

**Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für
oder gegen eine adjuvante systemische
Chemotherapie beim primären
Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3
Lymphknoten und bei prämenopausalen
Patientinnen ohne Lymphknotenbefall**

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: D23-01A
D23-01B

Version: 1.0

Stand: 21.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1870

DOI: 10.60584/D23-01B

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2023 (D23-01A) und 21.09.2023 (D23-01B)

Interne Projektnummer

D23-01A | D23-01B

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/D23-01B>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten und bei prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall; Abschlussbericht [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/D23-01B>.

Schlagwörter

Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Lymphatische Metastasierung, Nutzenbewertung

Keywords

Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Lymphatic Metastasis, Benefit Assessment

Dieser Bericht wurde ohne Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen Heike Schwarz und Gisela Schwesig teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Erfahrungen, Wünsche und Sorgen in Bezug auf die Diagnostik, Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der Umgang damit.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch sowie der Frauenselbsthilfe Krebs für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie die Frauenselbsthilfe Krebs waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- David Henry Seidel
- Katrin Dreck
- Lars Beckmann
- Thorsten Busan
- Daniel Fleer
- Martina Markes
- Katherine Rascher
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow
- Mareike Störchel
- Sibylle Sturtz

Kernaussage

Fragestellungen

Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-2 (HER2)/neu-negativem Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten.

Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall.

Fazit

Projekt D23-01A: Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten

Für die Population der Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker und vom Menopausenstatus ein unterschiedliches Fazit:

Bei Verwendung von MammaPrint:

- kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in der Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter

Bei Verwendung von Oncotype DX Breast Recurrence Score (Oncotype DX):

- ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre bzw. sowie
- ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Patientinnen über 50 Jahre

Relevante Daten aus RCTs lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie RxPONDER) vor. Für keinen Biomarker wurden aktuelle Prognosestudien identifiziert.

Projekt D23-01B: Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall

Für die Population der prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker folgendes Fazit:

- bei Verwendung von MammaPrint ein Anhaltspunkt für einen Schaden spezifisch für die Gruppe mit hohem klinischen Risiko
- bei Verwendung von Oncotype DX ein Anhaltspunkt für einen Schaden

Relevante Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie TAILORx) vor.

Projektübergreifendes Fazit

In beiden Projekten wurden keine RCTs identifiziert, die 2 biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien vergleichen. Aus den zuvor beschriebenen Ergebnissen lässt sich keine Einschätzung zu einer generellen biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie ableiten, da sich klare Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil der beiden in den RCTs untersuchten Biomarker zeigen. Entsprechend lassen sich aus den Ergebnissen zu MammaPrint und Oncotype DX keine Einschätzungen zu weiteren Biomarkern wie bspw. EndoPredict und Prosigna ableiten, zu denen keine geeigneten Daten vorliegen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xv
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellungen	4
2.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Project D23-01A)	4
2.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Project D23-01B)	4
3 Methoden.....	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.1.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Project D23-01A)	7
4.1.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Project D23-01B)	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	8
4.2.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Project D23-01A)	8
4.2.1.1 MammaPrint	8
4.2.1.2 Oncotype DX	9
4.2.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Project D23-01B)	10
4.2.2.1 MammaPrint	10
4.2.2.2 Oncotype DX	11
4.2.3 Studienspezifische Bestimmung des klinischen Rezidivrisikos (Projekte D23-01A und D23-01B).....	12
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	13
4.3.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Project D23-01A)	13
4.3.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Project D23-01B)	14

4.4	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	15
4.4.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)	15
4.4.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)	16
4.5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	17
4.5.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)	17
4.5.1.1	MammaPrint	18
4.5.1.1.1	Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der MINDACT-Studie	18
4.5.1.1.2	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	19
4.5.1.1.3	Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben	20
4.5.1.2	Oncotype DX	21
4.5.1.2.1	Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der RxPONDER-Studie	21
4.5.1.2.2	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	21
4.5.1.2.3	Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben	22
4.5.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)	24
4.5.2.1	MammaPrint	25
4.5.2.1.1	Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der MINDACT-Studie	25
4.5.2.1.2	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	25
4.5.2.1.3	Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben	25
4.5.2.2	Oncotype DX	26
4.5.2.2.1	Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der TAILORx-Studie	28
4.5.2.2.2	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben	28
4.5.2.2.3	Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben	29
4.5.2.2.4	Für die Nutzenbewertung D23-01B nicht verwertbare Ergebnisse	30
4.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	31
4.6.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)	32
4.6.1.1	MammaPrint	32
4.6.1.2	Oncotype DX	33
4.6.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)	35
4.6.2.1	MammaPrint	35
4.6.2.2	Oncotype DX	36

5	Einordnung des Arbeitsergebnisses	39
6	Fazit	47
	Details des Berichts	49
A1	Projektverlauf	49
A1.1	Zeitlicher Verlauf der Projekte	49
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	50
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	53
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	53
A2.1.1	Population.....	54
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	54
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	54
A2.1.4	Studientypen	55
A2.1.5	Studiendauer	55
A2.1.6	Publikationssprache.....	55
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	55
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	56
A2.2	Informationsbeschaffung	56
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	57
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	57
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	59
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	59
A2.3	Informationsbewertung und -synthese	60
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	60
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	60
A2.3.3	Metaanalysen	61
A2.3.4	Prüfung auf Nichtunterlegenheit	62
A2.3.5	Sensitivitätsanalysen	63
A2.3.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
A2.3.7	Aussagen zur Beleglage	64
A2.4	Ergänzende Darstellung von Prognosestudien für Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)	65
A2.4.1	Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien für die ergänzende Darstellung.....	65
A2.4.1.1	Population.....	66

A2.4.1.2	Biomarker.....	66
A2.4.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	66
A2.4.1.4	Studientypen.....	66
A2.4.1.5	Studiendauer.....	67
A2.4.1.6	Publikationssprache.....	67
A2.4.1.7	Studiengröße.....	67
A2.4.1.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	67
A2.4.1.9	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	67
A2.4.2	Informationsbeschaffung.....	68
A2.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	68
A2.4.4	Darstellung der Einzelstudien.....	69
A3	Details der Ergebnisse.....	70
A3.1	Informationsbeschaffung.....	70
A3.1.1	IQWiG-Berichte D14-01, D18-01 und D19-01.....	70
A3.1.2	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten.....	70
A3.1.3	Umfassende Informationsbeschaffung.....	70
A3.1.3.1	Primäre Informationsquellen.....	70
A3.1.3.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	70
A3.1.3.1.2	Studienregister.....	71
A3.1.3.1.3	Herstellieranfragen.....	72
A3.1.3.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	72
A3.1.3.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	72
A3.1.3.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	73
A3.1.3.2.3	Anhörung.....	73
A3.1.3.2.4	Autorenanfragen.....	73
A3.1.3.2.5	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	74
A3.1.4	Resultierender Studienpool.....	75
A3.1.4.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A).....	75
A3.1.4.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B).....	75
A3.1.5	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	76
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	77
A3.2.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A).....	77
A3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	77

A3.2.1.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	83
A3.2.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)	84
A3.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	84
A3.2.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	87
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	88
A3.3.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)	88
A3.3.1.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	88
A3.3.1.2	Endpunkt Gesamtüberleben	89
A3.3.1.3	Endpunkt krankheitsfreies Überleben	91
A3.3.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)	93
A3.3.2.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	93
A3.3.2.2	Endpunkt Gesamtüberleben	94
A3.3.2.3	Endpunkt krankheitsfreies Überleben	96
A3.3.2.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	98
A4	Kommentare.....	99
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	99
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	100
A4.2.1	Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)	100
A4.2.2	Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)	104
A4.3	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht 1.0	106
A4.3.1	Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.....	107
A4.3.2	Rolle der ovariellen Funktionssuppression	110
A4.3.3	Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie	110
A4.3.4	Endpunkte.....	111
A4.3.5	Nichtunterlegenheitsschwelle.....	112
A4.3.6	Unterschiede im Design der eingeschlossenen RCTs	113
A4.3.7	In Stellungnahmen aufgeführte Studien	115

A5	Literatur.....	124
A6	Ergebnisse aus Prognosestudien im Projekt D23-01A (ergänzende Darstellung)	135
A6.1	Informationsbeschaffung	135
A6.1.1	Umfassende Informationsbeschaffung	135
A6.1.1.1	Primäre Informationsquellen.....	135
A6.1.1.1.1	Bibliografische Datenbanken	135
A6.1.1.1.2	Studienregister	137
A6.1.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	137
A6.1.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	137
A6.1.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	137
A6.1.1.2.3	Anhörung.....	137
A6.2	Resultierender Studienpool.....	137
A6.3	Studien ohne berichtete Ergebnisse	137
A7	Studienlisten.....	138
A7.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	138
A7.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche.	138
A7.3	Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien.....	146
A8	Suchstrategien bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A) und keinem Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B).....	165
A8.1	Bibliografische Datenbanken.....	165
A8.2	Studienregister	170
A8.3	Suchstrategien bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A) für Prognosestudien	171

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	14
Tabelle 2: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	15
Tabelle 3: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Überblick über die Ergebnisse der ITT-Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte, getrennt nach Biomarker für alle Subgruppen.....	17
Tabelle 4: Definitionen der in MINDACT ausgewerteten Endpunkte	18
Tabelle 5: Definitionen der in RxPONDER ausgewerteten Endpunkte	21
Tabelle 6: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Überblick über die Ergebnisse der ITT-Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte getrennt nach Biomarker	24
Tabelle 7: Definitionen der in TAILORx ausgewerteten Endpunkte	27
Tabelle 8: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, MammaPrint	32
Tabelle 9: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, Oncotype DX.....	34
Tabelle 10: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, MammaPrint.....	35
Tabelle 11: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, Oncotype DX.....	36
Tabelle 12: RCT-Evidenz für die Anwendung des biomarkerbasierten Tests MammaPrint in der Studie MINDACT (hohes klinisches Risiko).....	43
Tabelle 13: RCT-Evidenz für die Anwendung des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX (RS 0–25).....	44
Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (RCTs)	56
Tabelle 15: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	65
Tabelle 16: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss im Projekt D23-01A (Prognosestudien).....	67
Tabelle 17: In den Berichten D14-01, D18-01 und D19-01 identifizierte relevante RCTs	70
Tabelle 18: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente.....	72
Tabelle 19: Übersicht über Autorenanfragen	74
Tabelle 20: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	74

Tabelle 21: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Studienpool der Nutzenbewertung	75
Tabelle 22: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Studienpool der Nutzenbewertung	76
Tabelle 23: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse	76
Tabelle 24: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs	77
Tabelle 25: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den RCTs	79
Tabelle 26: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien	80
Tabelle 27: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	83
Tabelle 28: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs	84
Tabelle 29: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den RCTs	85
Tabelle 30: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien	86
Tabelle 31: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	87
Tabelle 32: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	88
Tabelle 33: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben, MammaPrint, MINDACT	89
Tabelle 34: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben nach 5 Jahren, Oncotype DX, RxPONDER	90
Tabelle 35: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben, MammaPrint, MINDACT	91
Tabelle 36: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, Oncotype DX, RxPONDER	92
Tabelle 37: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	93
Tabelle 38: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben nach 8 Jahren, MammaPrint, MINDACT	94
Tabelle 39: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben, Oncotype DX, TAILORx	95

Tabelle 40: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 8 Jahren, MammaPrint, MINDACT	96
Tabelle 41: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Oncotype DX, TAILORx.....	97
Tabelle 42: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ergebnisse für Subgruppen – Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren, Oncotype DX, TAILORx.....	98
Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A)	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score gemäß Oncotype DX in der Studie RxPONDER bei prämenopausalen Patientinnen	37
Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score gemäß Oncotype DX in der Studie RxPONDER bei Patientinnen ≤ 50 Jahre.....	38
Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für RCTs (Projekte D23-01A und D23-01B).....	71
Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für Prognosestudien im Projekt D23-01A.....	136

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CET	Chemotherapy Followed by Endocrine Therapy (Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie)
C-high	High clinical Risk (hohes klinisches Rezidivrisiko)
C-low	Low clinical Risk (niedriges klinisches Rezidivrisiko)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
ECIBC	European Commission Initiative on Breast Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
ET	Endocrine Therapy Alone (alleinige endokrine Therapie)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-high	High genomic Risk (hohes genomisches Rezidivrisiko)
G-low	Low genomic Risk (niedriges genomisches Rezidivrisiko)
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2/neu; HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2 (Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2)
HIQA	Health Information and Quality Authority
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IDFS	Invasive Disease-Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

Abkürzung	Bedeutung
OFS	Ovarian Function Suppression (Suppression der Ovarialfunktion)
Oncotype DX	Oncotype DX Breast Recurrence Score
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PP	per Protokoll
PRO	Patient reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)
RO-Primäroperation	Resektion eines Tumors im Gesunden
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
RS	Recurrence Score
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	[Tumor / Node / Metastasis] Classification of Malignant Tumours (TNM-Klassifikation)
UE	unerwünschtes Ereignis
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 12.05.2023 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 mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten beauftragt (Projekt D23-01A). Der G-BA hat am 21.09.2023 das IQWiG mit einer zusätzlichen Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall beauftragt (Projekt D23-01B). Die Bearbeitung beider Aufträge wird gemäß der Auftragskonkretisierung vom IQWiG zeitlich synchronisiert und in einem gemeinsamen Berichtsplan, Vorbericht und Abschlussbericht vorgelegt. In bisherigen, thematisch verwandten Berichten wie dem Abschlussbericht D14-01 [1], dem Addendum D18-01 [2] und dem Rapid Report D19-01 [3] wurden Patientinnen mit positivem und / oder negativem Nodalstatus (Lymphknotenbefall und / oder kein Lymphknotenbefall) gleichermaßen untersucht. Die geplanten Nutzenbewertungen der Projekte D23-01A und D23-01B sehen jeweils die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zum Einsatz von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei den oben genannten Populationen von Brustkrebs-Patientinnen vor. Die detaillierte Projekthistorie zur Beauftragung dieser Projekte findet sich in Abschnitt A1.1.

Definition des Krankheitsbildes

Der Begriff Primärtumor beschreibt den ursprünglichen Ort des ersten Auftretens eines Tumors im Körper. Primärer Brustkrebs (Mammakarzinom, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD-10] [4] C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung. Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor. Das Wiederauftreten des Mammakarzinoms nach einem Zeitraum, in dem der Krebs nach einer vorangegangenen Behandlung nicht mehr festgestellt werden konnte, wird als Rezidiv bezeichnet. Ein lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv kann u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla auftreten. Darüber hinaus können Fernmetastasen auftreten, bei denen sich der Krebs vom Primärtumor auf entfernt liegende Lymphknoten oder in andere Organsysteme wie z. B. das Gehirn ausgebreitet hat [5].

Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Im Fokus des Projekts D23-01A stehen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-2 (HER2)/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ [5]) mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten. Bei diesem Projekt handelt es sich um die Bewertung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode in der vertragsärztlichen Versorgung (siehe Abschnitt A1.1).

Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Im Fokus des Projekts D23-01B stehen prämenopausale Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ [5]) ohne Lymphknotenbefall. Bei diesem Projekt handelt es sich um die Überprüfung einer zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren vertragsärztlichen Leistung (siehe Abschnitt A1.1).

Definition eines Biomarkers

Der Begriff „Biomarker“ setzt sich aus den Wörtern „biologisch“ und „Marker“ zusammen. Dabei bezieht sich der Begriff auf eine ausgedehnte Unterkategorie von medizinischen Zeichen. Gemeint sind damit Anzeichen des Gesundheitszustands z. B. einer Patientin. Diese Anzeichen können von außen betrachtet sowie genau und reproduzierbar gemessen werden. Medizinische Zeichen sind als Gegensatz zu medizinischen Symptomen zu sehen, da sich die Symptome eher auf z. B. von der Patientin subjektiv wahrgenommene Anzeichen von Krankheit oder Gesundheit beschränken [6].

Bei Biomarkern ist es nötig zwischen diagnostischen, Überwachungs-, pharmakodynamischen, responsiven, prognostischen oder prädiktiven Biomarkern zu unterscheiden. Ein diagnostischer Biomarker identifiziert oder attestiert dabei das Vorhandensein einer spezifischen Krankheit oder ermittelt beispielsweise eine Patientin mit einem Subtyp einer Krankheit. Es ist auch möglich, Biomarker seriell zu messen, um beispielsweise eine Krankheit oder einen medizinischen Zustand zu beurteilen. Solche Biomarker werden als Überwachungsbiomarker bezeichnet. Ein pharmakodynamischer oder responsiver Biomarker ist als eine Konzentrationsänderung als Reaktion auf einen Umweltfaktor oder ein Arzneimittel zu sehen. Ein prognostischer Biomarker wird verwendet, um z. B. die Wahrscheinlichkeit eines spezifischen Krankheitsverlaufs oder Krankheitsrückfalls zu ermitteln. Mittels eines prädiktiven Biomarkers kann eine Aussage zum Ansprechen auf eine bestimmte Behandlung getroffen werden [7]. Im Fall der 2 vorliegenden Fragestellungen geht es um den Nutzen von prädiktiven Biomarkern zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

Für die Patientinnen, die der vorliegende Bericht betrachtet, ist unklar, ob ihnen eine adjuvante systemische Chemotherapie, die nach den etablierten klinisch-pathologischen Kriterien angezeigt sein könnte, von Nutzen ist oder ob auf eine solche Chemotherapie auf Basis des biomarkerbasierten Testresultats verzichtet werden kann. Da ein großer Teil dieser Patientinnen von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben bzw. die, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht davon profitieren werden.

Weiterführende Informationen z. B. zu intrinsischen Mammakarzinom-Subtypen, zur Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung, zur Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom sowie zur Behandlung der Erkrankung nach einer Primäroperation sind im Abschlussbericht D14-01 [1] genauer beschrieben.

Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot

Als Ergänzung zur Einführung in das Erkrankungsbild stellt das IQWiG individuelle Erfahrungsberichte von Patientinnen und/oder Angehörigen zur Verfügung. Die anonymisierten Erfahrungsberichte können einen Zugang zum individuellen Erleben der Erkrankung und zum Umgang mit ihren Folgen schaffen. Damit können sie helfen, die Perspektiven von Betroffenen besser nachzuvollziehen. Die Erfahrungsberichte fassen Interviews zusammen und sind auf der IQWiG-Website www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht. Sie sind nicht repräsentativ und Aussagen in den Erfahrungsberichten stellen keine Empfehlungen des IQWiG dar. Näheres zur Methodik der Erfahrungsberichte findet sich in den Allgemeinen Methoden 7.0 [8]. Die Erfahrungsberichte sind hier zu finden:

- <https://www.gesundheitsinformation.de/EB-Brustkrebs>
- <https://www.gesundheitsinformation.de/EB-metastasierter-Brustkrebs>

2 Fragestellungen

2.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors-2 (HER2)/neu-negativem Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten.

2.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen oder einer 2. biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall.

3 Methoden

Die Zielpopulationen der Nutzenbewertungen bildeten Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom. Im Projekt D23-01A umfasste dies Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und im Projekt D23-01B prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Die Prüfinderventionen bildeten in beiden Projekten biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Als Vergleichsinterventionen galten in beiden Projekten biomarkerunabhängige oder andere biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien. Es bestand keine Einschränkung auf bestimmte biomarkerbasierte Tests.

Für die Untersuchungen wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität und Morbidität
 - Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben
 - rezidivfreies Überleben (nur bei Prognosestudien im Projekt D23-01A)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse [UEs])

In die Nutzenbewertungen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 1 Jahr eingeschlossen. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurde eine Nachbeobachtungsdauer von idealerweise 10 Jahren festgelegt, wobei auch Zwischenauswertungen von mindestens 5 Jahren zur Abschätzung der Ergebnisse dargestellt wurden. Im Projekt D23-01A wurden zur Information des G-BA Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien) ergänzend dargestellt. Für Prognosestudien lag die Mindestdauer der Nachbeobachtung bei 5 Jahren.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die letzte Suche fand am 27.04.2023 statt.

Da der Abschlussbericht D14-01 [1] und der Rapid Report D19-01 [3] systematische Übersichten zu den in beiden Projekten untersuchten Fragestellungen darstellen, wurden die früheren Informationsbeschaffungen dieser systematischen Übersichten als Grundlagen verwendet.

Es erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die vorangegangenen Berichte D14-01 und D19-01 abgedeckt wurde.

Die 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, Herstelleranfragen, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus dem Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte für beide Projekte jeweils von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial wurde jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Bei Prognosestudien im Projekt D23-01A wurde die qualitative Ergebnissicherheit ausschließlich anhand des Anteils der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen beurteilt. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Projekt und Biomarkern geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Die Fragestellungen werden vorrangig über die Formulierung einer Nichtunterlegenheitsfrage in Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben bearbeitet. Analog zu dem Addendum D18-01 werden auch in den vorliegenden Nutzenbewertungen 3 Prozentpunkte als obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Risikodifferenz (zwischen chemoendokrin und endokrin behandelten Patientinnen) beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren festgelegt. Unter Annahme eines linearen Anstiegs des Risikos über 10 Jahre wird bei einer kürzeren Nachbeobachtungsdauer eine angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle verwendet.

Eine Aussage zur Beleglage des Nutzens oder Schadens wurde für jeden Biomarker in beiden Projekten D23-01A und D23-01B basierend auf den Endpunkten krankheitsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben getroffen. Sie erfolgte in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen vor“ getroffen.

4 Ergebnisse

Bei den Projekten D23-01A und D23-01B handelt es sich auftragsgemäß um separate Nutzenbewertungen. Es gibt eine Überschneidung im Studienpool der Projekte, die Ergebnisse werden jedoch getrennt nach den Fragestellungen der Projekte dargestellt. Die Ergebnisse der Prognosestudien für das Projekt D23-01A sind in Kapitel A6 dargestellt.

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Projekte D23-01A und D23-01B erfolgen als Update zu den vorangegangenen Berichten, dem Abschlussbericht D14-01 [1], dem Addendum D18-01 [2] und dem Rapid Report D19-01 [3]. Daher wird der Studienpool aus diesen vorherigen Projekten um die neu identifizierten Dokumente bzw. Studien aus den aktuellen Recherchen zu den Projekten D23-01A und D23-01B ergänzt.

4.1.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Die Informationsbeschaffung ergab 2 für die Fragestellung im Projekt D23-01A relevante RCTs mit verwertbaren Daten (MINDACT, RxPONDER), die in die Nutzenbewertung eingingen. RxPONDER wurde zusätzlich als laufende Studie klassifiziert mit einem geplanten Studienende ca. im Jahr 2032 gemäß Studienregistereintrag. In den Berichten D14-01 und / oder D19-01 waren 2 laufende Studien (ICORG12-01 SWOG S1007, OPTIMA) und 1 abgebrochene Studie (OPTIGEN) identifiziert worden, zu denen auch weiterhin keine Ergebnisse berichtet werden (Tabelle 23). In dem Projekt D23-01A wurden keine weiteren geplanten und keine weiteren laufenden Studien identifiziert. Des Weiteren wurden auch keine zusätzlichen Studien mit unklarem Status, keine abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse und keine weiteren abgebrochenen Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 20.06.2024 statt.

4.1.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Die Informationsbeschaffung ergab 2 für die Fragestellung im Projekt D23-01B relevante RCTs mit verwertbaren Daten (MINDACT, TAILORx), die in die Nutzenbewertung eingingen. TAILORx wurde zusätzlich als laufende Studie klassifiziert mit einem geplanten Studienende ca. im Jahr 2030 gemäß Studienregistereintrag. In den Berichten D14-01 und / oder D19-01 war 1 laufende Studie (OPTIMA) und 1 abgebrochene Studie (OPTIGEN) identifiziert worden, zu denen auch weiterhin keine Ergebnisse berichtet werden (Tabelle 23). In dem Projekt D23-01B wurden keine weiteren geplanten und keine weiteren laufenden Studien identifiziert. Des Weiteren wurden auch keine zusätzlichen Studien mit unklarem Status, keine abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse und keine weiteren abgebrochenen Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 20.06.2024 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Im Projekt D23-01A wurden 2 Studien mit verwertbaren Daten eingeschlossen. Die Studie MINDACT untersucht einen biomarkerbasierten Test mit 70 Genen (MammaPrint). Die Studie RxPONDER analysiert einen biomarkerbasierten Test mit 21 Genen (Oncotype DX Breast Recurrence Score, im Folgenden kurz als Oncotype DX bezeichnet).

Im Projekt D23-01B wurden ebenfalls 2 Studien mit verwertbaren Daten eingeschlossen, dabei handelt es sich um MINDACT und TAILORx. TAILORx untersucht ebenfalls den Oncotype DX.

Im Folgenden werden die wesentlichen Merkmale der eingeschlossenen Studien für jedes Projekt aufgeteilt nach dem eingesetzten biomarkerbasierten Test beschrieben.

4.2.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

4.2.1.1 MammaPrint

Die Charakteristika der Studie **MINDACT** [9] wurden bereits detailliert im Abschlussbericht D14-01 beschrieben und werden an dieser Stelle um weitere Informationen ergänzt.

Die Studie MINDACT ist eine RCT im Strategiedesign, in der der Biomarker MammaPrint untersucht wurde. In dieser prospektiven multizentrischen Studie wurden 6693 Patientinnen, die überwiegend in einem Alter von über 50 Jahren waren, aus 9 europäischen Ländern eingeschlossen. Alle Patientinnen hatten zu Studienbeginn einen histologisch bestätigten primären und invasiven Brustkrebs (operabel). Ursprünglich wurden ab dem Jahr 2007 nur Patientinnen mit nodalnegativem Mammakarzinom eingeschlossen. Im August 2009 wurde das Protokoll aktualisiert. Bis zum Ende der Rekrutierung im Jahr 2011 wurden dann auch zusätzlich Patientinnen mit bis zu 3 positiven Axillarknoten eingeschlossen. Ein annähernder Menopausenstatus wurde durch eine Altersgrenze von 50 Jahren definiert (≤ 50 Jahre versus > 50 Jahre).

