.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
15	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
16	IHC4.mp.
17	or/4-16
18	(random* or double-blind*).tw.
19	placebo*.mp.
20	or/18-19
21	and/3,17,20
22	21 not medline.cr.
23	22 not (exp animal/ not exp human/)
24	23 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
25	24 and (english or german).lg.
26	25 and 20151101:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 8 of 12, August 2019

#	Searches
#1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
#2	(breast* NEAR/3 cancer*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#5	[mh ^"Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#6	(urokinase NEAR/3 plasminogen NEAR/1 activat*):ti,ab
#7	(plasminogen NEXT activator NEXT inhibitor*):ti,ab
#8	(upa or pai-1):ti,ab
#9	Mammaprint*:ti,ab
#10	("70" NEAR/1 gene* NEAR/5 (signatur* or profil*)):ti,ab
#11	(Oncotype* or (21 NEXT gene*) or (recurrence* NEXT score*)):ti,ab
#12	Endopredict*:ti,ab
#13	(Breast NEXT Cancer NEXT Index*):ti,ab
#14	(pam50 or "pam 50" or (50 NEXT gene*) or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*):ti,ab
#15	((IHC* or immunohistochemical*) NEAR/3 (model* or "4")):ti,ab
#16	IHC4:ti,ab
#17	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#3 AND #17 with Publication Year from 2015 to present, in Trials

Anhang C – Suchstrategien für Prognosestudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August 29, 2019

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Prognosestudien: Parker [77] – Inclusive general

#	Searches
1	Breast Neoplasms/
2	(breast* adj3 cancer*).ab,ti.
3	or/1-2
4	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
5	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
6	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
7	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
8	(upa or pai-1).ab,ti.
9	Mammaprint*.mp.
10	("70" adj1 gene*).mp.
11	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
12	Endopredict*.mp.
13	Breast Cancer Index*.mp.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
15	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
16	IHC4.mp.
17	or/4-16
18	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or epidemiology).mp. or "natural history".ab,ti.
19	and/3,17-18
20	19 not (comment or editorial).pt.
21	20 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations
 August 29, 2019

#	Searches
1	(breast* adj3 cancer*).ab,ti.
2	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
3	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
4	(upa or pai-1).ab,ti.
5	Mammaprint*.mp.
6	("70" adj1 gene*).mp.
7	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
8	Endopredict*.mp.
9	Breast Cancer Index*.mp.
10	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
11	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
12	IHC4.mp.
13	or/2-12
14	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history" or epidemiology).ab,ti.
15	and/1,13-14
16	15 not (comment or editorial).pt.
17	16 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 August 29

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Prognosestudien: Wilczynski [78] – Best sensitivity

#	Searches
1	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
2	exp Breast cancer/
3	or/1-2
4	urokinase/
5	plasminogen activator inhibitor 1/
6	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
7	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
8	(upa or pai-1).ab,ti.
9	Mammaprint*.mp.
10	("70" adj1 gene*).mp.
11	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
12	Endopredict*.mp.
13	Breast Cancer Index*.mp.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
15	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
16	IHC4.mp.
17	or/4-16
18	exp disease course/
19	(risk* or diagnos* or follow-up).mp.
20	ep.fs.
21	outcome.tw.
22	or/18-21
23	and/3,17,22
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
27	26 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 8 of 12, August 2019

#	Searches
#1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
#2	(breast* NEAR/3 cancer*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#5	[mh ^"Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#6	(urokinase NEAR/3 plasminogen NEAR/1 activat*):ti,ab
#7	(plasminogen NEXT activator NEXT inhibitor*):ti,ab
#8	(upa or pai-1):ti,ab
#9	Mammaprint*:ti,ab
#10	("70" NEAR/1 gene* NEAR/5 (signatur* or profil*)):ti,ab
#11	(Oncotype* or (21 NEXT gene*) or (recurrence* NEXT score*)):ti,ab
#12	Endopredict*:ti,ab
#13	(Breast NEXT Cancer NEXT Index*):ti,ab
#14	(pam50 or "pam 50" or (50 NEXT gene*) or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*):ti,ab
#15	((IHC* or immunohistochemical*) NEAR/3 (model* or "4")):ti,ab
#16	IHC4:ti,ab
#17	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"):ab,ti
#19	#3 AND #17 AND #18 with Publication Year from 2015 to present, in Trials