Die Studie hat 6 Studienarme. Patientinnen mit den diskordanten Risikoeinschätzungen hohes klinisches und niedriges genomisches Risiko (High clinical Risk [C-high]/Low genomic Risk [G-low], $n = 1497$) oder niedriges klinisches und hohes genomisches Risiko (Low clinical Risk [C-low]/High genomic Risk [G-high], $n = 690$) wurden randomisiert einer Behandlung mit einer chemoendokrinen Therapie oder einer endokrinen Therapie zugeteilt. Patientinnen mit übereinstimmender Einschätzung aus klinischem und genomischem Risiko erhielten entweder eine endokrine Therapie (konkordant niedriges Risiko, C-low/G-low, $n = 2634$) oder eine chemoendokrine Therapie (konkordant hohes Risiko, C-high/G-high, $n = 1873$). Eine detailliertere Beschreibung der studienspezifischen Bestimmung des klinischen Rezidivrisikos findet sich in Abschnitt 4.2.3.

Patientinnen, denen eine adjuvante Chemotherapie zugeteilt wurde, konnten entweder auf ein Anthrazyklin-haltiges Regime oder ein Docetaxel-plus-Capecitabin-Regime randomisiert werden. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs konnten entweder auf ein Tamoxifen-Letrozol-Regime oder ein reines Letrozol-Regime randomisiert werden. Bei jüngeren Patientinnen (im Alter von ≤ 50 Jahren) bestand die adjuvante endokrine Therapie hauptsächlich aus Tamoxifen. Gemäß dem Studienprotokoll von MINDACT sollten alle Patientinnen ≤ 50 Jahren eine Suppression der Ovarialfunktion (Ovarian Function Suppression [OFS]) bekommen. OFS konnte durch eine Operation (Ovarektomie), ovariäre Radiotherapie oder die Gabe eines Analogons des luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons (LHRH) induziert werden. Auch wenn bei Patientinnen ≤ 50 Jahren die temporäre oder endgültige OFS obligatorisch war, wurde ein LHRH-Analogon zur Induktion einer OFS nur bei 95 von 446 Patientinnen (21,3 %) verabreicht: 36 von 222 (16,2 %) in der Gruppe ohne Chemotherapie und 59 von 224 (26,3 %) in der Chemotherapiegruppe. Es sind jedoch keine Angaben zu Ovarektomie oder ovarialer Radiotherapie berichtet, dadurch ist der Anteil aller Patientinnen mit einer induzierten OFS unbekannt.

Das Ziel dieser internationalen RCT war es, den klinischen Nutzen einer Ergänzung der klinisch-pathologischen Standardkriterien durch MammaPrint bei der Auswahl von Patientinnen für eine adjuvante Chemotherapie zu untersuchen. Erhoben wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben (einschließlich Duktales Carcinoma in situ [DCIS]) und 2 Endpunkte zum fernrezidivfreien Überleben.

4.2.1.2 Oncotype DX

Die Studie **RxPONDER** [10] ist eine RCT im Anreicherungsdesign, in der der Biomarker Oncotype DX untersucht wird. In dieser international durchgeführten, prospektiven Studie wurden 5083 überwiegend postmenopausale Patientinnen eingeschlossen. Alle Patientinnen hatten ein Hormonrezeptor-positives, HER2-negatives Mammakarzinom ohne Fernmetastasen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten. Die Prämenopause war definiert als weniger als 6 Monate seit der letzten Menstruation, und die Postmenopause als vorherige bilaterale Ovarektomie oder mehr als 12 Monate seit der letzten Menstruation und keine vorherige Hysterektomie. Wenn diese Definitionen nicht zutrafen, wurden die Patientinnen als prämenopausal eingestuft, wenn sie 50 Jahre alt oder jünger waren (≤ 50 Jahre), und als postmenopausal, wenn sie älter als 50 Jahre waren (> 50 Jahre).

Anhand einer Tumorprobe des invasiven Primärtumors wurde der Recurrence Score (RS) gemäß Oncotype DX bestimmt (Spanne: 0 bis 100). Patientinnen mit einem $RS > 25$ wurden in RxPONDER ausgeschlossen und es wurde empfohlen, diese Patientinnen mit einer adjuvanten chemoendokrinen Therapie zu behandeln. Patientinnen mit einem RS von 0 bis 25 wurden auf eine endokrine Therapie oder auf eine chemoendokrine Therapie randomisiert. Es wurde nach den folgenden Faktoren stratifiziert: RS (0 bis 13 oder 14 bis 25), Menopausenstatus

(prämenopausal oder postmenopausal) und Art der axillären Operation (Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder axilläre Lymphknotenentfernung).

In der chemoendokrinen Gruppe war das bevorzugte Regime für prämenopausale Patientinnen ein Anthrazyklin und ein Taxan (54 %) und für postmenopausale Patientinnen ein Taxan plus Cyclophosphamid (57 %). Innerhalb von 12 Monaten nach der Randomisierung wurde bei 12,7 % der prämenopausalen Patientinnen (6,3 % in der chemoendokrinen Gruppe und 19,0 % in der endokrinen Gruppe) eine OFS induziert. In der endokrinen Gruppe wurde bei 36,6 % von den 101 Patientinnen, die ≤ 40 Jahre alt waren, eine OFS induziert. Auf welche Weise dies erfolgen konnte, wird nicht spezifiziert.

Das primäre Ziel der Studie war es, den Effekt der Chemotherapie auf das krankheitsfreie Überleben zu beurteilen. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob der relative Nutzen einer Chemotherapie mit einem höheren RS zunimmt (für Patientinnen mit einem RS bis 25). Es wurde überprüft, ob der Unterschied im krankheitsfreien Überleben von Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt wurden im Vergleich zu Patientinnen ohne Chemotherapie, direkt vom Ausmaß des kontinuierlichen RS abhängt.

RxPONDER wurde im Rapid Report D19-01 als laufende RCT identifiziert mit einer geplanten Nachbeobachtungsdauer von 15 Jahren nach Randomisierung. Zum Zeitpunkt der Berichterstellung im Projekt D23-01A lagen die 5-Jahres-Zwischenergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, invasives krankheitsfreies Überleben und fernrezidivfreies Überleben vor.

4.2.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

4.2.2.1 MammaPrint

Die Charakteristika der Studie **MINDACT** [9] werden detailliert im Abschnitt 4.2.1.1 beschrieben. Die Untersuchung der C-high/G-low-Population aus MINDACT bearbeitet die Frage, ob diese Patientinnen durch den Einsatz des Biomarkers MammaPrint trotz ihres hohen klinischen Risikos auf eine Chemotherapie verzichten können. Diese Anwendung des Biomarkers steht im Fokus der nachfolgenden Darstellung, weil diese Anwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung als das hauptsächliche Ziel der Anwendung der Brustkrebs-Biomarker betrachtet wird.

Die Untersuchung der C-low/G-high-Population aus MINDACT bearbeitet die Frage, ob diese Patientinnen durch den Einsatz des Biomarkers MammaPrint entgegen der Einschätzung des klinischen Risikos als niedrig mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten. Diese Anwendung des Biomarkers steht wie oben begründet nicht im Fokus der nachfolgenden Darstellung. Die Ergebnisse zeigen keine Überlegenheit der Chemotherapie bei dieser

Population, sind im Abschnitt A3.3.2 dargestellt und werden nachfolgend nicht weiter betrachtet.

4.2.2.2 Oncotype DX

Die Charakteristika der Studie **TAILORx** [11] wurden bereits detailliert im Addendum D18-01 beschrieben und werden an dieser Stelle um weitere Informationen ergänzt.

Die Studie TAILORx ist eine RCT im Anreicherungsdesign, in der der Biomarker Oncotype DX untersucht wird. In der international durchgeführten, prospektiven Studie wurden 10 273 überwiegend postmenopausale Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall abhängig von ihrem genomischen Rezidivrisiko in einen von 4 Studienarmen eingeschlossen. 1629 Patientinnen mit einem niedrigen RS von 0 bis 10 wurde eine endokrine Therapie zugeteilt. 1737 Patientinnen mit einem hohen RS von ≥ 26 wurde eine chemoendokrine Therapie zugeteilt. Randomisiert wurden 6907 Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25, wobei diese entweder eine endokrine Therapie oder eine chemoendokrine Therapie erhielten. Gemäß dem Studienprotokoll [12] konnten die Patientinnen eine von 9 Chemotherapieregimen mit einer Dauer von 8 bis 24 Wochen erhalten. Die häufigsten Chemotherapieregime waren Docetaxel-Cyclophosphamid (56 %) und Anthrazyklin-haltige Regime (36 %). Die endokrinen Therapieregime bei postmenopausalen Patientinnen umfassten am häufigsten einen Aromatasehemmer (91 %). Bei prämenopausalen Patientinnen umfassten die endokrinen Therapieregime am häufigsten entweder Tamoxifen allein oder Tamoxifen gefolgt von einem Aromatasehemmer (78 %). OFS wurde bei 13 % der prämenopausalen Patientinnen induziert. OFS konnte durch eine Operation, Bestrahlung oder die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga induziert werden.

Postmenopausale Patientinnen wurden nach den folgenden Kriterien definiert:

- Patientinnen im Alter von 60 Jahren oder älter
- Patientinnen im Alter von 45 bis 59 Jahren mit spontanem Ausbleiben der Menstruation seit mindestens 12 Monaten vor der Registrierung
- Patientinnen im Alter von 45 bis 59 Jahren mit Ausbleiben der Menstruation seit weniger als 12 Monaten vor der Registrierung UND einem Wert des Follikelstimulierenden Hormons (FSH-Wert) im postmenopausalen Bereich (oder $> 34,4$ IU/l, wenn kein institutionell festgelegter Bereich verfügbar ist)
- Patientinnen im Alter von 45 bis 59 Jahren mit Hormonersatztherapie, die zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms die Hormonersatztherapie abgesetzt haben und einen FSH-Wert im postmenopausalen Bereich gemäß der institutionellen Standards

bzw. Laborstandards aufweisen (oder 34,4 IU/l, wenn kein institutionell festgelegter Bereich verfügbar ist)

- Patientinnen mit vorheriger bilateraler Ovariectomie
- Patientinnen, die jünger als 60 Jahre sind, die eine vorherige Hysterektomie (ohne bilaterale Ovariectomie) hatten UND einen FSH-Wert im postmenopausalen Bereich haben (oder > 34,4 IU/l, wenn kein institutionell festgelegter Bereich verfügbar ist)

Als prämenopausale oder perimenopausale Patientinnen wurden alle Patientinnen definiert, die nicht die genannten Kriterien für postmenopausale Patientinnen erfüllen.

Ziel der Studie TAILORx ist es zu zeigen, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen ist (Nichtunterlegenheitsfragestellung). Damit soll die Frage beantwortet werden, ob diese Patientinnen auf eine Chemotherapie verzichten können. Gemäß dem Studienprotokoll ist ein weiteres Ziel dieser Studie, die prognostische und prädiktive Aussagekraft des klinischen Risikos, gemessen mittels Adjuvant!, mit dem RS zu vergleichen und festzustellen, ob die klassischen pathologischen Informationen, die in Adjuvant! enthalten sind, den RS wesentlich ergänzen. Dies ist durch einen Vergleich der durch Adjuvant! anhand von Informationen wie Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus und histologischem Grad prognostizierten Ergebnisse mit denen von Oncotype DX geplant.

Es werden Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, invasives krankheitsfreies Überleben, fernrezidivfreies Überleben, rezidivfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Funktion, Fatigue und Endokrine Symptome berichtet. Die Nachbeobachtungsdauer beträgt 12 Jahre (im Median 11,0 Jahre) für die randomisierte Population mit einem RS von 11 bis 25.

4.2.3 Studienspezifische Bestimmung des klinischen Rezidivrisikos (Projekte D23-01A und D23-01B)

Studie MINDACT

Das klinische Risiko wurde in MINDACT mittels einer abgewandelten Form von Adjuvant! Online (Version 8.0) bestimmt. Dabei wurden Informationen zum Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Status, Tumorgrad und zur -größe sowie zur Zahl der befallenen Lymphknoten einbezogen. Abhängig vom Nodalstatus wird ein niedriges klinisches Risiko in MINDACT wie folgt definiert (ergänzt um die Klassifizierung G1 bis G3 bzw. T1 und T2 aus [13]):

- Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten:
 - geringes histologisches Grading (G1) und Tumorgröße bis zu 2 cm (T1)
- Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:

- geringes histologisches Grading (G1) und Tumorgröße bis zu 3 cm (T2)
- mittleres histologisches Grading (G2) und Tumorgröße bis zu 2 cm (T1) oder
- hohes histologisches Grading (G3) und Tumorgröße bis zu 1 cm (T1)

Alle anderen Fälle als die beschriebenen gelten als hohes klinisches Risiko [9].

Studie RxPONDER

Das klinische Risiko wurde in RxPONDER unter Verwendung einer modifizierten Version von Adjuvant! Online bestimmt. Ein niedriges klinisches Risiko wurde als Tumorgröße < 2 cm UND histologisches Grading G1 definiert. Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko [10].

Studie TAILORx

Das klinische Risiko wurde in TAILORx gemäß dem Algorithmus von Adjuvant! (Version 8.0) bestimmt. Ein niedriges klinisches Risiko wurde analog zu MINDACT wie folgt definiert (ergänzt um die Klassifizierung G1 bis G3 bzw. T1 und T2 aus [13]): geringes histologisches Grading (G1) und Tumorgröße bis zu 3 cm (T2), mittleres histologisches Grading (G2) und Tumorgröße bis zu 2 cm (T1) oder hohes histologisches Grading (G3) und Tumorgröße bis zu 1 cm (T1). Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko [14].

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

4.3.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Aus 2 Studien (MINDACT, RxPONDER) wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 2 Studien wurden verwertbare Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben berichtet. In 1 Studie wurden Daten zu den Endpunkten unerwünschtes Ereignis (UE) und schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) berichtet, diese waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. In 1 Studie wurden zu den Endpunkten Angst, allgemeiner Gesundheitszustand sowie Fatigue und kognitive Probleme keine Daten berichtet, obwohl die Erhebung in der Studienmethodik festgelegt war [15]. Da zu diesen 3 Endpunkten ohnehin keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen, wurde auf deren inhaltliche Bewertung und Zuordnung zu einer Endpunktkategorie verzichtet.

In den Studien MINDACT und RxPONDER wurden weitere Teilendpunkte wie z. B. (fern-)rezidivfreies Überleben berichtet, die teilweise in dem kombinierten Endpunkt krankheitsfreies Überleben enthalten sind. Solche Teilendpunkte werden nicht zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben in

der Nutzenbewertung zum Projekt D23-01A dargestellt. Die Definitionen der patientenrelevanten Endpunkte sind im Abschnitt 4.5 dargestellt.

Tabelle 1: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte				
	Mortalität und Morbidität		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamt- überleben	Krankheitsfreies Überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	UE	SUE
MINDACT	●	●	–	– ^a	– ^a
RxPONDER	●	●	–	○ ^b	○ ^b

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 a. Nach Auskunft des Herstellers wurden keine UEs und SUEs erhoben.
 b. UEs und SUEs wurden als behandlungsbedingte (S)UEs („treatment-related“) berichtet und nicht als bei der Behandlung auftretende (S)UEs („treatment-emergent“).
 LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.3.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Aus 2 Studien (MINDACT, TAILORx) wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In 2 Studien wurden verwertbare Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben berichtet. In 1 Studie wurden Daten zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Funktion, Fatigue und endokrine Symptome berichtet, diese waren jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar (siehe Abschnitt 4.5.2.2.4). Da in der Auswertung zu den Endpunkten kognitive Funktion, Fatigue und endokrine Symptome weniger als 70 % der Patientinnen berücksichtigt wurden und somit ohnehin keine verwertbaren Ergebnisse vorlagen, wurde auf deren inhaltliche Bewertung und Zuordnung zu einer Endpunktkategorie verzichtet. Zu den Endpunkten UE und SUE wurden in keiner Studie Daten berichtet.

In den Studien MINDACT und TAILORx wurden weitere Teilendpunkte wie z. B. (fern-)rezidivfreies Überleben berichtet, die teilweise in dem kombinierten Endpunkt krankheitsfreies Überleben enthalten sind. Solche Teilendpunkte werden nicht zusätzlich zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben in der Nutzenbewertung zum Projekt D23-01B dargestellt. Die Definitionen der patientenrelevanten Endpunkte sind im Abschnitt 4.5 dargestellt.

Tabelle 2: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte				
	Mortalität und Morbidität		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamt- überleben	Krankheitsfreies Überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	UE	SUE
MINDACT	●	●	–	– ^a	– ^a
TAILORx	●	●	o ^b	–	– ^c

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 o: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
 a. Nach Auskunft des Herstellers wurden keine UEs und SUEs erhoben.
 b. keine Analysen nach Menopausenstatus
 c. SUEs wurden in der Studie zwar erhoben, aber nur beschränkt auf bisher unbekannte Ereignisse im Rahmen der Meldepflicht an die zuständigen Behörden. Eine systematische Erhebung dieser Endpunkte erfolgte nicht.
 LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.4.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

In der Studie MINDACT liegt für die Population mit der diskordanten Risikoklassifikation C-high/G-low endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen führt zu einer potenziellen Verzerrung. Von 1497 nodalnegativen und nodalpositiven (1 bis ≥ 4 befallene Lymphknoten) C-high/G-low-Patientinnen wurde 749 eine chemoendokrine Therapie zugeteilt, von denen 128 keine Chemotherapie erhielten (17,1 %). 748 Patientinnen wurde eine endokrine Therapie zugeteilt, von denen 85 eine Chemotherapie erhielten (11,4 %) [9]. Es lagen zwar keine entsprechend differenzierten Ergebnisse für die in dieser Bewertung relevanten Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der hohe Anteil an Protokollverletzerinnen auch in dieser Teilpopulation vorhanden ist. Die Richtung der Verzerrung in MINDACT wird in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in der C-high/G-low-Population dahin gehend eingeschätzt, dass in einer Intention-to-treat(ITT)-Analyse das Ziel der Studie begünstigt wird, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen.

In der C-low/G-high-Population der Studie MINDACT liegt nur bei 2,5 % der Patientinnen ein Befall von 1 bis 3 Lymphknoten vor (n = 15) [16], somit ist diese Population für das Projekt D23-01A nicht verwertbar.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie RxPONDER wird im vorliegenden Bericht endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen führt zu einer potenziellen Verzerrung. Von 2487 Patientinnen, denen eine chemoendokrine Therapie zugeteilt wurde, lehnten 402 (16,2 %) diese Behandlung ab. Von 2497 Patientinnen, denen eine endokrine Therapie zugeteilt wurde, lehnten 144 (5,8 %) diese Behandlung ab [10]. Die Richtung der Verzerrung in RxPONDER wird in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population dahin gehend eingeschätzt, dass in einer ITT-Auswertung das Ziel der Studie begünstigt wird, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben wurde entsprechend für RxPONDER als hoch bewertet.

4.4.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

In der Studie MINDACT liegt für die Population mit der diskordanten Risikoklassifikation C-high/G-low auf Studienebene und damit auch für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es lagen zwar keine entsprechend differenzierten Ergebnisse für die in dieser Bewertung relevanten prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vor. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich diese Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial aus dem Abschlussbericht D14-01 auf die relevante Teilpopulation übertragen lassen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie TAILORx wurde im Addendum D18-01 endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Maßgeblich für das hohe Verzerrungspotenzial ist der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen infolge fehlender Adhärenz zur zugeteilten Behandlung: Während von den 3399 der endokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 185 (5,4 %) eine Chemotherapie erhielten, verzichteten von den 3312 der chemoendokrinen Therapie zugeteilten Patientinnen 608 (18,4 %) auf die Chemotherapie. Die Richtung der Verzerrung in TAILORx wird in Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung in dieser Population dahin gehend eingeschätzt, dass in einer ITT-Auswertung das Ziel der Studie begünstigt wird, eine Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie zu zeigen. Es lagen zwar keine entsprechend differenzierten Ergebnisse für die in dieser Bewertung relevanten prämenopausalen Patientinnen ohne Lymphknotenbefall vor. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass sich diese Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial aus dem Addendum D18-01 auf die relevante Teilpopulation übertragen lassen.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Die Hauptergebnisse des Projektes D23-01A zu den Biomarkern MammaPrint und Oncotype DX sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst und werden in den nächsten Abschnitten detailliert beschrieben.

Tabelle 3: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Überblick über die Ergebnisse der ITT-Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte, getrennt nach Biomarker für alle Subgruppen

Patientenrelevanter Endpunkt Population/ Subgruppe	Biomarker (Population) chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	Zeitpunkt	
	MammaPrint (C-high/G-low)	Oncotype DX (RS 0–25)
Gesamtüberleben		
Gesamtpopulation	8 Jahre ^a : HR: 1,05; 95 %-KI: [0,56; 1,99]; p = 0,864 ^b	5 Jahre: OR: 0,92; 95 %-KI: [0,74; 1,15]; p = 0,531 ^c
Krankheitsfreies Überleben		
Gesamtpopulation	8 Jahre ^a : HR: 1,06; 95 %-KI: [0,73; 1,53]; p = 0,784 ^b RD: 2,50; 95 %-KI: [-3,49; 8,49]	5 Jahre: – –
prämenopausal	n. b.	Interaktion ^d : p = 0,008 HR: 1,67; 95 %-KI: [1,20; 2,33]; p = 0,002 ^b RD: 4,93; 95 %-KI: [1,92; 7,94]
postmenopausal	n. b.	HR: 0,98; 95 %-KI: [0,79; 1,22]; p = 0,89 ^b RD: -0,6; 95 %-KI: [k. A.]
≤ 50 Jahre	Interaktion ^e : p = 0,578 –	Interaktion ^e : p = 0,006 HR: 1,79; 95 %-KI: [1,23; 2,56]; p = 0,002 ^b RD: 5,84; 95 %-KI: [2,54; 9,14]
> 50 Jahre	–	HR: 0,98; 95 %-KI: [0,79; 1,22]; p = 0,876 ^b RD: -0,56; 95 %-KI: [-2,56; 1,43]
–: Daten werden nicht für die Bewertung herangezogen.		
a. Zur Auswahl des Zeitpunktes siehe Abschnitt 4.5.1.1.1. Zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre ergeben sich keine relevanten Abweichungen zu den Ergebnissen nach 8 Jahren.		
b. Log-rank-Test		
c. unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [17])		
d. bezüglich des Effektmodifikators Menopausenstatus		
e. bezüglich des Effektmodifikators Alter		
C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RS: Recurrence Score; vs.: versus		

4.5.1.1 MammaPrint

Im Abschlussbericht D14-01 wurden bereits die Definitionen der in der Studie MINDACT ausgewerteten Endpunkte basierend auf der Publikation Cardoso 2016 [9] dargestellt. In der nachfolgenden Tabelle 4 wird die Darstellung auf die im Berichtsplan (Abschnitt A2.1.3) festgelegten patientenrelevanten Endpunkte beschränkt:

Tabelle 4: Definitionen der in MINDACT ausgewerteten Endpunkte

Endpunkte	Definition des Endpunkts
Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
krankheitsfreies Überleben (DFS-DCIS) ^a	Zeit bis zum ersten Fortschreiten der Erkrankung (lokoregionale Rezidive und Fernrezidive, ipsilateraler oder kontralateraler invasiver Brustkrebs oder duktales Carcinoma in situ und zweites invasives Primärkarzinom [nicht bezogen auf die Brust] oder Tod aus beliebiger Ursache [inklusive brustkrebsbedingten Tod und Tod durch unbekannte oder andere Ursachen])
a. Mammografien erfolgten jährlich, weitere bildgebende Verfahren wurden nur eingesetzt, sofern dies klinisch indiziert war. Die körperlichen Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 2 Jahre alle 3 Monate durchgeführt, hiernach jährlich somit in größeren Intervallen als in den üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms angegeben [13]. Dies führt möglicherweise eher zu einer verspäteten Diagnose eines Rezidivs und stellt daher die Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht infrage. DCIS: Duktales Carcinoma in situ; DFS: krankheitsfreies Überleben	

Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse von MINDACT aus Cardoso 2016 zum Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben von Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten wurden im Abschlussbericht D14-01 ergänzend dargestellt mit dem Fazit, dass diese nicht auf einen Nutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung mithilfe des MammaPrint-Tests hindeuteten.

Im Rapid Report D19-01 lagen für MINDACT weiterhin ausschließlich die 5-Jahres-Daten aus Cardoso 2016 vor; Auswertungen mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer wurden im Rapid Report D19-01 nicht identifiziert.

4.5.1.1.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der MINDACT-Studie

Mittlerweile wurden Ergebnisse der Studie MINDACT für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nach 8 Jahren publiziert [16]. Die Nachbeobachtungsdauer beträgt im Median 8,7 Jahre und entspricht somit nahezu dem Einschlusskriterium einer Nachbeobachtungsdauer von 10 Jahren. Im Nachgang zur wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht wurden von Agendia NV, dem Hersteller von MammaPrint, u. a. 10-Jahres-Daten aus MINDACT übermittelt. Es wurden keine Hazard Ratios zur Verfügung gestellt. Vor allem bei der Betrachtung des Endpunkts Gesamtüberleben sind die Angaben zu Hazard Ratios für die Nutzenbewertung sehr relevant. Diese 10-Jahres-Daten beruhen darüber hinaus auf

wenigen Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt unter Risiko stehen (Tabelle 33 und Tabelle 35), wodurch präzise Schätzungen erschwert sind. Vor diesem Hintergrund werden primär die 8-Jahres-Daten, die ausreichend nah an den angestrebten 10 Jahren Nachbeobachtung erhoben wurden, für die aktuelle Nutzenbewertung des biomarkerbasierten Tests MammaPrint zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Projekt D23-01A herangezogen. Die 10-Jahres-Daten werden auf relevante Abweichungen von den Ergebnissen nach 8 Jahren geprüft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird folgende Fragestellung in der MINDACT-Studie unter Verwendung der C-high/G-low-Population betrachtet: Ergibt sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie (abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung)? Diese Fragestellung stellt eine Nichtunterlegenheitsfragestellung dar. Für die Nachbeobachtungsdauer von 8 Jahren beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung bei MINDACT eine angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten. Daneben wird für die 10-Jahres-Daten die relevante Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 Prozentpunkten angelegt.

Ergebnisse zu prämenopausalen oder postmenopausalen Patientinnen oder zu Patientinnen in der Perimenopause liegen nicht vor. Es liegen jedoch Ergebnisse zu Patientinnen in einem Alter von ≤ 50 Jahren bzw. > 50 Jahren vor.

4.5.1.1.2 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen für den Biomarker MammaPrint Daten zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten aus 1 Studie (MINDACT) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 8 Jahren und nach 10 Jahren vor.

In der Population der Patientinnen mit einem hohen klinischen Risiko und einem niedrigen genomischen Risiko (C-high/G-low) zeigt sich nach 8 Jahren in den Kaplan-Meier-Schätzungen in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 95,5 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [92,4; 97,4]) und in der endokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 94,9 % (95 %-KI: [91,7; 96,9]). Es zeigt sich im Hazard Ratio (HR) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (HR: 1,05; 95 %-KI: [0,56; 1,99]; $p = 0,864$) (Tabelle 33).

Zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre ergeben sich keine relevanten Abweichungen bezüglich des Log-rank-Tests zu den Ergebnissen nach 8 Jahren. Ergebnisse zum HR zu 10 Jahren liegen nicht vor.

Der Interaktionstest zwischen den Patientinnen ≤ 50 Jahre und > 50 Jahre für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 8 Jahren ist nicht statistisch signifikant, deswegen wird auf eine Interpretation der Subgruppenergebnisse (eingeteilt nach dem Alter) verzichtet. Diese Ergebnisse werden nur ergänzend – konsistent zum Vorgehen im Projekt D23-01B – dargestellt (Tabelle 33). Für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 10 Jahren liegen nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation vor.

4.5.1.1.3 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben liegen für den Biomarker MammaPrint Daten zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten aus 1 Studie (MINDACT) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 8 Jahren und nach 10 Jahren vor.

In der C-high/G-low-Population zeigt sich nach 8 Jahren im HR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (HR: 1,06; 95 %-KI: [0,73; 1,53]; $p = 0,784$). In den Kaplan-Meier-Schätzungen zeigt sich in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 85,3 % (95 %-KI: [80,6; 88,9]) und in der endokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 82,8 % (95 %-KI: [78,0; 86,6]). Die Risikodifferenz ergibt 2,50 Prozentpunkte (95 %-KI: [-3,49; 8,49]). Wird für die Risikodifferenz eine der Beobachtungszeit von 8 Jahren angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten zugrunde gelegt, so kann für die C-high/G-low-Population nicht ausgeschlossen werden, dass die wahre Differenz mehr als 2,4 Prozentpunkte beträgt. Die obere 95 %-KI-Grenze von 8,49 Prozentpunkten und sogar schon die Punktschätzung mit 2,50 Prozentpunkten ist größer als die Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten. Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie ist damit für die C-high/G-low-Population nicht gezeigt (Tabelle 35).

Zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre ergeben sich keine relevanten Abweichungen bezüglich der oberen 95 %-KI-Grenze zu den Ergebnissen nach 8 Jahren.

Der Interaktionstest zwischen den Patientinnen ≤ 50 Jahre und > 50 Jahre für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 8 Jahren ist nicht statistisch signifikant, deswegen wird auf eine Interpretation der Subgruppenergebnisse (eingeteilt nach dem Alter) verzichtet. Diese Ergebnisse werden nur ergänzend – konsistent zum Vorgehen im Projekt D23-01B – dargestellt (Tabelle 35). Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren liegen nur Ergebnisse für die Gesamtpopulation vor.

4.5.1.2 Oncotype DX

4.5.1.2.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der RxPONDER-Studie

Mit Kalinsky 2021 [10] liegt nun die 1. Publikation zur Studie RxPONDER vor, in der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben berichtet werden. Die Nachbeobachtungsdauer beträgt im Median 5,3 Jahre. Gemäß Berichtsplan werden für den Fall, dass für diese Endpunkte keine Daten zu einer Nachbeobachtungsdauer von ca. 10 Jahren vorliegen, auch Zwischenauswertungen laufender RCTs von mindestens 5 Jahren dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den relevanten 10-Jahres-Zeitraum vorzunehmen (siehe Abschnitt A2.1.5). Die 5-Jahres-Daten aus RxPONDER werden somit für die aktuelle Nutzenbewertung des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Projekt D23-01A herangezogen.

Tabelle 5: Definitionen der in RxPONDER ausgewerteten Endpunkte

Endpunkte	Definition des Endpunkts
Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes jeglicher Ursache
krankheitsfreies Überleben (iDFS) ^a	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines invasiven Rezidivs (lokal, regional oder eines Fernrezidivs), eines neuen invasiven Primärkarzinoms (Mammakarzinom oder anderer Tumor) oder Tod jeglicher Ursache
a. Mammografien erfolgten jährlich bis zum Zeitpunkt eines invasiven Rezidivs, einer Progression bzw. eines Rückfalls. Die körperlichen Untersuchungen wurden im 1. Jahr alle 3 Monate, in den Jahren 2 bis 5 alle 6 Monate und dann jährlich bis 15 Jahre nach der Randomisierung oder nach dem Zeitpunkt eines invasiven Rezidivs, einer Progression bzw. eines Rückfalls durchgeführt. Die Zeitfenster für die körperlichen Untersuchungen und die Mammografien wurden unter Berücksichtigung der COVID-19-Pandemie ggf. ausgedehnt. Die Untersuchungen erfolgten in größeren Intervallen als in den üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms angegeben [13]. Dies führt möglicherweise eher zu einer verspäteten Diagnose eines Rezidivs und stellt daher die Patientenrelevanz dieses Endpunkts nicht infrage. COVID-19: coronavirus disease 2019, iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben	

Für die Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung bei RxPONDER eine angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,5 Prozentpunkten.

4.5.1.2.2 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen für den Biomarker Oncotype DX Daten zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten aus 1 Studie (RxPONDER) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 5 Jahren vor.

Bei allen Patientinnen mit einem RS von 0 bis 25 zeigt sich nach 5 Jahren in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 93,5 % und in der endokrinen

Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 93,0 %. Es zeigt sich im Odds Ratio (OR) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (OR: 0,92; 95 %-KI: [0,74; 1,15]; $p = 0,531$) (Tabelle 34).

Daten getrennt nach Menopausenstatus bzw. Alter liegen für diesen Endpunkt nicht vor.

4.5.1.2.3 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben liegen für den Biomarker Oncotype DX Daten zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten aus 1 Studie (RxPONDER) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 5 Jahren vor. Es liegen Daten zur Gesamtpopulation und zu Subgruppen getrennt nach dem Effektmodifikator Menopausenstatus bzw. nach dem Alter vor.

In der Gesamtpopulation der Patientinnen zeigt sich nach 5 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben in der ITT-Auswertung im HR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (HR: 1,16; 95 %-KI: [0,97; 1,39]; $p = 0,10$).

In der Per-Protokoll(PP)-Auswertung zeigt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (HR: 1,25; 95 %-KI: [1,03; 1,52]; $p = 0,024$). Die PP-Auswertung ist zwar eine Auswertung, in der das Prinzip der Randomisierung verletzt ist, und somit keine verlässliche Grundlage für die Beurteilung des Effekts. Sie weist aber darauf hin, dass das Ergebnis der ITT-Auswertung durch die potenzielle Verzerrung hin zum Nulleffekt durch Protokollverletzungen (die in der PP-Auswertung nicht vorliegt) beeinflusst sein könnte.

Die Interaktionstests für die Subgruppen nach dem Menopausenstatus ($p = 0,008$) und nach dem Alter ($p = 0,006$) waren in den ITT-Auswertungen statistisch signifikant (Tabelle 36).

Prämenopausale Patientinnen oder Patientinnen ≤ 50 Jahre

In der ITT-Auswertung der prämenopausalen Patientinnen zeigt sich nach 5 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (HR: 1,67; 95 %-KI: [1,20; 2,33]; $p = 0,002$). Auch bei den Patientinnen ≤ 50 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (HR 1,79; 95 %-KI: [1,23; 2,56]; $p = 0,002$) (Tabelle 36).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren bei prämenopausalen Patientinnen sind 93,9 % (Standardfehler [SE]: 0,9) in der chemoendokrinen Therapiegruppe und 89,0 % (SE: 1,2) in der endokrinen Therapiegruppe. Die Patientinnen ≤ 50 Jahre zeigen ähnliche Ergebnisse: ein krankheitsfreies Überleben von 94,1 % (SE: 1,0) in der chemoendokrinen Therapiegruppe und ein krankheitsfreies Überleben von 88,2 % (SE: 1,3) in der endokrinen Therapiegruppe. Die hieraus geschätzten Risikodifferenzen ergeben bei den

prämenopausalen Patientinnen 4,93 Prozentpunkte (95 %-KI: [1,92; 7,94]) und bei den Patientinnen ≤ 50 Jahre 5,84 Prozentpunkte (95 %-KI: [2,54; 9,14]) in der ITT-Auswertung (Tabelle 36).

Wird für die Risikodifferenz eine der Beobachtungszeit von 5 Jahren angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,5 Prozentpunkten zugrunde gelegt, so kann für die Subgruppe der prämenopausalen Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre nicht ausgeschlossen werden, dass die wahre Differenz mehr als 1,5 Prozentpunkte beträgt. Die oberen 95 %-KI-Grenzen von 7,94 Prozentpunkten (prämenopausale Patientinnen) und 9,14 Prozentpunkten (Patientinnen ≤ 50 Jahre) und sogar schon die jeweiligen Punktschätzungen sind jeweils größer als die Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,5 Prozentpunkten. Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie ist damit für die prämenopausalen Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre nicht gezeigt.

Postmenopausale Patientinnen oder Patientinnen > 50 Jahre

In der ITT-Auswertung der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich im HR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (HR: 0,98; 95 %-KI: [0,79; 1,22]; $p = 0,89$). Dieser statistisch nicht signifikante Unterschied im HR liegt auch in einer ITT-Auswertung bei den Patientinnen > 50 Jahre vor (HR: 0,98; 95 %-KI: [0,79; 1,22]; $p = 0,876$) und zeigt sich ebenso in der entsprechenden PP-Auswertung für postmenopausale Patientinnen (HR: 1,03; 95 %-KI: [0,82; 1,30]; $p = 0,81$).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren bei postmenopausalen Patientinnen sind 91,3 % in der chemoendokrinen Therapiegruppe und 91,9 % in der endokrinen Therapiegruppe. In Abbildung 2 der Publikation Kalinsky 2021 [10] gibt die Autorengruppe Kaplan-Meier-Punktschätzungen ohne Konfidenzintervalle (bzw. SE) in der ITT-Auswertung an. Anhand der Angaben in Kalinsky 2021 in Tabelle 2 (erweiterte Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben) wäre es theoretisch möglich, die fehlenden Konfidenzintervalle zu berechnen. Jedoch stimmen die Angaben in Tabelle 2 für die postmenopausalen Patientinnen nicht überein mit den Ergebnissen in Abbildung 2b und waren zudem aus weiteren Gründen nicht plausibel. Eine Autorenanfrage zur Klärung der Richtigkeit der Ergebnisse blieb unbeantwortet. Die Nichtunterlegenheit für die postmenopausalen Patientinnen konnte nicht beurteilt werden, da kein Konfidenzintervall für die Risikodifferenz vorlag. Deswegen werden im Folgenden nur noch die Patientinnen > 50 Jahre betrachtet.

Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren bei Patientinnen > 50 Jahre sind 91,5 % (SE: 0,7) in der chemoendokrinen Therapiegruppe und 92,0 % (SE: 0,7) in der endokrinen Therapiegruppe (Tabelle 36).

Die Risikodifferenz der ITT-Auswertung der Patientinnen > 50 Jahre ergibt -0,56 Prozentpunkte (95 %-KI: [-2,56; 1,43]) (Tabelle 36). Da die obere 95 %-KI-Grenze von 1,43 Prozentpunkten kleiner als die Nichtunterlegenheitsschwelle von 1,5 Prozentpunkten ist, ist die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie für die Patientinnen > 50 Jahre gezeigt.

4.5.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Die Hauptergebnisse des Projektes D23-01B zu den Biomarkern MammaPrint und Oncotype DX sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst und werden in den nächsten Abschnitten detailliert beschrieben.

Tabelle 6: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Überblick über die Ergebnisse der ITT-Auswertungen für alle patientenrelevanten Endpunkte getrennt nach Biomarker

Patientenrelevanter Endpunkt Population	Biomarker (Population) chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	MammaPrint (C-high/G-low)	Oncotype DX (RS 11–25)
Gesamtüberleben		
≤ 50 Jahre	8 Jahre: OR: 26,74; 95 %-KI: [1,56; 459,30]; p < 0,001 ^a	10 Jahre ^b : RR: 1,02; 95 %-KI: [0,997; 1,04]; p = k. A.
Krankheitsfreies Überleben		
prämenopausal	n. b.	9 Jahre ^b : HR: 1,36; 95 %-KI: [1,06; 1,75]; p = 0,016 ^c RD: k. A. ^d
≤ 50 Jahre	8 Jahre: HR: 2,04; 95 %-KI: [1,03; 4,04]; p = 0,040 ^e RD: 5,60; 95 %-KI: [-3,74; 14,94]	9 Jahre ^b : HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; p = 0,002 ^c 10 Jahre ^b : RD: 5,6; 95 %-KI: [2,24; 8,96]
a. unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [17]) b. zur Auswahl des Zeitpunktes siehe Abschnitt 4.5.2.2.1. Zum Auswertungszeitpunkt 12 Jahre ergeben sich keine relevanten Abweichungen. c. eigene Berechnung, asymptotisch d. Es liegen weder nach 9 Jahren noch nach 10 Jahren Daten stratifiziert nach dem Menopausenstatus vor. e. Log-rank-Test C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berichtet; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; RS: Recurrence Score		

4.5.2.1 MammaPrint

Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse für Patientinnen mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten aus den Berichten D14-01, D18-01 und D19-01 sind im Abschnitt 4.5.1.1 beschrieben.

4.5.2.1.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der MINDACT-Studie

Erstmals liegen Ergebnisse für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall mit einer Nachbeobachtungsdauer von im Median 8,7 Jahren vor [16]. Diese 8-Jahres-Daten aus MINDACT werden für die aktuelle Nutzenbewertung des biomarkerbasierten Tests MammaPrint zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Projekt D23-01B herangezogen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird folgende Fragestellung in der MINDACT-Studie unter Verwendung der C-high/G-low-Population betrachtet: Ergibt sich für die über den Biomarker identifizierten Patientinnen ein höchstens irrelevanter Nachteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens durch das Unterlassen einer Chemotherapie (abweichend von der klinisch-pathologischen Einschätzung)? Diese Fragestellung stellt eine Nichtunterlegenheitsfragestellung dar. Für die Nachbeobachtungsdauer von 8 Jahren beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung bei MINDACT eine angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten.

Auftragsgemäß wird nachfolgend nur die Analyse der Patientinnen ≤ 50 Jahre betrachtet. Der Vollständigkeit halber wird die Subgruppe der Patientinnen > 50 Jahre ergänzend im Abschnitt A3.3.2 dargestellt.

4.5.2.1.2 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen für den Biomarker MammaPrint Daten zu Patientinnen ≤ 50 bzw. > 50 Jahren mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall aus 1 Studie (MINDACT) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 8 Jahren vor.

In der C-high/G-low-Population der Patientinnen ≤ 50 Jahre zeigt sich nach 8 Jahren in den Kaplan-Meier-Schätzungen in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 100,0 % und in der endokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 91,1 % (95 %-KI: [83,5; 95,3]). Es zeigt sich im OR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (OR: 26,74; 95 %-KI: [1,56; 459,30]; $p < 0,001$) (Tabelle 38).

4.5.2.1.3 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben liegen für den Biomarker MammaPrint Daten zu Patientinnen ≤ 50 bzw. > 50 Jahren mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-

negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall aus 1 Studie (MINDACT) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 8 Jahren vor.

In der C-high/G-low-Population der Patientinnen ≤ 50 Jahre zeigt sich nach 8 Jahren im HR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (HR: 2,04; 95 %-KI: [1,03; 4,04]; $p = 0,040$). In den Kaplan-Meier-Schätzungen zeigt sich in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 89,6 % (95 %-KI: [82,0; 94,1]) und in der endokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 84,0 % (95 %-KI: [75,5; 89,7]). Die Risikodifferenz ergibt 5,60 Prozentpunkte (95 %-KI: [-3,74; 14,94]) (Tabelle 40). Wird für die Risikodifferenz eine der Beobachtungszeit von 8 Jahren angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten zugrunde gelegt, so kann für die C-high/G-low-Population nicht ausgeschlossen werden, dass die wahre Differenz mehr als 2,4 Prozentpunkte beträgt. Die obere 95 %-KI-Grenze von 14,94 Prozentpunkten und sogar schon die Punktschätzung mit 5,60 Prozentpunkten sind größer als die Nichtunterlegenheitsschwelle von 2,4 Prozentpunkten. Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie ist damit für die C-high/G-low-Population nicht gezeigt.

4.5.2.2 Oncotype DX

Im Abschlussbericht D14-01 wurde die Publikation Sparano 2015 [18] zur TAILORx-Studie identifiziert, in der 5-Jahres-Daten der endokrin behandelten Gruppe der nicht randomisierten Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 präsentiert werden. Diese rein prognostischen Daten wurden aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer im Abschlussbericht D14-01 nicht berücksichtigt.

Im Addendum D18-01 werden die Ergebnisse von TAILORx basierend auf der Publikation Sparano 2018 [11] mit 9-Jahres-Daten der randomisierten Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 im Rahmen einer Nutzenbewertung detailliert beschrieben. Daher werden nachfolgend die Ergebnisse nur stark verkürzt skizziert.

Im Addendum D18-01 wurden bereits die Definitionen der in TAILORx ausgewerteten Endpunkte dargestellt. In der nachfolgenden Tabelle 7 wird die Darstellung auf die im Berichtsplan (Abschnitt A2.1.3) festgelegten patientenrelevanten Endpunkte beschränkt:

Tabelle 7: Definitionen der in TAILORx ausgewerteten Endpunkte

Endpunkte	Definition des Endpunkts
Gesamtüberleben	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes (jeglicher Ursache)
krankheitsfreies Überleben (iDFS) ^a	Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten eines ipsilateralen oder lokoregionalen Rezidivs, eines Fernrezidivs, eines kontralateralen Mammakarzinoms, eines zweiten invasiven Primärkarzinoms (außer Nichtmelanom-Hautkrebs) oder des Todes, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt.
a. Mammografien erfolgten jährlich; weitere bildgebende Verfahren wurden nur eingesetzt, sofern eine Mammografie nicht durchgeführt werden konnte. Die körperlichen Untersuchungen wurden innerhalb der ersten 5 Jahre alle 3 bis 6 Monate durchgeführt, hiernach jährlich. Diese Intervalle entsprechen in der Größenordnung denen der üblichen Empfehlungen zur Nachsorge des frühen Mammakarzinoms, was die Patientenrelevanz dieses Endpunkts bestätigt [13]. iDFS: invasives krankheitsfreies Überleben	

Für Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 bzw. ≥ 26 wurden im Addendum D18-01 Annahmen zur Wirkung einer Chemotherapie getroffen, da für diese beiden RS-Bereiche keine Randomisierung vorgenommen wurde und es daher auch keine vergleichenden Daten gab. Für die im Addendum D18-01 getroffene Annahme bezüglich der Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 war zentral, dass sich in einer feineren Aufgliederung des RS-Bereichs 11 bis 25 beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 11 bis 15 zeigte, während ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie bei den entsprechenden Patientinnen mit einem RS > 15 zu sehen ist. Hierauf begründete sich die Annahme, dass sich der Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 weiterhin verringert. Somit könnten basierend auf der Annahme nicht nur Patientinnen > 50 Jahre, sondern auch diejenigen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 0 bis 10 erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten.

Da es sowohl bei den Patientinnen > 50 Jahre als auch ≤ 50 Jahre Subgruppen gibt, die erwägen können auf eine Chemotherapie zu verzichten, wurde im Addendum D18-01 die Schlussfolgerung gezogen, dass alle Patientinnen getestet werden sollten, sobald auf Basis klinischer Faktoren eine Unsicherheit hinsichtlich der Therapieentscheidung besteht. Somit wurde im Addendum D18-01 ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie festgestellt.

Im Rapid Report D19-01, der Aktualisierung zum Auftrag D14-01, wurden Ergebnisse aus RCTs, Prognosestudien und Konkordanzstudien dargestellt. Mit Sparano 2019 wurde 1 zusätzliche Publikation zur Studie TAILORx identifiziert [14], in der untersucht wurde, ob das klinische Risiko den Oncotype DX um prognostische Informationen und um Informationen über den Nutzen einer Chemotherapie ergänzt. Aus den Ergebnissen ergab sich kein Grund, das Fazit der Nutzenbewertung für den Test Oncotype DX im Addendum D18-01 infrage zu stellen. Die

damals im Projekt getroffenen Annahmen wurden im Rapid Report D19-01 überprüft und standen denen der publizierten weiteren Analysen nicht entgegen.

4.5.2.2.1 Vorgehen zur Beurteilung der Ergebnisse der TAILORx-Studie

Zu der einzigen im Projekt D23-01B zum Biomarker Oncotype DX eingeschlossenen Studie TAILORx mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit wurde zwischen Ende der Einsendefrist für schriftliche Stellungnahmen zum Vorbericht und der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht die neueste Publikation von Sparano et al. [19] publiziert. Sparano 2024 berichtet 5-, 10- und 12-Jahres-Ereignisraten u. a. für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 stratifiziert nach dem Alter (≤ 50 Jahre und > 50 Jahre). Des Weiteren werden Kaplan-Meier-Kurven für die 4 Studienarme aus TAILORx dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.2.2), die jedoch nicht nach dem Alter bzw. dem Menopausenstatus stratifiziert sind. Bezugnehmend auf die Kaplan-Meier-Kurve der Gruppe A (RS 0 bis 10 mit alleiniger endokriner Therapie) für das krankheitsfreie Überleben wurde die Ereignisrate von Patientinnen ≤ 50 Jahre von der Exact Sciences Deutschland GmbH, dem Hersteller von Oncotype DX, übermittelt. Allerdings handelt es sich bei vorgelegten Rate gemäß der Angaben des Herstellers um den Auswertungszeitpunkt nach 11 Jahren. Die übermittelten Daten werden im Rahmen der Würdigung der Anhörung zum Vorbericht 1.0 thematisiert (siehe Abschnitt A4.3.1, RS 0 bis 10, TAILORx – 11 Jahres-Daten).

Für die vorliegende Nutzenbewertung bei TAILORx werden gemäß der im Berichtsplan u. a. bezüglich des Auswertungszeitpunktes festgelegten Methodik, sofern berichtet, die 10-Jahres-Daten unter Anwendung der relevanten Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 Prozentpunkten herangezogen (siehe Abschnitt A2.1.5). Andernfalls werden die 9-Jahres-Daten herangezogen. Die 12-Jahres-Daten werden auf relevante Abweichungen von den Ergebnissen nach 10 Jahren geprüft.

Auftragsgemäß wird nachfolgend nur die Analyse der prämenopausalen Patientinnen bzw. der Patientinnen ≤ 50 Jahre betrachtet. Der Vollständigkeit halber werden die Subgruppen der postmenopausalen Patientinnen und der Patientinnen > 50 Jahre ergänzend im Abschnitt A3.3.2 dargestellt.

Aus TAILORx werden darüber hinaus Subgruppenanalysen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren stratifiziert nach dem RS und dem klinischen Risiko ergänzend dargestellt.

4.5.2.2.2 Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Bei Patientinnen ≤ 50 Jahre zeigt sich nach 10 Jahren in den Kaplan-Meier-Schätzungen in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 95,9 % (Standardfehler: 0,7) und in der endokrinen Therapiegruppe ein Gesamtüberleben von 94,1 % (Standardfehler: 0,8).

Es zeigt sich im relativen Risiko (RR) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen (RR: 1,02; 95 %-KI: [0,997; 1,04]; $p = k. A.$) (Tabelle 39).

Zum Auswertungszeitpunkt 12 Jahre ergeben sich keine relevanten Abweichungen zu den Ergebnissen nach 10 Jahren.

4.5.2.2.3 Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Für das krankheitsfreie Überleben nach 10 Jahren liegen bei den Patientinnen ≤ 50 Jahre keine Daten zum Hazard Ratio vor. Nach 9 Jahren zeigte sich bei prämenopausalen Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (HR: 1,36; 95 %-KI: [1,06; 1,75]; $p = 0,016$). Auch bei den Patientinnen ≤ 50 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie (HR: 1,51; 95 %-KI: [1,17; 1,96]; $p = 0,002$). Nach 10 Jahren sind die Kaplan-Meier-Schätzungen bei Patientinnen ≤ 50 Jahre 87,9 % (Standardfehler: 1,1) in der chemoendokrinen Therapiegruppe und 82,3 % (Standardfehler: 1,3) in der endokrinen Therapiegruppe. Die Risikodifferenz nach 10 Jahren bei Patientinnen ≤ 50 Jahre ergibt 5,6 Prozentpunkte (95 %-KI: [2,24; 8,96]) (Tabelle 41). Wird für die Risikodifferenz entsprechend der Beobachtungszeit von 10 Jahren die relevante Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 Prozentpunkten zugrunde gelegt, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass die wahre Differenz mehr als 3 Prozentpunkte beträgt. Die obere 95 %-KI-Grenze von 8,96 Prozentpunkten und sogar schon die Punktschätzung mit 5,6 Prozentpunkten ist größer als die Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 Prozentpunkten.

Zum Auswertungszeitpunkt 12 Jahre ergeben sich keine relevanten Abweichungen zu den Ergebnissen nach 10 Jahren.

Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie ist damit für Patientinnen ≤ 50 Jahre nicht gezeigt.

Die Nichtunterlegenheit für die prämenopausalen Patientinnen konnte nicht beurteilt werden, da keine Angaben für die Berechnung der Risikodifferenz vorlagen.

Ergänzende Darstellung von Subgruppenanalysen

In TAILORx wurden Patientinnen mit einem mittleren RS von 11 bis 25 randomisiert. In Subgruppenanalysen stratifiziert nach dem RS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 11 bis 15.