Anhang D – Suchstrategien für Studien zur Konkordanz

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September 19, 2019

#	Searches
1	Breast Neoplasms/
2	(breast* adj3 cancer*).ab,ti.
3	or/1-2
4	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
5	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
6	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
7	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
8	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
9	(upa or pai-1).ab,ti.
10	Mammaprint*.mp.
11	("70" adj1 gene*).mp.
12	Endopredict*.mp.
13	Breast Cancer Index*.mp.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
15	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
16	IHC4.mp.
17	or/5-16
18	and/3-4,17
19	18 not (comment or editorial).pt.
20	19 and (english or german).lg.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process & Other Non-Indexed Citations
September 19, 2019

#	Searches
1	(breast* and cancer*).ab,ti.
2	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	Mammaprint*.mp.
7	("70" adj1 gene*).mp.
8	Endopredict*.mp.
9	Breast Cancer Index*.mp.
10	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
11	((IHC* or immunohistochemical*) and (model* or "4")).mp.
12	IHC4.mp.
13	or/3-12
14	and/1-2,13
15	14 not (comment or editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 September 20

#	Searches
1	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
2	exp Breast cancer/
3	or/1-2
4	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).mp.
5	urokinase/
6	plasminogen activator inhibitor 1/
7	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
8	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
9	(upa or pai-1).ab,ti.
10	Mammaprint*.mp.
11	("70" adj1 gene*).mp.
12	Endopredict*.mp.
13	Breast Cancer Index*.mp.
14	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*).mp.
15	((IHC* or immunohistochemical*) adj3 (model* or "4")).mp.
16	IHC4.mp.
17	or/5-16
18	and/3-4,17
19	18 not medline.cr.
20	19 not (exp animal/ not exp human/)
21	20 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
22	21 and (english or german).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 9 of 12, September 2019

ID	Search
#1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
#2	(breast* NEAR/3 cancer*):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	(Oncotype* or (21 NEXT gene*) or (recurrence* NEXT score*)):ti,ab,kw
#5	[mh ^"Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#6	[mh ^"Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#7	(urokinase NEAR/3 plasminogen NEAR/1 activat*):ti,ab
#8	(plasminogen NEXT activator NEXT inhibitor*):ti,ab
#9	(upa or pai-1):ti,ab
#10	Mammaprint*:ti,ab,kw
#11	("70" NEAR/1 gene* NEAR/5 (signatur* or profil*)):ti,ab,kw
#12	Endopredict*:ti,ab,kw
#13	(Breast NEXT Cancer NEXT Index*):ti,ab,kw
#14	(pam50 or "pam 50" or (50 NEXT gene*) or breast cancer prognostic gene signature* or prosigna*):ti,ab,kw
#15	((IHC* or immunohistochemical*) NEAR/3 (model* or "4")):ti,ab,kw
#16	IHC4:ti,ab,kw
#17	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#3 AND #4 AND #17 in Trials

Anhang E – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator OR plasminogen activator inhibitor OR upa OR pai-1 OR mammaprint OR "70 gene" OR oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR endopredict OR "breast cancer index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR prosigna OR IHC4 OR "IHC 4" OR IHC model) AND breast cancer [DISEASE]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
breast cancer AND ((urokinase plasminogen activator) OR (plasminogen activator inhibitor) OR upa OR pai-1 OR mammaprint OR "70 gene" OR "70-gene" OR oncotype OR "21 gene" OR "21-gene" OR "recurrence score" OR endopredict OR "breast cancer index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR prosigna OR IHC4 OR "IHC 4" OR (IHC model))

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
urokinase plasminogen activator* OR plasminogen activator inhibitor* OR upa AND breast cancer OR pai-1 AND breast cancer OR mammaprint OR 70 gene OR oncotype OR 21 gene OR recurrence score* OR endopredict OR breast cancer index* OR pam50 OR pam 50 OR breast cancer prognostic* OR prosigna OR IHC4 OR IHC AND model