In der Ergebnisdarstellung von Sparano 2019, in der zusätzlich nach dem klinischen Risiko differenziert wird, fehlen für die Subgruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 11

bis 15 verwertbare Ergebnisse. Die nachfolgende Ergebnisdarstellung ist daher entsprechend begrenzt auf die Subgruppen des RS von 16 bis 20 und 21 bis 25.

Recurrence Score von 16 bis 20

In der Subgruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 16 bis 20 und einem niedrigen klinischen Risiko zeigt sich nach 9 Jahren in den Kaplan-Meier-Schätzungen in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 90,5 % (SE: 1,8) und in der endokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 80,4 % (SE: 3,1). Die Risikodifferenz ergibt 10,10 Prozentpunkte (95 %-KI: [3,14; 17,06]). In der Subgruppe mit einem hohen klinischen Risiko zeigt sich in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 83,7 % (SE: 5,8) und in der endokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 81,0 % (SE: 4,5). Die Risikodifferenz ergibt 2,70 Prozentpunkte (95 %-KI: [-11,79; 17,19]) (Tabelle 42).

Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie ist sowohl bei niedrigem als auch hohem klinischen Risiko nicht gezeigt. Offenbar kann die Hinzunahme klinischer Informationen die Prädiktion des Therapieeffekts bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 16 bis 20 nicht verbessern.

Recurrence Score von 21 bis 25

In der Subgruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 21 bis 25 und einem niedrigen klinischen Risiko zeigt sich nach 9 Jahren in den Kaplan-Meier-Schätzungen in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 84,2 % (SE: 4,0) und in der endokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 80,3 % (SE: 4,5). Die Risikodifferenz ergibt 3,90 Prozentpunkte (95 %-KI: [-7,93; 15,73]). In der Subgruppe mit einem hohen klinischen Risiko zeigt sich in der chemoendokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 88,6 % (SE: 3,8) und in der endokrinen Therapiegruppe ein krankheitsfreies Überleben von 73,6 % (SE: 5,4). Die Risikodifferenz ergibt 15,00 Prozentpunkte (95 %-KI: [2,13; 27,87]) (Tabelle 42).

Die Nichtunterlegenheit der endokrinen Therapie gegenüber der chemoendokrinen Therapie ist sowohl bei niedrigem als auch hohem klinischen Risiko nicht gezeigt. Offenbar kann die Hinzunahme klinischer Informationen die Prädiktion des Therapieeffekts bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 21 bis 25 nicht verbessern.

4.5.2.2.4 Für die Nutzenbewertung D23-01B nicht verwertbare Ergebnisse

Die Studie TAILORx wurde nach einem Amendment um eine Teilstudie zu patientenberichteten Endpunkten (PRO [Patient-Reported Outcome] substudy) erweitert. Gemäß dem Studienprotokoll [12] sollten diejenigen Patientinnen miteinander verglichen werden, die die ihnen randomisiert zugewiesene Therapie tatsächlich erhalten haben. Daher wurde als

Primäranalyse eine PP-Auswertung durchgeführt. 734 randomisierte Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 wurden in die Teilstudie eingeschlossen, davon 652 Patientinnen in die primäre PP-Auswertung. Die Patientinnen füllten einen Fragebogen zu Studienbeginn (vor der Randomisierung) sowie jeweils zu 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten nach der Randomisierung aus.

In der Publikation Wagner 2020 [20] werden die Ergebnisse von Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur kognitiven Funktion berichtet, in der Publikation Garcia 2022 [21] zur Fatigue (2 Skalen verwendet) und zu endokrinen Symptomen. Die berichtete Auswertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht verwertbar, weil Analysen nach dem Menopausenstatus fehlen und auch auf Nachfrage bei der Autorengruppe von dieser nicht zur Verfügung gestellt wurden (siehe Abschnitt A3.1.3.2.4). Von der Auswertung zur kognitiven Funktion liegen lediglich für 1 von 4 Subskalen Analysen nach dem Menopausenstatus vor (wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung).

Für die 3 Endpunkte wahrgenommene kognitive Beeinträchtigung (1 Subskala), Fatigue (2 Skalen) und endokrine Symptome (1 Skala) liegen Analysen nach dem Menopausenstatus vor. Allerdings ist bei diesen 4 Skalen der Anteil der randomisierten Patientinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, jeweils größer als 30 %; insofern waren die Ergebnisse nicht verwertbar und fließen daher nicht in das Fazit der Nutzenbewertung im Projekt D23-01B ein. Als Gründe für die fehlenden Daten bei den 3 Endpunkten wurden in Garcia 2022 [21] und Wagner 2020 [20] folgende angegeben: Patientin hat den PRO-Fragebogen nicht erhalten, Weigerung, Sprache oder Behinderung und andere Gründe. Darüber hinaus gab es Fälle, in denen das Studienzentrum keinen Grund angegeben hat.

Da erstmalig Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten aus TAILORx berichtet sind, wurden diese trotz der fehlenden Verwertbarkeit auf augenscheinlich relevante Effekte geprüft. Insgesamt fällt auf, dass die Veränderungen innerhalb der Gruppen als eher klein einzuschätzen sind und sich im zeitlichen Verlauf keine Tendenzen bezüglich des Behandlungsunterschieds erkennen lassen.

Vor dem Hintergrund des im Addendum D18-01 bereits festgestellten Schadens einer Oncotype DX-basierten Entscheidung gegen eine Chemotherapie für die prämenopausalen Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben (siehe Abschnitt 4.5.2.2) können diese unvollständigen und im Ergebnis unauffälligen Daten keinerlei Information hinzufügen und werden daher im vorliegenden Bericht nicht im Detail dargestellt.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Für die Biomarker MammaPrint und Oncotype DX wurde 1 abgebrochene Studie (OPTIGEN) identifiziert. Die Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten basiert in beiden Projekten auf

dieser Studie. Da die Studie laut Studienregistereintrag schon kurze Zeit nach dem Studienbeginn abgebrochen wurde, wird davon ausgegangen, dass die Rekrutierung nicht abgeschlossen wurde. Nach dem Studienregistereintrag selbst wurden keine Patientinnen rekrutiert. Es wird daher angenommen, dass von der Studie OPTIGEN kein hohes Risiko für eine Verzerrung durch Publikationsbias ausgeht. Es wurden keine zusätzlichen Studien mit unklarem Status, keine abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse und keine weiteren abgebrochenen Studien identifiziert, die sich den Biomarkern MammaPrint und Oncotype DX in den Projekten D23-01A und D23-01B zuordnen ließen. Aus dieser Bewertung ergeben sich folglich für beide Projekte keine Konsequenzen und keine Einschränkungen für die Nutzen-Schaden-Abwägungen je Biomarker.

4.6.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

4.6.1.1 MammaPrint

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 8 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, MammaPrint

Studie Population	Mortalität und Morbidität		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamt- überleben	Krankheitsfreies Überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	UE	SUE
MINDACT C-high/G-low Gesamt- population	↔ ^a	↔	–	–	–
↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie –: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar a. Das nicht statistisch signifikante Ergebnis wurde nicht auf Nichtunterlegenheit geprüft. C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Nutzen-Schaden-Abwägung

Zu den gemäß Studienprotokoll in der Studie erhobenen UEs wurden bisher keine Daten publiziert. Nach Auskunft der Autorengruppe wurden Daten zu UEs in der MINDACT-Studie nicht erhoben. Hiermit wurde eine Chance für einen direkten Vergleich vertan, welcher Schaden durch die Chemotherapie den vermiedenen Rezidiven gegenübersteht. Die

Berücksichtigung des Schadens durch eine Chemotherapie kann daher nur indirekt über die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgen.

Für die Gesamtpopulation mit einem hohen klinischen Risiko (siehe Abschnitt 4.2.3) mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Diese Aussage basiert auf einer Einschätzung der Nichtunterlegenheit beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Basierend auf den 8-Jahres-Daten ist nicht gezeigt, dass durch diesen biomarkerbasierten Test Patientinnen identifiziert werden können, die nur in allenfalls geringem Maß von einer adjuvanten systemischen Chemotherapie profitieren. Es zeigte sich keine Effektmodifikation bezüglich des Alters (Patientinnen ≤ 50 bzw. > 50 Jahre).

4.6.1.2 Oncotype DX

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 9 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 9: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, Oncotype DX

Studie Population Subgruppe	Mortalität und Morbidität		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamt- überleben	Krankheitsfreies Überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	UE	SUE
RxPONDER (RS 0–25)					
Gesamtpopulation	↔ ^a	x ^b	–	–	–
prämenopausal	–	↘	–	–	–
postmenopausal	–	x ^c	–	–	–
≤ 50 Jahre	–	↘	–	–	–
> 50 Jahre	–	↗	–	–	–

↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
 ↘: Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
 x: Daten berichtet, jedoch nicht für die Ableitung der Beleglage herangezogen
 –: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar
 a. Das nicht statistisch signifikante Ergebnis wurde nicht auf Nichtunterlegenheit geprüft.
 b. Aufgrund der statistisch signifikanten Interaktionstests werden keine Aussagen zur Gesamtpopulation getroffen, sondern es werden getrennte Aussagen für die jeweilige Subgruppe getroffen.
 c. Da keine Angaben zu Konfidenzintervallen zur Risikodifferenz vorliegen, wurde die Prüfung einer Nichtunterlegenheit allein auf Basis der Subgruppenanalyse bezüglich des Alters (> 50 Jahre) vorgenommen.
 LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; RS: Recurrence Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Nutzen-Schaden-Abwägung

SUEs wurden nach dem aktuellen Registereintrag in der Studie RxPONDER mittels Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Version 5.0 zwar erhoben. Diese Erhebung war aber beschränkt auf UEs, welche in der Studie den behandlungsbedingten UEs zugeordnet wurden. Die UEs und SUEs in RxPONDER wurden also nicht systematisch vollständig erhoben und sind somit nicht verwertbar. Hiermit wurde eine Chance für einen direkten Vergleich vertan, welcher Schaden durch die Chemotherapie den vermiedenen Rezidiven gegenübersteht. Die Berücksichtigung des Schadens durch eine Chemotherapie kann daher nur indirekt über die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgen.

Für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem RS von 0 bis 25 ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Diese Aussage basiert primär auf Basis des statistisch signifikanten

Unterschieds zugunsten der chemoendokrinen Therapie beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren.

Für die Patientinnen > 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem RS von 0 bis 25 ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Diese Aussage basiert primär auf einer Einschätzung der Nichtunterlegenheit beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren. Patientinnen, die basierend auf dem Testergebnis von Oncotype DX auf eine Chemotherapie verzichten, haben allenfalls ein nur gering erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, im Vergleich zu Patientinnen, die mit einer Chemotherapie behandelt werden.

4.6.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

4.6.2.1 MammaPrint

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 10 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 10: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, MammaPrint

Studie Population	Mortalität und Morbidität		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamt- überleben	Krankheitsfreies Überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	UE	SUE
MINDACT C-high/G-low ≤ 50 Jahre	↘	↘	–	–	–
↘: Anhaltspunkt für einen Schaden einer MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie –: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Nutzen-Schaden-Abwägung

In der betrachteten Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse erfasst. Die Berücksichtigung des Schadens durch eine Chemotherapie kann daher nur indirekt über die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgen.

Für Patientinnen mit einem hohen klinischen Risiko (siehe Abschnitt 4.2.3) ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer

MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Diese Aussage basiert auf einem jeweils statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie bei den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben.

4.6.2.2 Oncotype DX

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 11 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte, Oncotype DX

Studie Population	Mortalität und Morbidität		LQ	Nebenwirkungen	
	Gesamt- überleben	Krankheitsfreies Überleben	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	UE	SUE
TAILORx (RS 11–25)					
prämenopausal	–	↘	–	–	–
≤ 50 Jahre	↔ ^a	↘	–	–	–

↘: Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
 ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg für einen Nutzen einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie
 –: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar
 a. Das nicht statistisch signifikante Ergebnis wurde nicht auf Nichtunterlegenheit geprüft.
 LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; RS: Recurrence Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Nutzen-Schaden-Abwägung für einen RS von 11 bis 25

In der betrachteten Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse erfasst. Die Berücksichtigung des Schadens durch eine Chemotherapie kann daher nur indirekt über die Festlegung der Nichtunterlegenheitsschwelle erfolgen.

Für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall und mit einem RS von 11 bis 25 ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie. Diese Aussage basiert primär auf einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der chemoendokrinen Therapie beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren.

Nutzen-Schaden-Abwägung für einen RS von 0 bis 10

Im Addendum D18-01 wurde in Ermangelung vergleichender Daten und auf Basis der differierenden Ergebnisse des RS-Bereichs 11 bis 15 gegenüber denen von 16 bis 20 und 21 bis 25 eine Annahme getroffen. Diese Annahme betraf prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall und lautete wie folgt: Bei einem RS-Bereich von 0 bis 10 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben würde sich der Chemotherapieeffekt im Vergleich zu höheren RS-Werten weiter verringern. Somit wäre kein relevanter Vorteil der Chemotherapie mehr zu erwarten. Diese Patientinnen könnten daher erwägen, auf eine Chemotherapie zu verzichten. Die Hinweise in Bezug auf die Subgruppen (prämenopausal und postmenopausal) und entsprechend differierende Empfehlungen abhängig vom RS-Bereich wurden in den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss [22] dokumentiert.

Die beschriebene Annahme wird nach der Betrachtung der neuen Ergebnisse aus dem randomisierten Vergleich der Studie RxPONDER für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten infrage gestellt. Dort zeigt sich in Analysen des Endpunkts krankheitsfreies Überleben (IDFS: Invasive Disease-Free Survival) nach 5 Jahren bei prämenopausalen Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 0 bis 25 Folgendes: Patientinnen mit endokriner Therapie (ET: Endocrine Therapy Alone) haben ein schlechteres krankheitsfreies Überleben über alle RS-Bereiche hinweg als Patientinnen mit chemoendokriner Therapie (CET: Chemotherapy Followed by Endocrine Therapy). Der Unterschied zwischen den Therapiegruppen bei einem RS von 0 bis 10 ist sogar erkennbar größer als bei einem RS von 11 bis 15 (Abbildung 1 und Abbildung 2). Es zeigt sich demnach nicht, dass mit niedrigeren RS-Werten ein geringeres Rezidivrisiko verbunden ist.

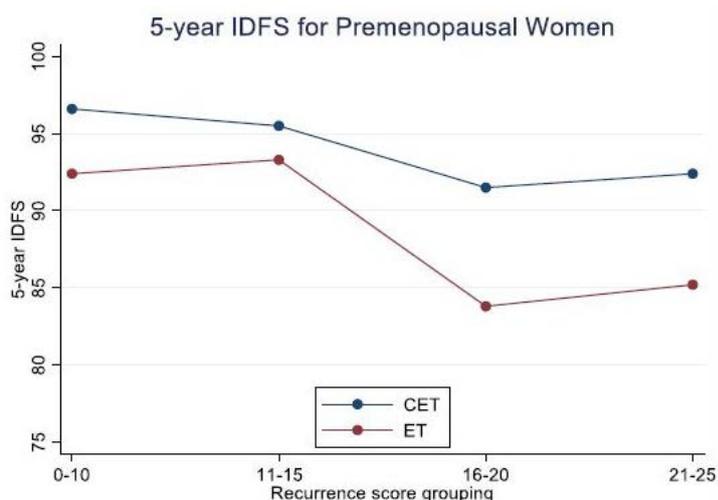


Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score gemäß Oncotype DX in der Studie RxPONDER bei prämenopausalen Patientinnen (entnommen aus dem Appendix von Kalinsky 2021: Abbildung S2 [10])

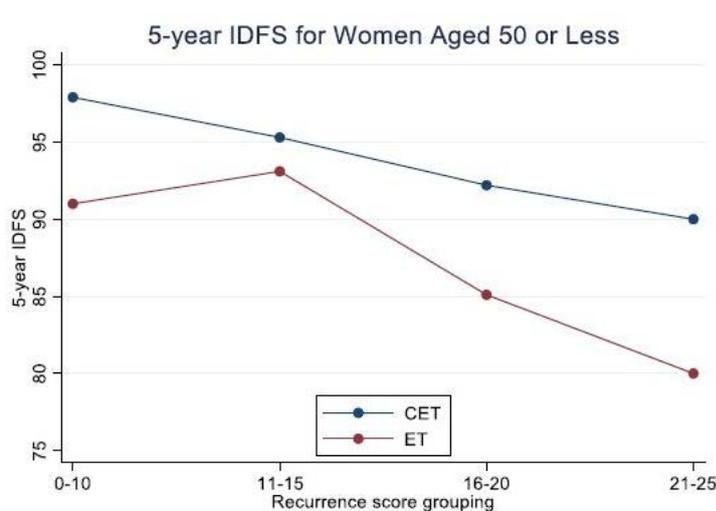


Abbildung 2: Krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Recurrence Score gemäß Oncotype DX in der Studie RxPONDER bei Patientinnen ≤ 50 Jahre (entnommen aus dem Appendix von Kalinsky 2021: Abbildung S2 [10])

Auch wenn es sich bei RxPONDER und TAILORx hinsichtlich des Nodalstatus um unterschiedliche Patientengruppen handelt, begründen diese Ergebnisse erhebliche Zweifel an der Plausibilität der zuvor getroffenen Annahme. Die Annahme aus D18-01, dass sich der Chemotherapieeffekt bei abnehmendem RS weiter verringern würde, kann nicht mehr begründet werden. Hier wird zudem nicht das Ergebnis der nodalpositiven Patientinnen aus RxPONDER auf die nodalnegativen Patientinnen aus TAILORx übertragen, sondern lediglich die damals getroffene Annahme verworfen. Aus der aktuellen Datenlage zu TAILORx ergeben sich keine neuen Erkenntnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Für die Gruppe mit einem RS von 0 bis 10 gibt es weiterhin keine vergleichenden Daten. Daher können keine Aussagen zu einem Chemotherapieeffekt für diese Gruppe gemacht werden (Tabelle 13). Weiterhin würden die Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall mit einem RS von 11 bis 25 einen Schaden erleiden, wenn sie sich gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie entscheiden. Es wird keine separate und abweichende Aussage mehr für prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall mit einem RS von 0 bis 10 getroffen.

Zusammenfassende Nutzen-Schaden-Abwägung

Für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall und mit einem RS von 0 bis 25 ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Nutzen der bereits in die Versorgung eingeführten Biomarker für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall (D23-01B)

Oncotype DX

Die Ableitung des Anhaltspunkts für den Nutzen von Oncotype DX im Addendum D18-01 resultierte zum einen aus der Analyse der vergleichenden Daten für postmenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen > 50 Jahre mit einem mittleren Rezidivrisiko (RS von 11 bis 25) in der Studie TAILORx, in der eine Nichtunterlegenheit der Behandlung ohne Chemotherapie gezeigt werden konnte. Zum anderen wurde eine Bewertung für prämenopausale Patientinnen bzw. Patientinnen ≤ 50 Jahre, basierend auf Annahmen für den RS-Bereich von 0 bis 10, abgeleitet. Zusammenfassend wurde im Addendum D18-01 ein Anhaltspunkt für den Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie für die Gesamtpopulation, d. h. unabhängig vom Menopausenstatus oder Alter, festgestellt.

Der G-BA ist der Bewertung im Addendum D18-01 gefolgt und sah den Nutzen der Methode „biomarkerbasierte Tests beim primären Mammakarzinom“, spezifiziert auf die biomarkerbasierte Analyse bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem, nodalnegativem und nicht metastasiertem Mammakarzinom unter Anwendung der Vorgehensweise des Oncotype DX, als hinreichend belegt an [22]. Daraufhin wurde diese Methode in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt, und zwar uneingeschränkt für Patientinnen jeden Alters.

Im vorliegenden Bericht ändert sich die Einschätzung für prämenopausale Patientinnen grundlegend. Basierend auf der Studie TAILORx wurde bereits im Addendum D18-01 folgende Erkenntnis für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall festgestellt:

- Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25

Aus den Erkenntnissen aus dem vorliegenden Bericht ergibt sich, abweichend von der damaligen Bewertung im Addendum D18-01, Folgendes: Prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall, die mit dem Biomarker Oncotype DX getestet werden und bei denen ein RS von 0 bis 25 ermittelt wird, erhalten ggf. nicht die für sie beste Versorgung, weil sie auf eine Chemotherapie verzichten, von der sie eigentlich profitiert hätten.

MammaPrint

Basierend auf der Studie MINDACT wurde in der vorliegenden Bewertung eine zu den Ergebnissen für den Oncotype DX konsistente Erkenntnislage für Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall festgestellt:

- Anhaltspunkt für einen Schaden einer MammaPrint-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie für die Population mit einem hohen klinischen Risiko ≤ 50 Jahre

Auch aus dieser Bewertung ergibt sich, dass insbesondere Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall, die mit dem Biomarker MammaPrint getestet werden, ggf. nicht die für sie beste Versorgung erhalten, weil sie auf eine Chemotherapie verzichten, von der sie eigentlich profitiert hätten.

Diese Information ist von besonderer Bedeutung, da der G-BA im Jahr 2020 auf Basis des Rapid Reports D19-01 für diesen Biomarker bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall einen Nutzen festgestellt hat. Begründet wurde dies durch eine hinreichende Vergleichbarkeit mit den prognostischen Ergebnissen von Oncotype DX aus der Prognosestudie Vallon-Christersson 2019 [22,23]. Die im vorliegenden Bericht dargestellten Ergebnisse auf Basis einer RCT deuten darauf hin, dass es Risiken birgt, Ergebnisse aus Prognosestudien auf prädiktive Eigenschaften eines Biomarkers, die sich nur mittels RCTs messen lassen, zu übertragen. Dies sei an folgendem Beispiel für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall erläutert.

Bei den Patientinnen mit einem Oncotype DX RS von 11 bis 25 (prämenopausal bzw. postmenopausal) zeigt sich in der Studie TAILORx in der endokrinen Therapiegruppe nach 9 Jahren ein Risiko für ein Ereignis von 16,7 %. In der mit einer chemoendokrinen Therapie behandelten Gruppe war die Kaplan-Meier-Schätzung für das Risiko nur um 1,0 Prozentpunkte kleiner (Tabelle 9 in [2]). Beim MammaPrint zeigt sich bei der Gesamtpopulation (Patientinnen ≤ 50 bzw. > 50 Jahre) in der Studie MINDACT nach 8 Jahren ein entsprechendes Risiko von 16,6 % in der endokrinen Therapiegruppe. Der prognostische Wert (ohne Chemotherapie) nahm also fast exakt den gleichen Wert an wie beim oben beschriebenen Fall des Oncotype DX. In der Gruppe der mit einer chemoendokrinen Therapie Behandelten der Studie MINDACT war das Risiko hingegen deutlich stärker reduziert, nämlich um 4,1 Prozentpunkte (Tabelle S9 in [16]). In diesem Fall bedeutet das, dass bei gleichem Basisrisiko von den durch den MammaPrint identifizierten Patientinnen schätzungsweise 41 von 1000 zusätzlich ein Rezidiv bekommen oder versterben, wenn sie sich gegen eine adjuvante Chemotherapie entscheiden. Bei den vom Oncotype DX identifizierten Patientinnen sind es geschätzt 10 von 1000 mehr bei einer Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie.

Der Nutzen von Biomarkern kann auch nur aus ihrer rein prognostischen Fähigkeit bestehen, nämlich darin, dass die identifizierte Population nur noch ein so geringes Rezidivrisiko aufweist, dass eine Chemotherapie keinen relevanten Effekt mehr zeigen kann. Diesen Anspruch kann insbesondere der MammaPrint in der Studie MINDACT nicht bestätigen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass es sich gemäß der Packungsbeilage des Hersteller Agendia NV (Version M-ROW-133-V6, September 2021) bei MammaPrint

ausschließlich um einen prognostischen Biomarker handelt, der nicht dazu bestimmt sei, Rückschlüsse auf das individuelle Ansprechen von Patientinnen auf eine Therapie zu ziehen [24].

Die neuen Erkenntnisse aus dem vorliegenden Bericht veranschaulichen zudem, dass es wichtig ist, Subgruppen zu analysieren, was sich an den differierenden Ergebnissen zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen zeigt.

EndoPredict und Prosigna

In dieser Bewertung konnten keine neuen Erkenntnisse zu den Biomarkern EndoPredict und Prosigna identifiziert werden. EndoPredict kann gemäß den Angaben des Herstellers Myriad International GmbH unabhängig vom Nodalstatus sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen eingesetzt werden. Prosigna ist hingegen nur bei postmenopausalen Patientinnen indiziert. So heißt es in der deutschen Packungsbeilage des Herstellers Veracyte, Inc. des Prosigna-Gensignaturtests für die Brustkrebs-Prognostik (Version 01, erstellt 2022-05) im Abschnitt zu den Grenzen des Verfahrens, dass die Leistungscharakteristika des Prosigna-Tests für postmenopausale Patientinnen entwickelt wurden und dass die Leistung mit anderen Behandlungskonzepten oder an anderen Patientengruppen nicht nachgewiesen sei [25]. Analog zu MammaPrint wurde der vom G-BA festgestellte Nutzen für Patientinnen ohne Lymphknotenbefall für EndoPredict und Prosigna durch eine hinreichende Vergleichbarkeit mit den prognostischen Ergebnissen von Oncotype DX aus Prognosestudien mit mindestens mäßiger Ergebnissicherheit begründet [22]. Die differierenden Ergebnisse aus RCTs zwischen den Biomarkern MammaPrint und Oncotype DX bestätigen jedoch die Zweifel, ob es gerechtfertigt ist, einen in RCTs gezeigten Nutzen mittels Ergebnissen aus Prognosestudien auf weitere Biomarker zu übertragen, zumal die Daten größtenteils nur von postmenopausalen Patientinnen stammen.

Potenzieller Nutzen von Biomarkern für Patientinnen mit Lymphknotenbefall (D23-01A)

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung des Projekts D23-01A stellen eine Grundlage für die Entscheidung dar, ob ein oder mehrere Biomarker für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt werden. Diese Population hat verglichen mit nodalnegativen Patientinnen allein bedingt durch den klinischen Faktor des Nodalstatus ein höheres Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben.

Im vorliegenden Bericht wurden basierend auf den Studien MINDACT (MammaPrint) und RxPONDER (Oncotype DX) folgende Ergebnisse für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten festgestellt:

- kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer MammaPrint-basierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie in der Population mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter

- Anhaltspunkt für einen Schaden einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie für prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 0 bis 25
- Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Oncotype-DX-basierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie für Patientinnen > 50 Jahre mit einem RS von 0 bis 25

In Bezug auf eine generelle Empfehlung zum Einsatz solcher Biomarker besteht demnach keine konsistente Erkenntnislage. Dies spricht dafür, Brustkrebs-Biomarker als unterschiedliche Interventionen zu betrachten und ihren Nutzen individuell zu bewerten. Das NICE-Komitee stellt entsprechend in der aktuellen Leitlinie fest, dass die Biomarker die Expression verschiedener Gene messen, d. h., Auswahl und Anzahl der Zielgene unterscheiden sich größtenteils zwischen den molekularbiologischen Testprinzipien. Daher seien die Auswirkungen des Menopausenstatus, die in Studien zum Oncotype DX beobachtet wurden, möglicherweise nicht auf andere Biomarker übertragbar [26].

Auf der Website von Exact Sciences Deutschland GmbH [27], dem Hersteller von Oncotype DX, wird der Chemotherapienutzen ausgedrückt in Prozentpunkten basierend auf der Wahrscheinlichkeit für Fernrezidive mit bzw. ohne Chemotherapie dargestellt. Für prämenopausale nodalpositive Patientinnen liegt gemäß Herstellerangaben allein schon bei der Betrachtung der Fernrezidive im RS-Bereich 0 bis 25 ein Chemotherapienutzen von 2,9 Prozentpunkten vor. Diese Aussage ist konsistent zu den Ergebnissen des vorliegenden Berichts, dass der entsprechenden Patientengruppe eine biomarkerunabhängige Strategie zur Therapieentscheidung empfohlen werden sollte.

Übersicht der RCT-Evidenz zur Anwendung von biomarkerbasierten Tests

In den nachfolgenden Tabellen wird die Evidenz aus den eingeschlossenen RCTs für die Anwendung der Biomarker MammaPrint (Tabelle 12) und Oncotype DX (Tabelle 13) zusammengefasst.

Für weitere Biomarker wie EndoPredict und Prosigna werden keine Bewertungen in diesen Tabellen dargestellt, da keine entsprechenden RCT-Daten vorliegen.

Tabelle 12: RCT-Evidenz für die Anwendung des biomarkerbasierten Tests MammaPrint in der Studie MINDACT (hohes klinisches Risiko)

Population und Nutzen-Schaden-Bewertung	Maximale Anzahl zusätzlicher Ereignisse bei Verzicht auf eine Chemotherapie ^a	Schlussfolgerung
≤ 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (D23-01A) ▪ NU nicht gezeigt; kein AHP für einen Nutzen (siehe Abschnitte 4.5.1.1.3 und 4.6.1.1)	Bei einem Verzicht auf eine Chemotherapie ist nicht sichergestellt, dass innerhalb von 8 Jahren nur bis zu 24 ^b von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	RCT-Evidenz spricht nicht für eine Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsunterstützung.
≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall (D23-01B) ▪ AHP für einen Schaden ^c ; NU nicht gezeigt (siehe Abschnitte 4.5.2.1.3 und 4.6.2.1)	Innerhalb von 8 Jahren könnten bis zu 150 von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	RCT-Evidenz spricht gegen eine Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsunterstützung.
> 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (D23-01A) ▪ NU nicht gezeigt; kein AHP für einen Nutzen (siehe Abschnitte 4.5.1.1.3 und 4.6.1.1)	Bei einem Verzicht auf eine Chemotherapie ist nicht sichergestellt, dass innerhalb von 8 Jahren nur bis zu 24 ^b von 1000 Patientinnen > 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	RCT-Evidenz spricht nicht für eine Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsunterstützung.
> 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall → nicht Teil der aktuellen Fragestellung		
▪ ergänzend dargestellt: NU nicht gezeigt (siehe Abschnitt A3.3.2.3)	Bei einem Verzicht auf eine Chemotherapie ist nicht sichergestellt, dass innerhalb von 8 Jahren nur bis zu 24 ^b von 1000 Patientinnen > 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	RCT-Evidenz spricht nicht für eine Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsunterstützung.
a. bezogen auf die obere 95 %-KI-Grenze der Risikodifferenz b. entspricht der NU-Schwelle von 2,4 Prozentpunkten nach 8 Jahren c. einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie AHP: Anhaltspunkt; KI: Konfidenzintervall; NU: Nichtunterlegenheit (bezogen auf das krankheitsfreie Überleben); RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 13: RCT-Evidenz für die Anwendung des biomarkerbasierten Tests Oncotype DX (RS 0–25)

Population und Nutzen-Schaden-Bewertung	Maximale Anzahl zusätzlicher Ereignisse bei Verzicht auf eine Chemotherapie ^a	Schlussfolgerung
Prämenopausal / ≤ 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (RxPONDER, D23-01A) <ul style="list-style-type: none"> RS 0–25: AHP für einen Schaden^b; NU nicht gezeigt (siehe Abschnitte 4.5.1.2.3 und 4.6.1.2) 	Innerhalb von 5 Jahren könnten bis zu 91 von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre ^c mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	RCT-Evidenz spricht gegen eine Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsunterstützung.
Prämenopausal / ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall (TAILORx, D23-01B) <ul style="list-style-type: none"> RS 11–25: AHP für einen Schaden^b; NU nicht gezeigt (siehe Abschnitte 4.5.2.2.3 und 4.6.2.2) RS 0–10: keine RCT-Daten vorhanden, NU nicht beurteilbar (siehe Abschnitt 4.6.2.2) 	Innerhalb von 10 Jahren könnten bis zu 90 von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 11 bis 25 mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie. Eine Einschätzung für Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 ist nicht möglich, weil keine Daten zur Risikodifferenz vorliegen.	RCT-Evidenz spricht gegen eine Anwendung des Biomarkers zur Entscheidungsunterstützung.
Postmenopausal / > 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (RxPONDER, D23-01A) <ul style="list-style-type: none"> RS 0–25: NU wird gezeigt; AHP für einen Nutzen^b (siehe Abschnitte 4.5.1.2.3 und 4.6.1.2). 	Innerhalb von 5 Jahren könnten bis zu 14 von 1000 Patientinnen > 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	prädiktive Anwendung des Biomarkers durch RCT-Evidenz gestützt
Postmenopausal / > 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall (TAILORx) → nicht Teil der aktuellen Fragestellung		
<ul style="list-style-type: none"> RS 11–25: NU wird gezeigt; AHP für einen Nutzen^b (siehe Abschnitt A3.3.2.3) RS 0–10: keine RCT-Daten vorhanden, NU nicht beurteilbar Annahme der NU für RS 0–10 basierend auf der NU für RS 11–25 plausibel 	Innerhalb von 10 Jahren könnten bis zu 13 von 1000 Patientinnen > 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.	prädiktive Anwendung des Biomarkers durch RCT-Evidenz gestützt
<p>a. bezogen auf die obere 95 %-KI-Grenze der Risikodifferenz</p> <p>b. einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie</p> <p>c. bzw. bis zu 79 bei prämenopausalen Patientinnen</p> <p>AHP: Anhaltspunkt; KI: Konfidenzintervall; NU: Nichtunterlegenheit (bezogen auf das krankheitsfreie Überleben); Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RS: Recurrence Score</p>		

Menopausenstatus und Alter

In den eingeschlossenen Studien wurde der Menopausenstatus unterschiedlich definiert. In MINDACT wurde lediglich ein annähernder Menopausenstatus durch eine Altersgrenze von 50 Jahren definiert. In RxPONDER und TAILORx wurden dagegen Kriterien wie Menstruation und Ovarektomie und in TAILORx darüber hinaus der FSH-Wert für die Definition herangezogen. TAILORx ist dabei die einzige der 3 Studien, in der die Perimenopause im Rahmen der Definition thematisiert wird, allerdings ohne definierte Abgrenzung gegenüber der Prämenopause (siehe Abschnitt 4.2.2.2).

Das Alter kann nur annäherungsweise der Zuteilung zur Prämenopause oder Postmenopause dienen. Dies spiegelt sich bspw. in den Analysen der Studie RxPONDER wider, in denen Abweichungen von mehr als 200 Patientinnen (von ca. 5000 randomisierten Patientinnen) zwischen den Einteilungen in prämenopausale Patientinnen und Patientinnen ≤ 50 Jahre bzw. postmenopausale Patientinnen und Patientinnen > 50 Jahre vorliegen (Tabelle 36).

Rolle der Ovarialfunktion bei der Behandlung von prämenopausalen Patientinnen

In den beim G-BA im Rahmen der Bekanntmachung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen zu den beiden Aufträgen dieses Berichtes sowie aus dem Anhörungsverfahren zu diesem Bericht spielt das Thema Suppression der Ovarialfunktion (OFS) eine prominente Rolle. Obwohl dies die Fragestellung dieses Berichts nicht direkt berührt, wurden daher zu den eingeschlossenen Studien Details der Chemotherapie und einer OFS-Induktion im Abschnitt 4.2 beschrieben. Zudem werden nachfolgend entsprechende Erkenntnisse skizziert.

Seit einigen Jahren findet eine Diskussion rund um die Gründe für den beobachteten Nutzen einer adjuvanten systemischen Chemotherapie insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen statt. Es wird vermutet, dass die Chemotherapie neben der cytotoxischen Wirkung einen supprimierenden Einfluss auf die Funktion der Eierstöcke (Ovarialfunktion) ausübt [10,14,16,26]. Da die Ovarialfunktion nach der Menopause weitestgehend zum Erliegen kommt, ist dieser vermutete Effekt der Chemotherapie charakteristisch für prämenopausale Patientinnen.

In der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms von Juni 2021 [13] wird für die endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen folgende Empfehlung gegeben: Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovarektomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden. Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen (Empfehlung 4.114).

Auch in der NICE-Leitlinie wird auf dieses Thema eingegangen. Gemäß NICE ist eine Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen wahrscheinlich wirksamer als bei postmenopausalen Patientinnen. Klinische Expertinnen und Experten waren sich im Rahmen der Leitlinienerstellung einig, dass es eine plausible biologische Erklärung für den unterschiedlichen Nutzen der Chemotherapie bei prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen gibt: Eine Chemotherapie kann die Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen unterdrücken, was für die beobachteten Behandlungseffekte verantwortlich sein könnte. Die an der Leitlinienerstellung beteiligten Expertinnen und Experten wiesen auch darauf hin, dass das Risiko, fälschlicherweise auf eine Chemotherapie zu verzichten, bei prämenopausalen Patientinnen höher sei als bei postmenopausalen Patientinnen [26].

Gemäß Piccart 2021 [16] könne nicht davon ausgegangen werden, dass die Chemotherapie sicher durch eine OFS ersetzt werden kann. Diese Ungewissheit müsse Patientinnen im Rahmen der gemeinsamen Entscheidungsfindung mitgeteilt werden. Kalinsky 2021 [10] betonen, dass in RxPONDER nicht untersucht wurde, ob die Chemotherapie durch eine OFS ersetzt werden kann; diese Frage könne in einer zukünftigen randomisierten Studie untersucht werden.

Francis stellt in ihrem narrativen Review die Frage, ob OFS die adjuvante Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit mittlerem Risiko ersetzen kann. Die Autorin kommt zu dem Schluss, dass die Rolle der Verwendung von OFS kombiniert mit einer oralen adjuvanten endokrinen Therapie als Alternative zu einer Chemotherapie mit anschließender oraler endokriner Therapie bei Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem prämenopausalem Brustkrebs im Frühstadium in Betracht gezogen werden könne [28]. Es kann festgehalten werden, dass zum Thema OFS noch einiger Forschungsbedarf besteht und dass sie in der aktuellen Versorgung eine relevante Rolle spielt.

6 Fazit

Projekt D23-01A: Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten

Für die Population der Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker und vom Menopausenstatus ein unterschiedliches Fazit:

Bei Verwendung von MammaPrint:

- kein Anhaltspunkt für einen Nutzen in der Gruppe mit einem hohen klinischen Risiko unabhängig vom Alter

Bei Verwendung von Oncotype DX Breast Recurrence Score (Oncotype DX):

- ein Anhaltspunkt für einen Schaden bei prämenopausalen Patientinnen bzw. bei Patientinnen bis einschließlich 50 Jahre bzw. sowie
- ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei Patientinnen über 50 Jahre

Relevante Daten aus RCTs lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie RxPONDER) vor. Für keinen Biomarker wurden aktuelle Prognosestudien identifiziert.

Projekt D23-01B: Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall

Für die Population der prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall ergibt sich für eine biomarkerbasierte Entscheidung gegen eine Chemotherapie abhängig vom betrachteten Biomarker folgendes Fazit:

- bei Verwendung von MammaPrint ein Anhaltspunkt für einen Schaden spezifisch für die Gruppe mit hohem klinischen Risiko
- bei Verwendung von Oncotype DX ein Anhaltspunkt für einen Schaden

Relevante Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) lagen ausschließlich für die genannten Biomarker MammaPrint (Studie MINDACT) und Oncotype DX (Studie TAILORx) vor.

Projektübergreifendes Fazit

In beiden Projekten wurden keine RCTs identifiziert, die 2 biomarkerbasierte Entscheidungsstrategien vergleichen. Aus den zuvor beschriebenen Ergebnissen lässt sich keine Einschätzung zu einer generellen biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie ableiten,

da sich klare Unterschiede im Nutzen-Risiko-Profil der beiden in den RCTs untersuchten Biomarker zeigen. Entsprechend lassen sich aus den Ergebnissen zu MammaPrint und Oncotype DX keine Einschätzungen zu weiteren Biomarkern wie bspw. EndoPredict und Prosigna ableiten, zu denen keine geeigneten Daten vorliegen.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf der Projekte

Der G-BA hat am 12.05.2023 das IQWiG mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten beauftragt (Projekt D23-01A).

Der G-BA hat am 21.09.2023 das IQWiG mit einer zusätzlichen Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall beauftragt (Projekt D23-01B).

Es wurde auf die Einbindung einer oder eines externen Sachverständigen verzichtet. Am 14.06.2023 wurden Betroffene konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie Patientinnen (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen.

Der gemeinsame Berichtsplan in der Version 1.0 vom 27.11.2023 wurde am 04.12.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der gemeinsame Vorbericht in der Version 1.0 vom 13.06.2024, wurde am 20.06.2024 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.07.2024 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 06.08.2024 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende gemeinsame Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen, die Würdigung der Argumente und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

Bisherige Untersuchungen des IQWiG zu Biomarkern beim Mammakarzinom und resultierende G-BA-Beschlüsse

Gemäß Auftrag des G-BA vom 03.01.2013 untersuchte das IQWiG in der Nutzenbewertung D13-02 [29] eine Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator(uPA)- und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1(PAI-1)-gestützte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Systemtherapie im Vergleich zu einer Entscheidungsstrategie unabhängig von uPA und PAI-1, jeweils bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom und intermediärem Rezidivrisiko nach R0-Primäroperation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte [29].

Der G-BA hat am 22.04.2014 das IQWiG mit der Nutzenbewertung D14-01 [1] von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit und ohne Lymphknotenbefall (0 bis 3 befallene Lymphknoten) beauftragt.

Am 06.07.2018 wurde das IQWiG durch den G-BA daraufhin mit einem Addendum D18-01 [2] zum Abschlussbericht D14-01 beauftragt zur Bewertung von 2 damals aktuell publizierten Studien.

Am 12.07.2019 hat der G-BA 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 in Form des Rapid Reports D19-01 [3] beauftragt als Aktualisierung zum Auftrag D14-01.

Unter Berücksichtigung der Berichte des IQWiG hat der G-BA am 20.06.2019 und 15.10.2020 beschlossen [30,31], für die Anwendung bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem, nodalnegativem und nicht metastasiertem Mammakarzinom unabhängig vom Menopausenstatus die folgenden 4 biomarkerbasierten Tests in die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung aufzunehmen: Oncotype DX Breast Recurrence Score, EndoPredict, MammaPrint und Prosigna.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht 1.0 im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht 1.0:

- Spezifizierung der Population
 - Unter Patientinnen werden in diesem Bericht erkrankte Personen ohne Y-Chromosom verstanden. Eine Einteilung nach dem sozialen Geschlecht sowie

weitere Aspekte wie z. B. zum Thema Transgender oder zur Intersexualität bleiben unberücksichtigt.

- Unter Patientinnen mit nicht metastasiertem Mammakarzinom werden in diesem Bericht Patientinnen verstanden, die sich in einem frühen Brustkrebs-Stadium befinden mit lokoregional begrenzter Primärerkrankung, also ohne Fernmetastasen. Zudem werden nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen der Primärtumor möglichst vollständig entfernt wurde.
- Spezifizierung der Effektmodifikatoren
 - Für die Population im Projekt D23-01B und Subgruppenanalysen im Projekt D23-01A wurden Angaben aus Studien zum Effektmodifikator Menopausenstatus verwendet. Dafür wurden die biologischen Definitionen für Prämenopause, Postmenopause und – falls vorhanden – Perimenopause oder die Definitionen über das Alter (≤ 50 Jahre bzw. > 50 Jahre) verwendet.
 - Der Interaktionstest zur Untersuchung der Ergebnisse hinsichtlich der zuvor genannten Effektmodifikatoren erfolgte anhand des Hazard Ratios.
- Spezifizierung biomarkerbasierter Test
 - Einige der im Abschlussbericht D14-01 genannten biomarkerbasierten Tests werden aktuell nicht mehr angeboten bzw. hergestellt. In den Projekten D23-01A und D23-01B wurden daher Studien ausgeschlossen, welche ausschließlich die folgenden nicht mehr angebotenen / hergestellten Biomarker verwendeten: Mammostrat, MapQuandt DX, Rotterdam 76 gene signature, Radox BCA.
- Spezifizierung der Prüfung auf Nichtunterlegenheit
 - Die Fragestellungen des vorliegenden Berichts werden vorrangig über die Formulierung einer Nichtunterlegenheitsfrage in Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben bearbeitet. Zur Prüfung auf Nichtunterlegenheit werden 3 Prozentpunkte als relevante obere Grenze des 95 %-KI für die Risikodifferenz (zwischen chemoendokrin und endokrin behandelten Patientinnen) beim Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 10 Jahren angewendet. Unter Annahme eines linearen Anstiegs des Risikos über 10 Jahre wird bei einer kürzeren Nachbeobachtungsdauer eine angepasste Nichtunterlegenheitsschwelle verwendet.
- Spezifizierung der Rolle des Endpunkts Gesamtüberleben
 - Die Überlegenheitsfragestellung des Gesamtüberlebens wird nur dann entscheidend für die Nutzen-Schaden-Abwägungen, wenn ein statistisch signifikanter Schaden vorliegt. Die Prüfung auf Nichtunterlegenheit beim krankheitsfreien Überleben wird in solchen Fällen trotzdem durchgeführt, fällt aber angesichts des Schadens bei der Gesamtmortalität weniger stark ins Gewicht.

- Spezifizierung der Nutzen-Schaden-Abwägung
 - Gemäß Methodik wird in dem Fall, dass die vorliegenden Daten keine der 3 Aussagen Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt zulassen, die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Dieser Fall tritt u. a. bei einer nicht gezeigten Nichtunterlegenheit auf. Diese Formulierung wird in den vorliegenden Nutzenbewertungen geändert in: „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen vor“, da eine nicht gezeigte Nichtunterlegenheit die Gefahr eines Schadens birgt.

Abschlussbericht 1.0 im Vergleich zum Vorbericht 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht 1.0:

- Aufnahme neuer Daten
 - Im Projekt D23-01A wurden für MINDACT neue 10-Jahres-Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben in den Bericht eingefügt (siehe Abschnitt 4.5.1.1, Tabelle 33, Tabelle 35).
 - Im Projekt D23-01B wurden für TAILORx neue 10-Jahres-Daten wie auch Daten zu 11 bzw. 12 Jahren zu den Endpunkten Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben in den Bericht eingefügt (siehe Abschnitt 4.5.2.2, Tabelle 39, Tabelle 41).
- Aktualisierung der Informationsbeschaffung
 - Es wurden Update-Literaturrecherchen durchgeführt. Die Datumsangaben der Literaturrecherchen und Flowcharts wurden aktualisiert. Die Listen der ausgeschlossenen Publikationen wurden aktualisiert (Kapitel A7). Es wurde ein Abschnitt zur Anhörung eingefügt (Abschnitt A3.1.3.2.3).
- Wesentliche inhaltliche Ergänzungen
 - In der Studienbeschreibung von MINDACT wurde die Textstelle zur Suppression der Ovarialfunktion aktualisiert (siehe Abschnitt 4.2.1.1).
 - Im Abschnitt 4.2.3 wurde der Abschnitt für das klinische Risiko bei RxPONDER aktualisiert (Tabelle 26).
 - In Kapitel 5 wurde ein Absatz zur Suppression der Ovarialfunktion mit Betrachtung der interdisziplinären S3-Leitlinie ergänzt.
 - In den Abschnitten A4.2.1 und A4.2.2 wurden die Angaben zu 2 Leitlinien aktualisiert.
 - Der Abschnitt A4.3 zur Würdigung von Argumenten aus den Stellungnahmen wurde ergänzt.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Die Bewertungen der Projekte D23-01A und D23-01B werden auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [8] erstellt.

Der Nutzen wird in beiden Projekten jeweils auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bewertet. Außerhalb der Nutzenbewertung werden ausschließlich für das Projekt D23-01A zur Information des G-BA auch Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien) ergänzend dargestellt, siehe Abschnitt A2.4.

Die Zielpopulation in der bisherigen Nutzenbewertung D14-01 [1] und dem Rapid Report D19-01 [3] waren sowohl Patientinnen mit Befall der Lymphknoten (1 bis 3) als auch Patientinnen ohne Befall der Lymphknoten. Somit stellen diese früheren Berichte des IQWiG die Grundlage der Informationsbeschaffung für die aktuellen Nutzenbewertungen der Projekte D23-01A und D23-01B dar. Zugleich finden die projektspezifischen methodischen Festlegungen der vorherigen Biomarker-Berichte [1,3,32] auch hier Berücksichtigung.

Im Rapid Report D19-01 [3] wurden keine Biomarker identifiziert, die ein so ähnliches molekularbiologisches Testprinzip (bspw. Auswahl und Anzahl der Zielgene) zeigten, dass eine Konkordanz zu erwarten wäre. Dies wurde durch die Ergebnisse dieses Rapid Reports bestätigt, in dem lediglich ein geringes Ausmaß an Konkordanz zwischen den untersuchten Biomarkern festgestellt wurde. Das Ausmaß an Konkordanz lag je nach Biomarkerpaar zwischen 43 % und 74 %. Somit sind für die Projekte D23-01A und D23-01B keine Erkenntnisse aus Konkordanzstudien¹ zu erwarten, die die Übertragung eines ggf. festgestellten Nutzens von einem Biomarker auf einen weiteren ermöglichen könnten. Daher wird in den vorliegenden Nutzenbewertungen jeweils auf die Identifizierung und Darstellung von Konkordanzstudien verzichtet.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die genannten Einschlusskriterien gelten für die beiden Projekte D23-01A und D23-01B gleichermaßen, sofern es nicht anders angegeben wird.

¹ Diese Studien untersuchen die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker [32].

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem und nicht metastasiertem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten aufgenommen (Projekt D23-01A).

In die Bewertung werden Studien mit prämenopausalen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall aufgenommen (Projekt D23-01B).

In beiden Projekten handelt es sich bei der Population jeweils um Patientinnen nach R0-Primäroperation. Für beide Projekte müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, wie es dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms gemäß aktuellen Leitlinienempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) [5] entspricht.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention ist ein biomarkerbasierter Test zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie.

Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptorstatus, Classification-of-Malignant-Tumours(TNM)-Status etc.) enthalten sind [5]. Der Auswertungsalgorithmus und auch die Grenzwerte der Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein.

Die Vergleichsintervention ist eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine 2. biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität und Morbidität
 - Gesamtüberleben
 - krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunkts wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Nebenwirkungen
 - unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der jeweils relevanten Population mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar.

A2.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertungen einfließen.

In Anhang A des Berichtsplans von D14-01 [32] wurden bereits geeignete RCT-Studiendesigns wie z. B. das Interaktionsdesign, Strategiedesign oder Anreicherungsdesign detailliert dargestellt, auf welche an dieser Stelle verwiesen wird.

A2.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 1 Jahr. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und krankheitsfreies Überleben wird eine Nachbeobachtungsdauer von idealerweise 10 Jahren festgelegt. Analog dem Vorgehen im Bericht D14-01 werden für den Fall, dass keine Daten zu einer Nachbeobachtungsdauer von ca. 10 Jahren vorliegen, auch Zwischenauswertungen laufender RCTs von mindestens 5 Jahren dargestellt, um eine Abschätzung der zu erwartenden Ergebnisse für den relevanten 10-Jahres-Zeitraum vorzunehmen.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 14 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 14: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (RCTs)

Einschlusskriterien	
E1-A	Population Projekt D23-01A: Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem und nicht metastasiertem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E1-B	Population Projekt D23-01B: prämenopausale Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne Lymphknotenbefall (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: biomarkerbasierter Test zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: jegliche biomarkerunabhängige oder eine 2. biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also z. B. Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
E6	Studiendauer: mindestens 1 Jahr bzw. 10 Jahre (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [33] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [34] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium für RCTs; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1-A bzw. E1-B (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1-A bzw. E1-B, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Informationsbeschaffung

Der Abschnitt A2.2 gilt gleichermaßen für beide Projekte D23-01A und D23-01B.

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 27.04.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Kapitel A8. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten werden hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung knüpft an diejenige der vorangegangenen Nutzenbewertung D14-01 [1] und des Rapid Reports D19-01 [3] an. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den in den vorherigen Berichten nicht abgedeckten Zeitraum.

Da sich die Projekte D23-01A und D23-01B nicht auf bestimmte biomarkerbasierte Tests beschränken, werden alle Publikationen, die in der Bewertung D19-01 das Einschlusskriterium E2 (Prüfintervention bzw. Biomarker) nicht erfüllten, gesichtet.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertungen einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertungen eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wurden folgende Hersteller:

- Agendia NV
- BioMedica Diagnostics, Inc.
- Biotheranostics, Inc. | A Hologic Company
- Exact Sciences Deutschland GmbH
- Janssen-Cilag GmbH
- Myriad Genetics, Inc.
- NanoString Technologies, Inc.
- NeoGenomics Laboratories, Inc.
- QIAGEN GmbH
- Sekisui Diagnostics LLC
- Veracyte, Inc.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Juni 2019 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Aufgrund der vorangegangenen Nutzenbewertungen werden die Suchen auf das Publikationsdatum ab August 2019 eingeschränkt.

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [35], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 14 und Tabelle 16) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

Der Abschnitt A2.3 gilt gleichermaßen für beide Projekte D23-01A und D23-01B.

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Für alle Studien wird zunächst die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung bewertet. Ergibt sich daraus ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse, so werden die restlichen endpunktübergreifenden Kriterien nur noch in Hinblick darauf überprüft, ob so gravierende Probleme bestehen, dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind. Sind die Ergebnisse bezüglich beider Kriterien (Randomisierungssequenz, verdeckte Gruppenzuteilung) potenziell niedrig verzerrt, werden auch die restlichen endpunktübergreifenden Kriterien für die Studien bewertet und das Prüfergebnis für alle Kriterien dokumentiert. Im Falle subjektiver oder subjektiv erhobener Endpunkte ergibt sich aus einer fehlenden Patientenverblindung bereits ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial, sodass für die Bewertung der weiteren Kriterien des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in diesem Fall wie zuvor beschrieben verfahren wird.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [36] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische

Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.6). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespalten und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [37]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

A2.3.4 Prüfung auf Nichtunterlegenheit

Die in der vorliegenden Bewertung untersuchten biomarkerbasierten Tests sollen der Entscheidungsunterstützung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom dienen. Patientinnen, die der Empfehlung eines Biomarkertests

folgen und auf eine Chemotherapie verzichten, setzen sich einem potenziell erhöhten Risiko für ein Rezidiv aus im Vergleich zu Patientinnen, die entsprechend einer biomarkerunabhängigen Strategie mit einer Chemotherapie behandelt werden. Dieses Rezidivrisiko unter einer biomarkerbasierten Behandlungsstrategie sollte nur so geringfügig erhöht sein, dass es durch den Vorteil der vermiedenen Chemotherapie-Nebenwirkungen aufgewogen wird. Methodisch wird diese Anforderung über die Formulierung einer Nichtunterlegenheitsfrage in Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben bearbeitet.

Im Folgenden wird die entsprechende projektspezifische Methodik zur Ableitung einer Nutzaussage dargestellt. Als Schwelle für die Bewertung der Nichtunterlegenheit für die Risikodifferenz beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren werden 3 Prozentpunkte (obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls) festgelegt (vergleiche D18-01). Diese Schwelle von 3 Prozentpunkten entspricht der Größenordnung, die von der American Society of Clinical Oncology (ASCO) als akzeptable Schwelle für die Risikodifferenz genannt wird [38]. Liegen Kaplan-Meier-Schätzungen für das krankheitsfreie Überleben vor, so basieren die Interpretationen der Ergebnisse auf den gegebenenfalls daraus ableitbaren Risikodifferenzen. Alternativ kann das 95 %-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio zur Prüfung der Nichtunterlegenheit verwendet werden. Eine Herleitung einer Nichtunterlegenheitsgrenze für das Hazard Ratio hängt vom Basisrisiko der relevanten Population ab. Die Methodik der Herleitung einer Nichtunterlegenheitsgrenze für das Hazard Ratio in Abhängigkeit vom Basisrisiko ist in D18-01 Anhang B [2] erläutert.

A2.3.5 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.7).

A2.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus

Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter,
- Projekt D23-01A: Menopausenstatus (prä- / postmenopausal),
- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (z. B. Tumorgröße) [32].

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.7).

A2.3.7 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 15 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 15: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [8]).						

Abschließend erfolgt jeweils separat für die beiden Projekte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

A2.4 Ergänzende Darstellung von Prognosestudien für Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Der G-BA hat am 15.10.2020 beschlossen [31], auf Basis der Darstellung von Prognosestudien im Rapid Report D19-01 neben Oncotype DX Breast Recurrence Score auch die biomarkerbasierten Tests EndoPredict, MammaPrint und Prosigna im Anwendungsgebiet nodalnegativer Patientinnen in die vertragsärztliche Versorgung aufzunehmen. Gemäß Auftrag des G-BA wurden die Daten im Rapid Report D19-01 nicht im Sinne einer Nutzenbewertung ausgewertet. Im vorliegenden Bericht werden für das Projekt D23-01A (nodalpositive Patientinnen) die Daten zu Prognosestudien ebenfalls nur ergänzend und rein deskriptiv dargestellt, und zwar hinsichtlich des Risikos testnegativer Patientinnen, bei Verzicht auf eine adjuvante systemische Chemotherapie im Verlauf von mindestens 5 Jahren ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben.

A2.4.1 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien für die ergänzende Darstellung

In folgenden Punkten entspricht die hier angewendete Methodik dem G-BA-Auftrag für D19-01, welche teilweise von dem Bericht D14-01 abgewichen ist. (Die ursprüngliche Methodik aus dem Abschlussbericht D14-01 ist daher zusätzlich in Klammern dargestellt.)

- Prognosestudien werden eingeschlossen, wenn die Nachbeobachtung mindestens 5 Jahre betrug (statt 10 Jahre).

- Bei einer gemeinsamen Auswertung mehrerer Kohorten in einer Prognosestudie führt eine fehlende Berücksichtigung des Studieneffekts in der Modellierung nicht zum Ausschluss.
- Es werden zusätzlich die Endpunkte Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben betrachtet (statt nur krankheitsfreies Überleben).

A2.4.1.1 Population

Die Population zu Prognosestudien entspricht der gleichen Population wie in RCTs des Projekts D23-01A und ist in dem Abschnitt A2.1.1 beschrieben.

A2.4.1.2 Biomarker

Als relevante Biomarker werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Darunter wird jeglicher biomarkerbasierte Test verstanden, mit dem man prognostische Aussagen über Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben oder das Rezidivrisiko der Zielpopulation treffen kann. Der Auswertungsalgorithmus und auch die Grenzwerte des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein.

A2.4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität und Morbidität
 - Gesamtüberleben
 - krankheitsfreies Überleben
 - rezidivfreies Überleben

Dabei sind diese Endpunkte sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant und werden daher vergleichend betrachtet.

A2.4.1.4 Studientypen

Es werden prospektiv geplante Kohortenstudien mit nachvollziehbarem Patientenfluss betrachtet, aus denen sich das Gesamtüberleben, krankheitsfreie Überleben oder Risiko für Rezidive ableiten lässt.

Auch geeignet sind prospektiv geplante Prognosestudien, in denen konserviertes Tumormaterial retrospektiv mit einem Biomarker untersucht wurde.

A2.4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Prognosestudien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 5 Jahren.

A2.4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.4.1.7 Studiengröße

Aufgrund der nur ergänzenden Darstellung werden Prognosestudien erst ab einer Stichprobengröße der relevanten Population von 200 Patientinnen eingeschlossen.

A2.4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 16 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die ergänzende Darstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 16: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss im Projekt D23-01A (Prognosestudien)

Einschlusskriterien	
P1	Population: Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem und nicht metastasiertem Mammakarzinom und 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A2.4.1.1)
P2	Biomarker: biomarkerbasierter Test gemäß Abschnitt A2.4.1.2
P3	Endpunkte: Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und rezidivfreies Überleben (siehe auch Abschnitt A2.4.1.3)
P4	Studientyp: Prognosestudien bzw. prospektiv geplante Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.4.1.4)
P5	Studiendauer: mindestens 5 Jahre (siehe auch Abschnitt A2.4.1.5)
P6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
P7	Studiengröße: mindestens 200 Patientinnen (siehe auch Abschnitt A2.4.1.7)
P8	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [33] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [34] oder STROBE-Statements [39] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; P: Einschlusskriterium für Prognosestudien zur ergänzenden Darstellung; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

A2.4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium P1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die das Einschlusskriterium erfüllen, wird auf diese

Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium P1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen vorliegen, die das Einschlusskriterium erfüllen. Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium P2 erfüllen (Biomarker).

A2.4.2 Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung für Prognosestudien entspricht der für RCTs (siehe Abschnitt A2.2).

Da Prognosestudien im Projekt D23-01A von nachrangiger Bedeutung sind, wurde auf eine Suche nach diesem Studientyp in Studienregistern verzichtet.

A2.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die zur Einschätzung einer Aussagesicherheit notwendige qualitative Ergebnissicherheit wird ausschließlich anhand des Anteils der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen beurteilt. Ein Berücksichtigungsanteil von unter 70 % ergibt eine geringe, einer von 70 % bis 90 % eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ein Berücksichtigungsanteil von über 90 % wird als hohe qualitative Ergebnissicherheit bewertet.

Bei diesem Anteil handelt es sich um das Verhältnis der in der jeweiligen Auswertung berücksichtigten Patientinnen zu den Patientinnen, die in der Auswertung eigentlich einzuschließen wären;

$\frac{\text{in der Auswertung berücksichtigte Patientinnen}}{\text{in der Auswertung einzuschließende Patientinnen}} \geq \text{z. B. } 70 \% \text{ Berücksichtigungsanteil.}$

In die Berechnung des Anteils der in der Auswertung berücksichtigten Patientinnen (Tumorproben) gehen nur diejenigen Tumorproben ein, die für die Bewertung im Projekt D23-01A relevant sind. Bleiben in der Auswertung Tumorproben von Patientinnen unberücksichtigt, die für die Fragestellung des Projekts D23-01A nicht relevant sind (z. B. Patientinnen, die Chemotherapie erhielten oder Hormonrezeptor-negativ sind), dann hat das keine Konsequenzen für die Berechnung des Anteils berücksichtigter Patientinnen. Ebenso wenig werden fehlende Tumorproben berücksichtigt, bei denen man davon ausgehen kann, dass ihre Daten zufallsbedingt und krankheitsunabhängig fehlen (z. B. wegen einer nicht erfolgreichen Bestimmung der Markerausprägung). Wenn allerdings Tumorproben fehlen oder nicht ausreichend Tumormaterial im Gewebekblock zur Verfügung steht, wird angenommen, dass nur 1 Drittel zufällig fehlt und die verbleibenden 2 Drittel krankheitsbedingt, also nicht zufällig fehlen (z. B. wegen eines sehr kleinen Tumors). Diese werden als Tumorproben von Patientinnen betrachtet, die in der Auswertung einzuschließen wären.

A2.4.4 Darstellung der Einzelstudien

Prognosestudien mit einer geringen qualitativen Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt A2.4.3) werden nicht ergänzend dargestellt.

Ergebnisse aus Prognosestudien, die für die Fragestellung des Projekts D23-01A relevant sind und die bereits für die Berichte D14-01 und D19-01 extrahiert wurden (Auswertungen zur Population mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten), werden im Projekt D23-01A nicht erneut dargestellt. Solche Ergebnisse sind im Abschlussbericht D14-01 im Abschnitt A4.3.2 in der Tabelle 26 (N1 bei Gnant 2014 [40,41]) und in D19-01 im Abschnitt 5.2.3 in den Tabellen 15, 17, 18, 19, 21, 23, 24 und 25 zu finden.

Alle Ergebnisse aus der aktuellen Informationsbeschaffung werden rein deskriptiv und in verkürzter Form dargestellt.

Die Darstellung orientiert sich dabei an den Tabellen aus den Berichten D14-01 und D19-01. Dies umfasst die Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation sowie die Ergebnisse zu den Endpunkten.

Die Daten werden zusätzlich zu einer biomarkerübergreifenden tabellarischen Übersicht zusammengefasst, um den Vergleich der Evidenz zu den einzelnen Biomarkertests zu ermöglichen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 IQWiG-Berichte D14-01, D18-01 und D19-01

Aus den vorangegangenen Berichten zum Thema Brustkrebs-Biomarker waren die in Tabelle 17 dargestellten 3 relevanten RCTs bereits bekannt.

Tabelle 17: In den Berichten D14-01, D18-01 und D19-01 identifizierte relevante RCTs

Studie	Verfügbare Dokumente				
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Relevant für Projekt D23-01A	Relevant für Projekt D23-01B
MINDACT	ja [9,42] ^a	ja [43,44] / nein	nein	ja	ja
RxPONDER	nein	ja [45,46] / nein	nein	ja	nein
TAILORx	ja [11,12,14] ^a	ja [47-49] / ja [49]	nein	nein	ja

a. Das Studienprotokoll wurde im Rapid Report D19-01 nicht im Studienpool zitiert, ist hier aber der Vollständigkeit halber ergänzt.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Studien Martin 2014 [50] und Paik 2006 [51,52] wurden bereits im Abschlussbericht D14-01 beschrieben. Da sie aber keine neuen Informationen zu den aktuellen Fragestellungen beitragen, werden sie im vorliegenden Bericht nicht mehr berücksichtigt.

Zudem wurden für die in den vorangegangenen Berichten D14-01, D18-01 und D19-01 genannten relevanten sowie laufenden RCTs geprüft, ob z. B. in den jeweiligen Studienregistereinträgen mittlerweile ein aktueller Ergebnisbericht enthalten ist (Tabelle 17 und Tabelle 23).

A3.1.2 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Es wurden 6 systematische Übersichten identifiziert für die Sichtung der Referenzlisten (siehe Abschnitt A7.1).

A3.1.3 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.3.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.3.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Kapitel A8. Die letzte Suche fand am 14.06.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.2.

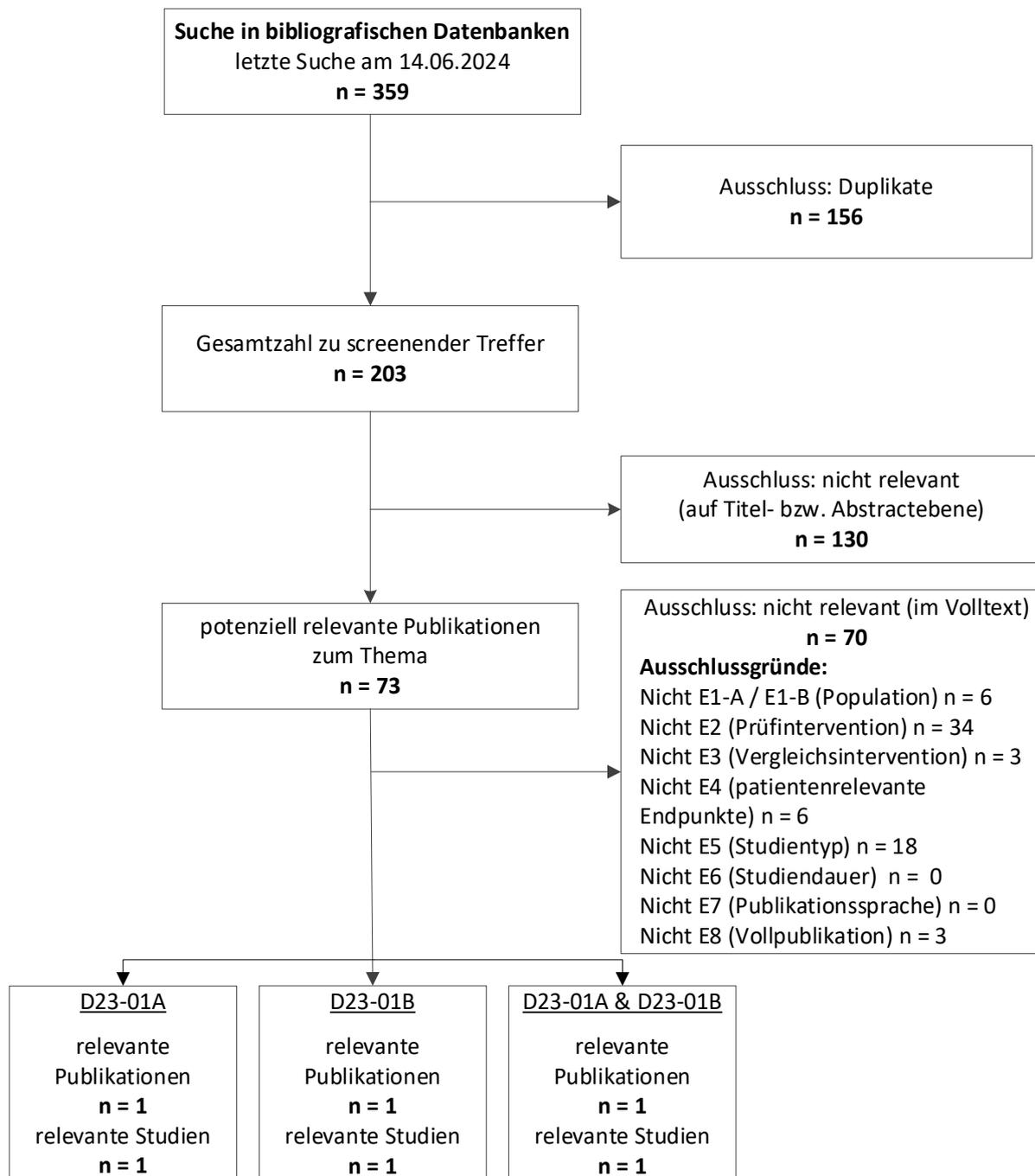


Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselktion für RCTs (Projekte D23-01A und D23-01B)

A3.1.3.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen, neuen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente für die Projekte D23-01A und D23-01B identifiziert.

In den Studienregistern wurden darüber hinaus in den Berichten D14-01, D18-01 und D19-01 Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 20.06.2024 statt.

A3.1.3.1.3 Herstelleranfragen

Agendia NV unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. BioMedica Diagnostics, Inc.; Biotheranostics, Inc. | A Hologic Company; Exact Sciences Deutschland GmbH; Janssen-Cilag GmbH; Myriad International GmbH; NanoString Technologies, Inc.; NeoGenomics Laboratories, Inc.; QIAGEN GmbH; Sekisui Diagnostics LLC und Veracyte, Inc. unterschrieben diese nicht.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 18):

Tabelle 18: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
MINDACT	Agendia NV	Subgruppenanalysen für das Projekt D23-01A und Projekt D23-01B [53,54]
TAILORx	Exact Sciences Deutschland GmbH	Subgruppenanalyse für das Projekt D23-01B ^a [55]
a. Die Daten werden als 11-Jahres-Daten bezeichnet. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen in Sparano 2024 [19] nach 12 Jahren überein und werden im Rahmen der Würdigung der Anhörung zum Vorbericht 1.0 thematisiert.		

Durch Herstelleranfragen wurden keine weiteren laufenden, abgebrochenen oder abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.1.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.3.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.3.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A7.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.3.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.3.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegenden Bewertungen wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 19). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 19: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
MINDACT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frage nach Subgruppenanalysen zu unterschiedlichen Populationen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nodalpositiv und nodalnegativ ▫ prä- und postmenopausal ▫ C-high/G-low und C-low/G-high ▫ Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben nach 8 Jahren ▫ UE-Daten ▫ Kaplan-Meier-Kurven relevant für beide Projekte D23-01A und D23-01B	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Es ging eine Antwort auf die Herstelleranfrage ein^a.
RxPONDER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frage nach Ergebnissen zu allen UEs und SUEs ▪ Bitte um Klärung der Unstimmigkeiten in der Publikation relevant für Projekt D23-01A	ja nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Autorengruppe hat keine Daten zur Verfügung gestellt. ▪ keine Antwort erhalten, Unstimmigkeiten bestehen fort
TAILORx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frage nach Subgruppenanalysen zu unterschiedlichen Populationen: <ul style="list-style-type: none"> ▫ prä- und postmenopausal ▫ niedriges und hohes klinisches Risiko ▫ unpublizierte Langzeitdaten zum Gesamtüberleben und krankheitsfreien Überleben ▫ ITT- und PP-Auswertungen von PRO-Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 12 und 36 Monaten relevant für Projekt D23-01B	nein	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Antwort erhalten

a. Hersteller und Autorengruppe wurden zeitgleich angeschrieben.
 C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: intention to treat; PP: per Protokoll; PRO: patientenberichteter Endpunkt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

A3.1.3.2.5 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden (Tabelle 20):

Tabelle 20: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
TAILORx	Vollpublikation [19,21]

Das zusätzliche Dokument [21] wurde per Handsuche nach Langzeitergebnissen von TAILORx identifiziert. Darin werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet, die jedoch für die Nutzenbewertung im Projekt D23-01B nicht verwertbar waren (siehe Abschnitt 4.5.2.2.4). Das zusätzliche Dokument [19] wurde per Handsuche nach der Stellungnahmefrist und vor der wissenschaftlichen Erörterung identifiziert. Die Publikation Sparano 2024 beinhaltet die Langzeitergebnisse zu den 10-Jahres-Daten von TAILORx.

A3.1.4 Resultierender Studienpool

A3.1.4.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante Studien für das Projekt D23-01A identifiziert (Tabelle 21).

Tabelle 21: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
MINDACT	ja [9,16,42]	ja [43,44] / nein	nein	ja [53,54]
RxPONDER	ja [10,15] ^a	ja [45,46] / ja [46]	nein	nein
a. Das Studienprotokoll ist Teil der relevanten Publikation und wird daher in Abbildung 3 nicht als zusätzliches Dokument gezählt, ist hier aber der Vollständigkeit halber ergänzt.				

In Ergänzung zum bereits aus den vorangegangenen Projekten bekannten Studienpool konnten also insgesamt 2 zusätzliche relevante Publikation identifiziert werden: es handelt sich hierbei um 1 weitere Publikation zur MINDACT-Studie [16] und 1 Publikation zur RxPONDER-Studie [10].

A3.1.4.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante Studien für das Projekt D23-01B identifiziert (Tabelle 22).

Tabelle 22: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
MINDACT	ja [9,16,42]	ja [43,44] / nein	nein	ja [53,54]
TAILORx	ja [11,12,14,19-21]	ja [47-49] / ja [49] ^a	nein	ja [55]
a. Im Studienregistereintrag finden sich weiterhin nur die bereits bekannten 5-Jahres-Daten (Stand 05.04.2024), weshalb diese Ergebnisse nicht weiter betrachtet werden.				

In Ergänzung zum bereits aus den vorangegangenen Projekten bekannten Studienpool konnten also insgesamt 4 zusätzliche relevante Publikationen identifiziert werden: es handelt sich hierbei um 1 weitere Publikation zur MINDACT-Studie ([16], dieselbe wie für das Projekt D23-01A) und 3 neue Publikationen [19-21] zur TAILORx-Studie.

A3.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 23 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 23: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID, Zitat	Untersuchter Test	Geplante Fallzahl	Status ^a (Studienbeginn– ggf. geplantes Studienende)
Projekte D23-01A und D23-01B				
OPTIGEN	Studienregistereintrag: NCT03080428 [56]	Oncotype DX, Prosigna, MammaPrint, EndoPredict	k. A.	abgebrochen (2017)
OPTIMA	Studienregistereintrag: ISRCTN42400492 [57] Designpublikation [58]	Oncotype DX, Prosigna, MammaPrint, IHC4	4500	laufend (2012–2034)
Projekt D23-01A				
ICORG12-01 SWOG S1007	Studienregistereintrag: EUCTR2012-000576-42 [59]	Oncotype DX	5000	laufend (2012)
a. Status überprüft am 17.09.2024 k. A.: keine Angabe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 24: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs (mehrseitige Tabelle)

Biomarker Studie Population Therapieentscheidung	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobachtung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
MammaPrint					
MINDACT	Gesamtpopulation: 6693 ^b	Belgien, Deutschland, England, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweiz, Slowenien	10 Jahre	2007–2020	primär: ■ fernmetastasenfreies Überleben sekundär: ■ Gesamtüberleben ■ krankheitsfreies Überleben
randomisiert:					
C-high/G-low					
endokrine Therapie	748 ^c				
chemoendokrine Therapie	749 ^c				
C-low/G-high		Rekrutierung: 2007–2011			
endokrine Therapie	346 ^c				
chemoendokrine Therapie	344 ^c				
nicht randomisiert:					
C-low/G-low:					
endokrine Therapie	2634 ^c				
C-high/G-high:					
chemoendokrine Therapie	1872 ^c				

Tabelle 24: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs (mehrsseitige Tabelle)

Biomarker Studie Population Therapieentscheidung	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobachtung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Oncotype DX RxPONDER RS 0–25 chemoendokrine Therapie endokrine Therapie	Gesamtpopulation: 5083 2547 2536	Frankreich, Irland, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Puerto Rico, Saudi-Arabien, Spanien, Südkorea, Vereinigte Staaten von Amerika Rekrutierung: 2011–2017	geplant: 15 Jahre (jährliche Zwischen- auswertungen geplant, sobald 24 % der 832 erwartbaren Ereignisse [invasives Rezidiv, neuer Primärkrebs oder Tod] eingetreten sind)	2011–2032	primär: ▪ krankheitsfreies Überleben sekundär: ▪ Gesamtüberleben ▪ Angst ▪ allgemeiner Gesundheitszustand ▪ Fatigue und kognitive Probleme ▪ UE ▪ SUE
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es handelt sich um eine prospektive Studie, bei der nur Patientinnen mit auswertbaren Tumorproben eingeschlossen wurden. Daher entspricht die Zahl der Patientinnen der der Tumorproben.</p> <p>c. Dargestellt ist die Zahl der initial den Risikogruppen zugeordneten Patientinnen, also die Größe der ITT-Population. Laut der Autorengruppe wurden dabei 275 Patientinnen falschen Risikogruppen zugeordnet. Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulationen (Tabelle 26) lagen nur zur Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation vor.</p> <p>C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RS: Recurrence Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 25: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den RCTs

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MINDACT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter \geq 18 Jahre ▪ primäres Mammakarzinom (T1, T2 oder operables Stadium T3) ▪ Nodalstatus: bis zu 3 positive Lymphknoten ▪ WHO Performance-Status 0 oder 1 ▪ gefrorene Tumorprobe ohne Formalinfixierung ▪ Vorbehandlung: brusterhaltende Operation oder Mastektomie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weitere vorangegangene oder bestehende Krebserkrankungen ▪ vorangegangene Chemotherapie, endokrine Therapie oder Radiotherapie ▪ klinisch relevante Herzerkrankung oder sonstige schwerwiegende nicht kontrollierte Erkrankungen
RxPONDER	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: \geq 18 Jahre ▪ Hormonrezeptor-positiv, HER2-negativ ▪ Nodalstatus: 1–3 positive Lymphknoten ▪ nichtinflammatorisches Mammakarzinom ohne Fernmetastasen ▪ Zubrod Kriterien Performance-Status: 0–2 (\cong WHO-Performance-Status 0–2) ▪ Staging durch vorangegangene Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder axilläre Lymphknotendissektion ▪ geeignet für ein Chemotherapie regime, dass ein Taxan, Anthracyclin oder beides enthält ▪ Vorbehandlung: brusterhaltende Operation mit geplanter Strahlentherapie oder Mastektomie (mit oder ohne geplante Bestrahlung) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangene Chemotherapie oder endokrine Therapie vor Registrierung ▪ Notwendigkeit einer dauerhaften Therapie mit systemischen Steroiden (mit Ausnahme inhalativer Steroide) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten ▪ Schwangerschaft, Stillzeit ▪ RS > 25
HER2: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RS: Recurrence Score; T: Größe des Primärtumors (T1: kleiner Tumor, T3: großer Tumor); WHO: World Health Organization		

Tabelle 26: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Biomarker / Studie Population / Therapie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%) / Median (Spanne)	Menopausenstatus prä- / peri- / postmenopausal; n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Klinisches Risiko ^a ; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
MammaPrint / MINDACT									
C-high/G-low- Population bei nachträglich korrigierter Risiko- klassifikation ^b	1550	< 35; 20 (1) 35–50; 514 (33) 50–70; 1000 (65) ≥ 70; 16 (1) / k. A. (k. A.)	k. A. / k. A. / k. A.	0; 812 (52) 1; 505 (33) 2; 157 (10) 3; 69 (5) ≥ 4; 6 (0)	hoch; 1550 (100) per Design	< 1; 38 (3) 1–2; 610 (39) 2–5; 843 (54) > 5; 58 (4)	G1; 98 (6) G2; 995 (64) G3; 443 (29) fehlende Daten; 14 (1)	ER+ und / oder PgR+; 1520 (98) ER– und PgR–; 29 (2)	
C-low/G-high- Population bei nachträglich korrigierter Risiko- klassifikation ^b	592	< 35; 13 (2) 35–50; 165 (28) 50–70; 403 (68) ≥ 70; 11 (2) / k. A. (k. A.)	k. A. / k. A. / k. A.	0; 577 (98) 1–3; 15 (3) ^c ≥ 4; 0 (0)	niedrig; 592 (100) per Design	≤ 1; 198 (33) 1–2; 383 (65) 2–5; 11 (2) > 5; 0 (0)	G1; 92 (16) G2; 414 (70) G3; 83 (14)	ER+ und / oder PgR+; 535 (90) ^d ER– und PgR–; 57 (10)	
Oncotype DX / RxPONDER									
Gesamt- population RS 0–13; N (%); 2147 (43) RS 14–25; N (%); 2871 (57)	5018 ^e	< 40; 147 (3) 40–49; 1077 (22) 50–59; 1675 (33) 60–69; 1538 (31) ≥ 70; 581 (12) / 57,5 (18–88)	1665 (33) / 0 ^c (0) ^c / 3353 (67)	1; 3275 (65) 2; 1266 (25) 3; 460 (9) nicht berichtet; 17 (0,3)	prämenopausal: hoch; 1427 (85,7) niedrig; 238 (14,3) postmenopausal: hoch; 2755 (82,2) niedrig; 598 (17,8)	T1; 2923 (58) T2; 1843 (37) T3; 252 (5)	G1; 1218 (24) G2; 3215 (64) G3; 507 (10) unbekannt; 63 (1) nicht berichtet; 15	ER+ und PgR+; 4701 (94) ER+ und PgR–; 286 (6) nicht berichtet; 31	

Tabelle 26: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Biomarker / Studie Population / Therapie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%) / Median (Spanne)	Menopausenstatus prä- / peri- / postmenopausal; n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Klinisches Risiko ^a ; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
Chemoendokrine Therapie	2511	< 40; 67 (3) 40–49; 530 (21) 50–59; 837 (33) 60–69; 777 (31) ≥ 70; 300 (12) / 57,9 (28–88)	834 (33) / 0 ^c (0) ^c / 1677 (67)	1; 1628 (65) 2; 643 (26) 3; 231 (9) nicht berichtet; 9 (< 1)	hoch; 2081 (82,9) niedrig; 430 (17,1)	T1; 1453 (58) T2; 931 (37) T3; 127 (5)	G1; 611 (24) G2; 1635 (65) G3; 228 (9) unbekannt; 29 (1)	ER+ und PgR+; 2352 (94) ER+ und PgR-; 142 (6)	
Endokrine Therapie	2507	< 40; 80 (3) 40–49; 547 (22) 50–59; 838 (33) 60–69; 761 (30) ≥ 70; 281 (11) / 57,2 (18–86)	831 (33) / 0 ^c (0) ^c / 1676 (67)	1; 1647 (66) 2; 623 (25) 3; 229 (9) nicht berichtet; 8 (< 1)	hoch; 2101 (83,8) niedrig; 406 (16,2)	T1; 1470 (59) T2; 912 (36) T3; 125 (5)	G1; 607 (24) G2; 1580 (63) G3; 279 (11) unbekannt; 34 (1)	ER+ und PgR+; 2349 (94) ER+ und PgR-; 144 (6)	
<p>a. MINDACT: Als niedriges klinisches Risiko gilt ein geringes histologisches Grading (G1) und eine Tumorgöße bis zu 3 cm (T2); ein mittleres histologisches Grading (G2) und eine Tumorgöße bis zu 2 cm (T1) oder ein hohes histologisches Grading (G3) und eine Tumorgöße bis zu 1 cm (T1); alle anderen Fälle gelten bei Patientinnen ohne Lymphnotenbefall als ein hohes klinisches Risiko. RxPONDER: Niedriges klinisches Risiko bedeutet Tumorgöße < 2 cm UND histologisches Grading G1, unter Verwendung einer modifizierten Version von Adjuvant! Online. Alle anderen Fälle gelten als hohes klinisches Risiko.</p> <p>b. Keine Angaben zur ITT-Population und keine Angaben zu den Studienarmen mit chemoendokriner Therapie (in den Publikationen als „Chemotherapie“ bezeichnet) und mit endokriner Therapie (in den Publikationen als „keine Chemotherapie“ bezeichnet) verfügbar. Als niedriges klinisches Risiko gilt ein geringes histologisches Grading (G1) und eine Tumorgöße bis zu 2 cm (T1); alle anderen Fälle gelten bei Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten als ein hohes klinisches Risiko.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Anhand der vorliegenden Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gesamtpopulation der Risikogruppe C-low/G-high einen zu hohen Anteil an Patientinnen enthält, die nicht den Einschlusskriterien des Berichts entspricht (12,3 % Her2/neu-positiv und 8,6 % Triple negativ in der Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation). Daher wurde, wenn möglich, auf die Daten einer Sensitivitätsanalyse mit Patientinnen mit dem klinisch-pathologischen Subtyp ER+ und / oder PgR+ und HER2/neu negativ zurückgegriffen. (In der C-high/G-low-Population bei nachträglich korrigierter Risikoklassifikation betrug der Anteil der für den Bericht relevanten Population > 90 %.)</p>									

Tabelle 26: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Biomarker / Studie Population / Therapie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%) / Median (Spanne)	Menopausenstatus prä- / peri- / postmenopausal; n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten; n (%)	Klinisches Risiko^a; n (%)	Tumorstadium bzw. -größe in cm; n (%)	Tumorgrad; n (%)	Östrogen- rezeptor- status; n (%)	Progesteron- rezeptor- status; n (%)
e. Es wurden 5083 Patientinnen randomisiert, von denen jedoch insgesamt 65 (chemoendokrine Therapiegruppe: 36 / endokrine Therapiegruppe: 29) nach der Randomisierung wegen nahezu positiven oder positiven Resektionsrands ausgeschlossen wurden.									
C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; ER: Östrogenrezeptor; G: histologisches Grading; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen; PgR: Progesteronrezeptor; RS: Recurrence Score; T: Größe des Primärtumors									

A3.2.1.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten:
 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie Population	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
MINDACT							
C-high/G-low	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
C-low/G-high ^b	–	–	–	–	–	–	–
RxPONDER							
RS 0–25	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
–: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar a. Der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen führt im Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung zu einer potenziellen Verzerrung. b. Da die C-low/G-high-Population für das Projekt D23-01A nicht verwertbar ist, erfolgte für diese Population keine Bewertung des Verzerrungspotenzials und keine Darstellung von Ergebnissen zu Endpunkten im Projekt D23-01A (siehe Abschnitt 4.4.1). C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; RS: Recurrence Score							

A3.2.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

A3.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 28: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs

Biomarker Studie Population Therapieentscheidung	Patientenzahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Nachbeobachtung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
MammaPrint					
MINDACT (Charakteristika siehe Tabelle 24)					
Oncotype DX					
TAILORx randomisiert: RS 11–25: endokrine Therapie	Gesamtpopulation: 10 273 3458	Australien, Großbritannien, Irland, Kanada, Neuseeland, Peru, Puerto Rico, Vereinigte Staaten von Amerika	12 Jahre	2006–2030	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ krankheitsfreies Überleben sekundär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben
RS 11–25: chemoendokrine Therapie nicht randomisiert:	3449	Rekrutierung: 2006–2010			
RS ≤ 10: endokrine Therapie	1629				
RS ≥ 26: chemoendokrine Therapie	1737				
a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.					
N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RS: Recurrence Score					

Tabelle 29: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den RCTs

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MINDACT	▪ (siehe Tabelle 25)	▪ (siehe Tabelle 25)
TAILORx	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 und 75 Jahren ▪ operables, histologisch bestätigtes Mammakarzinom ▪ Vorbehandlung: lokale Operation mit adäquater axillärer Behandlung oder Mastektomie ▪ Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ ▪ Nodalstatus: negativ ▪ Tumorgroße: 1,1–5 cm ▪ laborgereignete Tumorgewebeprobe verfügbar ▪ angemessene Organfunktion ▪ mindestens 5 Jahre krankheitsfrei nach vorangegangenen invasiven Karzinomen, außer dem kurativ behandelten Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder dem Carcinoma in situ der Zervix ▪ Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vorangegangener ipsilateraler, kontralateraler oder bilateraler Brustkrebs, oder vorangegangenes duktales Carcinoma in situ ▪ Auftreten von Brustkrebs nach Einnahme eines selektiven Östrogenrezeptor-modulators oder Aromatasehemmers zur Brustkrebs-Prävention oder andere Indikationen wie Osteoporose ▪ schwerwiegende Erkrankungen ▪ vorangegangene Bestimmung des Oncotype DX mit einem RS von < 11 oder > 25

HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; RCT randomisierte kontrollierte Studie; RS: Recurrence Score

Tabelle 30: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Charakterisierung der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien

Biomarker / Studie Gruppe	N	Alter in Jahren; n (%) / Median (Spanne)	Meno-pausenstatus prä- / peri- / postmeno-pausal; n (%)	Klinisches Risiko ^a ; n (% ^b)	Tumorgröße in cm; n (%)	Tumorgrad; n (% ^b)	Östrogen-rezeptorstatus; n (%)	Progesteron-rezeptorstatus; n (% ^b)
MammaPrint / MINDACT (Charakteristika siehe Tabelle 26)								
Oncotype DX / TAILORx^c								
chemoendokrine Therapie (RS 11–25) ^d	3312	≤ 40; 157 (5) 41–50; 920 (28) 51–60; 1206 (36) 61–70; 895 (27) 71–75; 134 (4) / 55 (25–75)	1203 (36) / 0 ^b (0) ^b / 2109 (64)	hoch; 855 (26) niedrig; 2359 (71) unbekannt; 98 (3)	≤ 1,0; 423 (13) 1,1–2,0; 2103 (64) 2,1–3,0; 625 (19) 3,1–4,0; 119 (4) ≥ 4,1; 40 (1) unbekannt; 2 (0)	G1; 934 (28) G2; 1837 (55) G3; 445 (13) unbekannt; 96 (3)	positiv; 3309 (100) negativ; 3 (0)	positiv; 2989 (90) negativ; 251 (8) unbekannt; 72 (2)
endokrine Therapie (RS 11–25) ^d	3399	≤ 40; 154 (5) 41–50; 985 (29) 51–60; 1235 (36) 61–70; 868 (26) 71–75; 157 (5) / 55 (23–75)	1212 (36) / 0 ^b (0) ^b / 2187 (64)	hoch; 842 (25) niedrig; 2440 (72) unbekannt; 117 (3)	≤ 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)	G1; 959 (28) G2; 1884 (55) G3; 439 (13) unbekannt; 117 (3)	positiv; 3393 (100) negativ; 6 (0)	positiv; 3072 (90) negativ; 267 (8) unbekannt; 60 (2)
<p>a. MINDACT: siehe Tabelle 26; TAILORx: Definition in Anlehnung an die MINDACT-Studie: als niedriges klinisches Risiko gilt ein geringes histologisches Grading (G1) und eine Tumorgröße bis zu 3 cm (T2); ein mittleres histologisches Grading (G2) und eine Tumorgröße bis zu 2 cm (T1) oder ein hohes histologisches Grading (G3) und eine Tumorgröße bis zu 1 cm (T1); alle anderen Fälle gelten bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall als ein hohes klinisches Risiko.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Bei Patientinnen mit einer brusterhaltenden Operation wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.</p> <p>d. Einschlusskriterien waren kein Lymphknotenbefall und negativer HER2-Status. Es lagen aber keine Angaben zum Anteil der Patientinnen differenziert nach Zahl der befallenen Lymphknoten und HER2-Status vor. Die Zahl der Patientinnen, die diese Einschlusskriterien nicht erfüllten, ist daher unklar.</p> <p>G: histologisches Grading; HER2: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen; RS: Recurrence Score; T: Größe des Primärtumors</p>								

A3.2.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie Population	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
MINDACT							
C-high/G-low	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
C-low/G-high ^b	–	–	–	–	–	–	–
TAILORx							
RS 11–25	ja	ja	nein	nein	nein ^c	nein ^a	hoch
–: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar a. Der erhebliche Anteil an Protokollverletzerinnen führt im Hinblick auf die Nichtunterlegenheitsfragestellung zu einer potenziellen Verzerrung. b. Da die Anwendung des Biomarkers MammaPrint in der C-low/G-high-Population nicht im Fokus der Fragestellung des vorliegenden Berichts steht, erfolgte für diese Population keine Bewertung des Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 4.2.1.1). c. fehlende Erfassung unerwünschter Ereignisse C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; RS: Recurrence Score							

Die detaillierte Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von TAILORx ist im Addendum D18-01 [2] in Abschnitt 5.1.1.3 ausführlich beschrieben.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

A3.3.1.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 32: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten:
 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Studie Population	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial			
		Gesamt- überleben	Krankheits- freies Überleben	UE	SUE
MINDACT C-high/G-low	hoch	hoch ^a	hoch ^a	–	–
RxPONDER RS 0–25	hoch	hoch ^a	hoch ^a	–	–
–: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar a. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch ergab sich aus einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Es wurde daher beim Projekt D23-01A keine Bewertung endpunktspezifischer Kriterien des Verzerrungspotenzials durchgeführt. C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; RS: Recurrence Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

A3.3.1.2 Endpunkt Gesamtüberleben

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

MammaPrint

Tabelle 33: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben, MammaPrint, MINDACT

Auswertung Zeitpunkt Population Subgruppe	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; % ^a [95 %-KI] ^a	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; % ^a [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
ITT-Population						
8 Jahre						
C-high/G-low						
Gesamt- population	326	18 95,5 [92,4; 97,4]	332	20 94,9 [91,7; 96,9]	1,05 [0,56; 1,99]	0,864
					Interaktion:	0,860 ^d
≤ 50 Jahre	114	6 96,9 [90,6; 99,0]	114	7 93,2 [86,1; 96,7]	1,14 [0,38; 3,41]	0,824
> 50 Jahre	212	12 94,8 [90,5; 97,2]	218	13 95,9 [91,9; 97,9]	1,01 [0,46; 2,21]	0,962
10 Jahre						
C-high/G-low						
Gesamt- population	326 ^e	k. A. 90,3 [83,4; 94,5]	332 ^f	k. A. 92,2 [87,5; 95,2]	k. A.	0,864
a. KM-Schätzung						
b. basiert auf der Wald-Methode von einem adjustierten COX-Modell						
c. Log-rank-Test						
d. eigene Berechnung						
e. 32 Patientinnen unter Risiko zum Zeitpunkt 10 Jahre						
f. 37 Patientinnen unter Risiko zum Zeitpunkt 10 Jahre						
C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; vs.: versus						

Oncotype DX

Tabelle 34: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben nach 5 Jahren, Oncotype DX, RxPONDER

Auswertung Population	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie		
	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; %	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; %	OR	[95 %-KI]	p-Wert
ITT-Population (RS 0–25)							
Gesamt- population	2487	161 93,5 ^a	2497	175 93,0 ^a	0,92 ^a	[0,74; 1,15] ^b	0,531 ^c
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, asymptotisch c. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [17]) ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; OR: Odds Ratio; RS: Recurrence Score; vs.: versus							

A3.3.1.3 Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben

MammaPrint

Tabelle 35: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben, MammaPrint, MINDACT

Auswertung Zeitpunkt Population Subgruppe	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^a [95 %-KI] ^a	N	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^a [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] ^b / RD ^c in Prozent- punkten [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
ITT-Population						
8 Jahre						
C-high/G-low						
Gesamt- population	326	53 85,3 [80,6; 88,9]	332	58 82,8 [78,0; 86,6]	1,06 [0,73; 1,53] 2,50 [-3,49; 8,49]	0,784
					Interaktion:	0,578 ^c
≤ 50 Jahre	114	15 90,1 [82,4; 94,6]	114	14 86,7 [78,5; 91,9]	0,88 [0,42; 1,82] 3,40 [-5,71; 12,51]	0,680
> 50 Jahre	212	38 82,8 [76,5; 87,5]	218	44 80,7 [74,4; 85,6]	1,12 [0,73; 1,73] 2,10 [-5,77; 9,97]	0,569
10 Jahre						
C-high/G-low						
Gesamt- population	326 ^e	k. A. 75,3 [67,4; 81,5]	332 ^f	k. A. 76,6 [69,1; 82,6]	k. A. -1,3 [-11,03; 8,36]	0,784
a. KM-Schätzung b. basiert auf der Wald-Methode von einem adjustierten COX-Modell c. eigene Berechnung d. Log-rank-Test e. 21 Patientinnen unter Risiko zum Zeitpunkt 10 Jahre f. 28 Patientinnen unter Risiko zum Zeitpunkt 10 Jahre C-high: hohes klinisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; vs.: versus						

Oncotype DX

Tabelle 36: Projekt D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten: Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, Oncotype DX, RxPONDER

Auswertung Population Subgruppe	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^a [SE] ^a	N	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^a [SE] ^a	HR ^b [95 %-KI] ^b / RD ^b in Prozent- punkten [95 %-KI] ^b	p-Wert
ITT-Population (RS 0–25)						
Gesamt- population	2487	220 92,2 [k. A.]	2497	261 91,0 [k. A.]	1,16 [0,97; 1,39] 1,2 [k. A.]	0,10 ^c
prämeno- pausal	829	57 93,9 [0,9] ^b	826	92 89,0 [1,2] ^b	Interaktion: 1,67 [1,20; 2,33] 4,93 [1,92; 7,94]	0,008 0,002 ^c
postmeno- pausal	1658	163 91,3 [k. A.] ^d	1671	169 91,9 [k. A.] ^d	0,98 [0,79; 1,22] –0,6 [k. A.] ^d	0,89 ^c
≤ 50 Jahre	692 ^b	k. A. 94,1 ^b [1,0] ^b	726 ^b	k. A. 88,2 ^b [1,3] ^b	Interaktion: 1,79 [1,23; 2,56] 5,84 [2,54; 9,14]	0,006 ^b 0,002 ^c
> 50 Jahre	1791 ^b	k. A. 91,5 ^b [0,7] ^b	1764 ^b	k. A. 92,0 ^b [0,7] ^b	0,98 [0,79; 1,22] –0,56 [–2,56; 1,43]	0,876 ^c
PP-Population (RS 0–25)						
Gesamt- population	2085	183 92,6 [k. A.]	2353	250 90,9 [k. A.]	1,25 [1,03; 1,52] 1,7 [k. A.]	0,024 ^c
prämeno- pausal	727	48 94,4 [k. A.]	761	89 88,5 [k. A.]	Interaktion: 1,89 [1,33; 2,70] 5,9 [k. A.]	0,005 ^b < 0,001 ^c
postmeno- pausal	1358	135 92,0 [k. A.]	1592	161 91,7 [k. A.]	1,03 [0,82; 1,30] 0,3 [k. A.]	0,81 ^c
a. KM-Schätzung b. eigene Berechnung c. Log-rank-Test d. inkonsistente Angaben zu postmenopausalen Patientinnen in Kalinsky 2021 ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; PP: per Protokoll; RD: Risikodifferenz; RS: Recurrence Score; SE: Standardfehler; vs.: versus						

A3.3.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

A3.3.2.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 37: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:
 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Studie Population	Endpunkt- übergreifendes Verzerrungs- potenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial				
		Gesamt- überleben	Krankheits- freies Überleben	LQ	UE	SUE
MINDACT						
C-high/G-low	hoch	hoch ^a	hoch ^a	–	–	–
C-low/G-high ^b	–	–	–	–	–	–
TAILORx						
RS 11–25	hoch	hoch ^a	hoch ^a	–	–	–
–: Daten nicht vorhanden oder nicht verwertbar a. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials als hoch ergab sich aus einem hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Es wurde daher beim Projekt D23-01B keine Bewertung endpunktspezifischer Kriterien des Verzerrungspotenzials durchgeführt. b. Da die Anwendung des Biomarkers MammaPrint in der C-low/G-high-Population nicht im Fokus der Fragestellung des vorliegenden Berichts steht, erfolgte für diese Population keine Bewertung des Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 4.2.1.1). C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RS: Recurrence Score; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

A3.3.2.2 Endpunkt Gesamtüberleben

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

MammaPrint

Tabelle 38: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:
 Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben nach 8 Jahren, MammaPrint, MINDACT

Auswertung Population Subgruppe	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; % ^a [95 %-KI] ^a	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; % ^a [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
ITT-Population						
C-high/G-low						
≤ 50 Jahre	121	0 100,0 [100,0; 100,0]	115	11 91,1 [83,5; 95,3]	OR: 26,74 [1,56; 459,30] ^d	< 0,001 ^{d, e}
> 50 Jahre ^f	228	18 93,2 [88,8; 95,9]	235	18 95,3 [91,4; 97,4]	1,02 [0,53; 1,97]	0,974
C-low/G-high						
≤ 50 Jahre	79	4 95,8 [87,4; 98,6]	75	4 93,8 [84,3; 97,6]	1,11 [0,27; 4,60]	0,860
> 50 Jahre ^f	193	16 91,3 [86,0; 94,7]	187	15 92,4 [87,0; 95,7]	0,88 [0,43; 1,79]	0,741
a. KM-Schätzung b. basiert auf der Wald-Methode von einem adjustierten COX-Modell c. Log-rank-Test d. eigene Berechnung e. unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés 1994 [17]) f. ergänzende Darstellung, weil diese Population nicht Teil der Fragestellung in D23-01B ist C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; vs.: versus						

Oncotype DX

Tabelle 39: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:
 Ergebnisse – Endpunkt Gesamtüberleben, Oncotype DX, TAILORx

Auswertung Zeitpunkt Population	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; % ^a (SE) ^a	N	Verstorbene Patientinnen; n / Anteil der überlebenden Patientinnen; % ^a (SE) ^a	RR ^b [95 %-KI] ^b	p-Wert
ITT-Population (RS 11–25)						
10 Jahre						
≤ 50 Jahre	1077	k. A. 95,9 (0,7)	1139	k. A. 94,1 (0,8)	1,02 [0,997; 1,04]	k. A.
> 50 Jahre ^c	2235	k. A. 91,4 (0,6)	2260	k. A. 92,6 (0,6)	0,99 [0,97; 1,01]	k. A.
12 Jahre						
≤ 50 Jahre	1077	k. A. 94,5 (0,8)	1139	k. A. 92,4 (0,9)	1,02 [0,99; 1,06]	k. A.
> 50 Jahre ^c	2235	k. A. 87,6 (0,8)	2260	k. A. 88,5 (0,7)	0,99 [0,96; 1,02]	k. A.
a. KM-Schätzung b. eigene Berechnung: RR berechnet aus den KM-Schätzungen unter Berücksichtigung der Patientinnen unter Risiko. Die Patientinnen unter Risiko zu 10 bzw. 12 Jahren wurden nicht getrennt nach den Altersgruppen berichtet. Für die RR-Schätzung wurde die Anzahl unter Risiko für die Gesamtpopulation entsprechend der Anteile der Subgruppen zu Beginn der Studie angenähert. c. ergänzende Darstellung, weil diese Population nicht Teil der Fragestellung in D23-01B ist ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RR: relatives Risiko; RS: Recurrence Score; vs.: versus						

A3.3.2.3 Endpunkt krankheitsfreies Überleben

Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben

MammaPrint

Tabelle 40: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:
 Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 8 Jahren, MammaPrint, MINDACT

Auswertung Population Subgruppe	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^a [95 %-KI] ^a	N	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^a [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] ^b / RD ^c in Prozent- punkten [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
ITT-Population						
C-high/G-low						
≤ 50 Jahre	121	13 89,6 [82,0; 94,1]	115	23 84,0 [75,5; 89,7]	2,04 [1,03; 4,04] 5,60 [-3,74; 14,94]	0,040
> 50 Jahre ^e	228	35 86,4 [80,9; 90,4]	235	45 83,1 [77,3; 87,6]	1,27 [0,81; 1,98] 3,30 [-3,73; 10,33]	0,291
C-low/G-high						
≤ 50 Jahre	79	14 85,6 [74,9; 92,0]	75	15 80,1 [68,2; 88,0]	1,22 [0,57; 2,61] 5,50 [-7,64; 18,64]	0,439
> 50 Jahre ^e	193	32 85,5 [79,3; 90,0]	187	34 84,9 [78,4; 89,6]	1,03 [0,63; 1,67] 0,60 [-7,17; 8,37]	0,922
a. KM-Schätzung b. basiert auf der Wald-Methode von einem adjustierten COX-Modell c. eigene Berechnung d. Log-rank-Test e. ergänzende Darstellung, weil diese Population nicht Teil der Fragestellung in D23-01B ist C-high: hohes klinisches Risiko; C-low: niedriges klinisches Risiko; G-high: hohes genomisches Risiko; G-low: niedriges genomisches Risiko; ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; vs.: versus						

Oncotype DX

Tabelle 41: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall:
 Ergebnisse – Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Oncotype DX, TAILORx

Auswertung Zeitpunkt	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N ^a	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^b [95 %-KI] ^b	N ^a	Patientinnen mit Ereignis; n / Anteil Patient- innen ohne Ereignis; % ^b [95 %-KI] ^b	HR ^a [95 %-KI] ^a / RD ^a in Prozent- punkten [95 %-KI] ^a	p-Wert ^c
ITT-Population (RS 11–25)						
9 Jahre						
prämeno- pausal	1203	k. A. k. A.	1212	k. A. k. A.	1,36 [1,06; 1,75] k. A.	0,016
postmeno- pausal ^d	2109	k. A. k. A.	2187	k. A. k. A.	0,99 [0,84; 1,17] k. A.	0,905
≤ 50 Jahre	1077	99 88,5 [86,2; 90,9]	1139	151 82,3 [79,3; 85,2]	1,51 [1,17; 1,96] 6,27 [2,49; 10,04]	0,002
> 50 Jahre ^d	2235	301 k. A.	2260	285 k. A.	0,95 [0,80; 1,13] k. A.	0,554
10 Jahre						
≤ 50 Jahre	1077	k. A. 87,9 (1,1) ^e	1139	k. A. 82,3 (1,3) ^e	k. A. 5,6 [2,24; 8,96]	k. A.
> 50 Jahre ^d	2235	k. A. 81,6 (0,9) ^e	2260	k. A. 82,8 (0,9) ^e	k. A. -1,2 [-3,70; 1,30]	k. A.
12 Jahre						
≤ 50 Jahre	1077	k. A. 83,9 (1,4) ^e	1139	k. A. 78,7 (1,4) ^e	k. A. 5,20 [1,31; 9,09]	k. A.
> 50 Jahre ^d	2235	k. A. 74,5 (1,1) ^e	2260	k. A. 75,9 (1,1) ^e	k. A. -1,40 [-4,45; 1,65]	k. A.
a. eigene Berechnung b. KM-Schätzung c. eigene Berechnung, asymptotisch d. Ergänzende Darstellung, weil diese Population nicht Teil der Fragestellung in D23-01B ist. e. Standardfehler ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; RS: Recurrence Score; vs.: versus						

A3.3.2.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Oncotype DX

In der Studie TAILORx wurden Subgruppenanalysen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren bei Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 16 bis 20 und einem RS von 21 bis 25 durchgeführt. Die Ergebnisse, stratifiziert nach RS und klinischem Risiko, sind in der folgenden Tabelle 42 dargestellt. Für die Gruppe mit einem RS von 11 bis 15 fehlen verwertbare Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.5.2.2.3).

Tabelle 42: Projekt D23-01B – prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall: Ergebnisse für Subgruppen – Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 9 Jahren, Oncotype DX, TAILORx

Auswertung Subgruppe Klinisches Risiko	Chemoendokrine Therapie		Endokrine Therapie		Chemoendokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Anteil Patientinnen ohne Ereignis; % ^{a, b} [SE] ^a	N	Anteil Patientinnen ohne Ereignis; % ^{a, b} [SE] ^a	HR ^{b, c} [95 %-KI] ^{b, c} / RD ^b in Prozentpunkten [95 %-KI] ^b	p-Wert
ITT-Population						
RS 16–20						
niedrig	343	90,5 [1,8]	328	80,4 [3,1]	0,53 [0,33; 0,85] 10,10 [3,14; 17,06]	k. A.
hoch	108	83,7 [5,8]	107	81,0 [4,5]	0,60 [0,27; 1,32] 2,70 [-11,79; 17,19]	k. A.
RS 21–25						
niedrig	161	84,2 [4,0]	158	80,3 [4,5]	0,72 [0,39; 1,35] 3,90 [-7,93; 15,73]	k. A.
hoch	82	88,6 [3,8]	75	73,6 [5,4]	0,38 [0,17; 0,88] 15,00 [2,13; 27,87]	k. A.
a. KM-Schätzung b. eigene Berechnung c. basierend auf einem nicht adjustierten COX-Modell ITT: Intention to treat; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RD: Risikodifferenz; RS: Recurrence Score; SE: Standardfehler; vs.: versus						

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten wurden 6 systematische Übersichten identifiziert, die den Fragestellungen der Projekte D23-01A und / oder D23-01B entsprechen. Um einen Vergleich der Ergebnisse vornehmen zu können, werden im Folgenden nur die Schlussfolgerungen der aktuellen systematischen Übersichten zusammenfassend dargestellt, die die in den jeweiligen Vollpublikationen berichteten längsten Follow-up-Zeitpunkte aus MINDACT, RxPONDER und TAILORx berücksichtigten.

HTA-Bericht der irischen Health Information and Quality Authority (HIQA)

Im Studienpool des HIQA-Berichts aus dem Jahr 2023 [60] sind die Publikationen Kalinsky 2021, Sparano 2019 und Piccart 2021 gelistet. Gemäß diesem Bericht variieren die Empfehlungen zu Biomarkern aus früheren HTA-Berichten und internationalen Leitlinien erheblich, obwohl sie weitestgehend auf der gleichen Evidenzbasis beruhen, was zu einer komplizierten und unklaren Evidenzbasis führe. In Bezug auf die prädiktive Fähigkeit spräche die verfügbare Evidenz für die weitere Verwendung von Oncotype DX bei nodalnegativen Patientinnen. Auf der Grundlage der verfügbaren 5-Jahres-Daten von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten spräche die Evidenz am stärksten für die weitere Verwendung von Oncotype DX bei postmenopausalen Patientinnen. Die Evidenz zur Fähigkeit von Biomarkern, Patientinnen zu identifizieren, denen eine zusätzliche Chemotherapie zur endokrinen Therapie sicher erspart werden könnte, sei begrenzt. Ein niedriges genomisches Risiko gemäß MammaPrint könne möglicherweise als Indikator dafür dienen, dass Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten mit hohem klinischem Risiko im Alter von 50 Jahren und älter eine Chemotherapie sicher erspart werden kann, auch wenn dies unsicher sei. Es sei möglich, dass der Oncotype DX zwischen Patientinnen (sowohl nodalnegativ als auch mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten) unterscheiden kann, die von einer Chemotherapie profitieren würden oder nicht; dies sei jedoch unsicher und die Evidenz sei begrenzt.

Lemij et al.

Die systematische Übersicht von Lemij et al. aus dem Jahr 2023 [61] analysiert Studien, die Patientinnen im Alter von 65 Jahren und älter einschlossen, einschließlich Studien, die Subgruppenanalysen dieser Altersgruppe berichteten. Im Studienpool sind die Publikationen Sparano 2018, Sparano 2019 und Kalinsky 2021 gelistet (in den Publikationen zu MINDACT sind keine entsprechenden Subgruppenanalysen berichtet). Das Review ergab, dass der Oncotype DX bei älteren Patientinnen mit einem mittleren Rezidivrisiko sowohl bei nodalpositivem als auch bei nodalnegativem Brustkrebs prädiktiv ist. Bevor Genexpressions-signaturen in der klinischen Praxis als Prognoseinstrument zur Entscheidungsfindung bei der adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden können, sind gemäß der Autorengruppe

weitere Untersuchungen bei älteren Patientinnen mit Hochrisikotumoren und die Einbeziehung geriatrischer Merkmale erforderlich.

Zusammenfassende Betrachtung

Die Ergebnisse dieser beiden systematischen Übersichten stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen des vorliegenden Berichts. Gemäß HIQA spricht die verfügbare Evidenz für die weitere Verwendung von Oncotype DX bei nodalnegativen Patientinnen. Da bei dieser Aussage nicht nach dem Menopausenstatus differenziert wird, kann sie jedoch nur bedingt durch den vorliegenden Bericht bestätigt werden. Weiter wird durch HIQA festgestellt, dass die Evidenz aus RxPONDER für eine Verwendung von Oncotype DX bei postmenopausalen Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten spricht. Dies wird durch den vorliegenden Bericht bestätigt. Lemij et al. stellen fest, dass der Oncotype DX bei älteren Patientinnen mit einem mittleren Rezidivrisiko sowohl bei nodalpositivem als auch bei nodalnegativem Brustkrebs prädiktiv ist. Zumindest für die nodalpositive Population wird die Aussage durch den vorliegenden Bericht bestätigt. Für die nodalnegative Population wird die Aussage durch die Ergebnisse aus Addendum D18-01 ebenfalls bestätigt.

Die systematische Übersicht von Andre et al. [62] wird im nachfolgenden Abschnitt zur Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) beschrieben.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

In diesem Abschnitt werden Empfehlungen aus Leitlinien nur dann dargestellt, wenn sie den Populationen der Projekte D23-01A und / oder D23-01B zugeordnet werden können. Empfehlungen, die sich nicht spezifisch auf nodalpositive Patientinnen (1 bis 3 befallene Lymphknoten) oder nodalnegative Patientinnen beziehen, haben keine Relevanz für den vorliegenden Bericht. Die Darstellung der Empfehlungen für Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie ist im vorliegenden Bericht beschränkt auf die Zuordnung zu Positiv- oder Negativempfehlungen ohne die Angabe von Empfehlungsstärken.

A4.2.1 Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A)

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)

Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome aus dem Jahr 2024 [63] enthält Empfehlungen zu MammaPrint, Oncotype DX, EPclin (EndoPredict) und PAM-50 (Prosigna) als prädiktive Faktoren für das krankheitsfreie Überleben. Dabei wird der Hinweis gegeben, dass die Entscheidung für eine adjuvante Chemotherapie nach dem Alter bzw. Menopausenstatus zu erwägen ist, ohne dies näher zu erläutern. Für die Anwendung dieser Biomarker als Prognosefaktoren beim frühen Mammakarzinom wird der Nodalstatus auf N0 bis N1 spezifiziert. Hinweisen aus der Anhörung zum Vorbericht zufolge

sind diese Angaben so zu interpretieren, dass die Spezifizierung auf N0 bis N1 gleichermaßen für die prädiktive Anwendung gilt. Daraus ergeben sich folgende Empfehlungen für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten:

- Positivempfehlungen werden für MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict und Prosigna gegeben.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Im Folgenden sind die Empfehlungen aus dem Update der Leitlinie für die klinische Praxis der ASCO aus dem Jahr 2022 [62] für die Biomarker Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict und Prosigna bei neu diagnostiziertem Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem und nodalpositivem Brustkrebs dargestellt. Die Leitlinie enthält noch Empfehlungen zu weiteren Biomarkern, auf die im vorliegenden Bericht nicht eingegangen wird (gleiches gilt auch für Abschnitt A4.2.2).

Oncotype DX

- Eine Positivempfehlung wird für postmenopausale Patientinnen gegeben.
- Eine Negativempfehlung wird für prämenopausale Patientinnen gegeben.
- Darüber hinaus wird festgestellt, dass postmenopausalen Patientinnen mit einem RS ≥ 26 eine chemoendokrine Therapie angeboten werden sollte.

MammaPrint

Die Empfehlungen der ASCO für MammaPrint sind übergreifend für nodalpositive (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und nodalnegative Patientinnen formuliert.

- Eine Positivempfehlung wird für Patientinnen > 50 Jahre mit hohem klinischem Risiko gegeben.
- Eine Negativempfehlung wird für Patientinnen ≤ 50 Jahre mit hohem klinischem Risiko gegeben.
- Darüber hinaus wird festgestellt, dass für Patientinnen mit geringem klinischem Risiko unabhängig vom Alter der klinische Nutzen nicht ausreichend belegt ist, um die Anwendung zu empfehlen.

EndoPredict

Die Empfehlungen der ASCO für EndoPredict sind übergreifend für nodalpositive (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und nodalnegative Patientinnen formuliert.

- Eine Positivempfehlung wird für postmenopausale Patientinnen gegeben.
- Eine Negativempfehlung wird für prämenopausale Patientinnen gegeben.

Prosigna

- Eine Negativempfehlung wird für prämenopausale Patientinnen gegeben.
- Darüber hinaus wird festgestellt, dass für postmenopausale Patientinnen die Evidenz nicht schlüssig ist, um die Verwendung von Prosigna als Entscheidungshilfe für eine adjuvante endokrine Therapie und Chemotherapie zu empfehlen.

In den ASCO-Empfehlungen wird für Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten zusammengefasst, dass bei prämenopausalen Patientinnen oder Patientinnen ≤ 50 Jahre unzureichende Evidenz vorliegt, um einen Biomarker zur Verwendung zu empfehlen. Bei postmenopausalen Patientinnen oder Patientinnen > 50 Jahre können Oncotype DX, MammaPrint und EndoPredict verwendet werden, nicht jedoch Prosigna.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Die Empfehlung der aktuellen ESMO-Leitlinie für die klinische Praxis zur Diagnose, Behandlung und Nachsorge von Brustkrebs im Frühstadium aus dem Jahr 2024 [64] lautet für Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs wie folgt: In Fällen, in denen die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie (nach Berücksichtigung aller klinischen und pathologischen Faktoren) unklar ist, können Genexpressionstests oder die Bestimmung des endokrinen Ansprechens als Entscheidungshilfe für eine adjuvante Chemotherapie herangezogen werden.

Im Folgenden ist der Überblick aus der ESMO-Leitlinie zur adjuvanten Therapie für Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten dargestellt.

Stage II N1 prämenopausal:

- niedriges Risiko: Eine Chemotherapie ist in Betracht zu ziehen, insbesondere wenn keine OFS verabreicht wird.
- hohes Risiko: Eine Chemotherapie ist erforderlich.

Stage II N1 postmenopausal:

- niedriges Risiko: Eine Chemotherapie ist nicht erforderlich.
- hohes Risiko: Eine Chemotherapie ist erforderlich.

Niedriges Risiko impliziert ein niedriges genomisches Risiko (z. B. EndoPredict „Low“, MammaPrint „Low“ oder „Ultra Low“, Oncotype DX $RS \leq 15$, Prosigna ≤ 60 , Luminal A) und / oder risikoärmere Eigenschaften in der pathologischen Analyse einschließlich einer

Histologie geringen Grades, starke Expression von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren und geringe Proliferationsraten.

Hohes Risiko impliziert ein hohes genomisches Risiko (z. B. EndoPredict „High“, MammaPrint „High“, Oncotype DX ≥ 26 , Prosigna > 60 , Luminal B) und / oder ein höheres Risiko in den Merkmalen der pathologischen Analyse einschließlich einer Histologie hohen Grades, schwache Expression von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren und hohe Proliferationsraten.

European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)

In den Empfehlungen der Initiative der Europäischen Kommission zu Brustkrebs bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem invasivem Brustkrebs von Februar 2021 [65] wird der Einsatz von Oncotype DX bei nodalpositiven Patientinnen erwähnt, diese Population wird aber hinsichtlich einer Empfehlung (positiv und negativ) ausgenommen.

Die Empfehlungen der ECIBC für MammaPrint sind übergreifend für nodalpositive (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und nodalnegative Patientinnen formuliert.

- Eine Positivempfehlung wird für Patientinnen mit hohem klinischem Risiko (laut Adjuvant! Online [Version 8.0 mit HER2-Status] aus MINDACT [9]) gegeben.
- Eine Negativempfehlung wird für Patientinnen mit geringem klinischem [9] gegeben.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Im Folgenden werden die wichtigsten Empfehlungen der aktuellen NICE-Leitlinie vom 09.05.2024 [26] bei Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten dargestellt.

- Positivempfehlungen werden für EndoPredict, Oncotype DX oder Prosigna bei postmenopausalen Patientinnen gegeben.
- Negativempfehlungen werden für EndoPredict, Oncotype DX und Prosigna bei prämenopausalen Patientinnen gegeben.
- Eine Negativempfehlung wird für MammaPrint gegeben (ohne die Spezifizierung einer Population).

Darüber hinaus äußert sich das NICE auch zu Entscheidungen über eine adjuvante Chemotherapie bei Männern und bei nicht binären, trans- oder intersexuellen Menschen.

A4.2.2 Prämenopausale Mammakarzinompatientinnen ohne Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

Die meisten hier beschriebenen Empfehlungen beziehen sich übergreifend auf nodalnegative Patientinnen, nicht jedoch ausschließlich auf prämenopausale Patientinnen.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)

In der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms von Juni 2021 [13] werden Empfehlungen für Multigentests bei nodalnegativen Karzinomen gegeben:

- Nur, wenn bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor/Progesteronrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodalnegativem invasivem Mammakarzinom die konventionellen Prognoseparameter einschließlich Ki-67 keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, kann ein methodisch standardisierter und klinisch validierter Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden.

Hinsichtlich des Nutzens der Multigentests besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, da die Studienlage und die Nachbeobachtungszeiten in den vorliegenden Studien noch nicht ausreichend sind (Empfehlung 4.78).

- Wenn ein Multigentest durchgeführt wird, soll nicht mehr als ein Test zur Entscheidungsfindung herangezogen werden (Empfehlung 4.79).

In Abschnitt 4.5.4.4. der Leitlinie werden Multigentests wie MammaPrint und Oncotype DX ausführlich diskutiert. Dort wird berichtet, dass für die nodalpositive Situation keine konsenterte Empfehlung formuliert werden konnte. Gemäß den Angaben auf der Website der AWMF befindet sich die Leitlinie derzeit in der Überarbeitung.

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)

Im Folgenden sind die Empfehlungen aus der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome aus dem Jahr 2024 [63] für nodalnegative Patientinnen dargestellt.

- Positivempfehlungen werden für MammaPrint, Oncotype DX, EndoPredict und Prosigna gegeben (ohne die Spezifizierung des Menopausenstatus bzw. des Alters).

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Im Folgenden sind die Empfehlungen aus dem Update der Leitlinie für die klinische Praxis der ASCO aus dem Jahr 2022 [62] für die Biomarker Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict und Prosigna bei neu diagnostiziertem Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem und nodalnegativem Brustkrebs dargestellt. Die Leitlinie enthält noch Empfehlungen zu weiteren Biomarkern, auf die im vorliegenden Bericht nicht eingegangen wird.

Oncotype DX

- Es wird eine Positivempfehlung gegeben (ohne die Spezifizierung des Menopausenstatus bzw. des Alters).
- Darüber hinaus wird festgestellt, dass Patientinnen mit einem RS ≥ 26 eine chemoendokrine Therapie angeboten werden sollte und dass Patientinnen ≤ 50 Jahre mit einem RS von 16 bis 25 eine chemoendokrine Therapie angeboten werden kann.

MammaPrint

Die Empfehlungen der ASCO für MammaPrint sind übergreifend für nodalpositive (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und nodalnegative Patientinnen formuliert, daher wird an dieser Stelle auf Abschnitt A4.2.1 verwiesen.

EndoPredict

Die Empfehlungen der ASCO für EndoPredict sind übergreifend für nodalpositive (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und nodalnegative Patientinnen formuliert, daher wird an dieser Stelle auf Abschnitt A4.2.1 verwiesen.

Prosigna

- Eine Negativempfehlung wird für prämenopausale Patientinnen gegeben.

In den ASCO-Empfehlungen wird zusammengefasst, dass bei nodalnegativen prämenopausalen Patientinnen oder Patientinnen ≤ 50 Jahre der Oncotype DX verwendet werden kann.

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Die übergeordnete Empfehlung der ESMO-Leitlinie für das Heranziehen von Genexpressionstests bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs wird nicht hinsichtlich des Nodalstatus spezifiziert, daher wird an dieser Stelle auf Abschnitt A4.2.1 verwiesen.

Im Folgenden ist der Überblick aus der ESMO-Leitlinie zur adjuvanten Therapie für Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Patientinnen ohne Lymphknotenbefall dargestellt.

Stage I N0 prämenopausal:

- niedriges Risiko: Eine Chemotherapie kann in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn keine OFS verabreicht wird.
- hohes Risiko: Eine Chemotherapie ist erforderlich.

Stage II N0 prämenopausal:

- niedriges Risiko: Eine Chemotherapie ist in Betracht zu ziehen, insbesondere wenn keine OFS verabreicht wird.
- hohes Risiko: Eine Chemotherapie ist erforderlich.

Für die Definitionen von niedrigem und hohem Risiko, einschließlich der Ermittlung des genomischen Risikos durch Biomarker, wird an dieser Stelle auf Abschnitt A4.2.1 verwiesen.

European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC)

Die Empfehlung der ECIBC bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodalnegativem invasivem Brustkrebs [65] lautet wie folgt:

- Eine Positivempfehlung wird für Oncotype DX gegeben (ohne die Spezifizierung des Menopausenstatus bzw. des Alters).

Die Empfehlungen der ECIBC für MammaPrint sind übergreifend für nodalpositive (1 bis 3 befallene Lymphknoten) und nodalnegative Patientinnen formuliert, daher wird an dieser Stelle auf Abschnitt A4.2.1 verwiesen.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Im Folgenden werden die wichtigsten Empfehlungen der aktuellen NICE-Leitlinie vom 09.05.2024 [26] bei Östrogenrezeptor- oder Progesteronrezeptor-positivem, HER2-negativem und nodalnegativem (einschließlich mikrometastasierendem) Brustkrebs im Frühstadium dargestellt.

- Positivempfehlungen werden für EndoPredict, Oncotype DX oder Prosigna gegeben, wenn ein mittleres Risiko für ein Fernrezidiv vorliegt, das mit einem validierten Instrument wie PREDICT oder dem Nottingham Prognostic Index ermittelt wurde. Dabei wird vorausgesetzt, dass zeitgleich weitere Evidenz generiert wird („EndoPredict, Oncotype DX or Prosigna can be used [...] while more evidence is generated“) [26, S.5].
- Eine Negativempfehlung wird für MammaPrint gegeben.

Diese Empfehlungen werden ohne die Spezifizierung einer Population hinsichtlich Menopausenstatus bzw. Alter gegeben.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht 1.0

Insgesamt wurden 8 Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut,

angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in dem separaten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im selben Dokument.

Eine ausführlichere Auseinandersetzung mit folgenden in den Stellungnahmen genannten Themen findet sich in den Abschnitten A4.3.1 bis A4.3.7.

- Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall,
- Rolle der ovariellen Funktionssuppression,
- Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie,
- Endpunkte,
- Nichtunterlegenheitsschwelle,
- Aspekte zu den eingeschlossenen Studien,
- in Stellungnahmen aufgeführte Studien.

Insbesondere die ersten 3 dieser Themen wurden in der Erörterung diskutiert.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

A4.3.1 Oncotype DX: aktuelle Bewertung der Ergebnisse für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisch hinterfragt, dass – entgegen der Ergebnisse in D18-01 – für prämenopausale Patientinnen ohne Lymphknotenbefall ein Anhaltspunkt für einen Schaden der biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine Chemotherapie festgestellt wurde. Diese Feststellung beruhte auf einer Neueinschätzung des möglichen Chemotherapieeffekts im RS-Bereich 0 bis 10. Die folgenden Abschnitte setzen sich mit den konkreten Argumenten im Kontext dieses Themas auseinander.

RS 0 bis 10 NSABP B-20

In 2 Stellungnahmen wurden die Ergebnisse der RCT NSABP B-20 (Paik 2006 [52] und Geyer 2018 [66]) als Argument gegen die im vorliegenden Bericht vorgenommene Nutzen-Schaden-Abwägung für einen Oncotype DX RS von 0 bis 10 (siehe Abschnitt 4.6.2.2) angeführt. In den Stellungnahmen wurde ausgesagt, dass in NSABP B-20 der Vorteil der Chemotherapie in der

Niedrigrisikogruppe mit einem RS < 18, wenn überhaupt, nur minimal war (minimal, if any). Dieses Ergebnis bezieht sich jedoch auf das in Paik 2006 berichtete fernrezidivfreie Überleben. Beim fernrezidivfreien Überleben handelt es sich um einen Teilendpunkt des für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkts krankheitsfreies Überleben, der auch andere Ereignisse umfasst. Dementsprechend stellt dieses Ergebnis eines nur minimalen Chemotherapieeffekts kein relevantes Gegenargument (gegen die in Abschnitt 4.6.2.2 vorgenommene Abwägung für den RS von 0 bis 10) dar. Die Ergebnisse der TAILORx-Studie hingegen umfassen den relevanten Endpunkt krankheitsfreies Überleben und bilden daher die Grundlage der Bewertung.

Weitere Gründe, die gegen ein Heranziehen der Studie NSABP B-20 sprechen, wurden bereits in vorangegangenen Berichten ausführlich dargestellt:

So wurde Paik 2006 im Rahmen des RCT-Studienpools im Abschlussbericht D14-01 beschrieben, u. a. in Abschnitt A4.3.1. Dort wurde erläutert, dass die Ergebnisse von Paik 2006 aufgrund des hohen Anteils von in der Analyse nicht berücksichtigten Tumorproben (71 %) nicht ausgewertet wurden. In Abschnitt A4.3.1 von D14-01 wurde abschließend festgestellt, dass sich auf Basis der präsentierten Daten – ungeachtet der beschriebenen methodischen Schwächen in Paik 2006 – kein Anhaltspunkt für einen Nutzen zeigt. Die Publikation Paik 2006 trägt also keine neuen Informationen zu der aktuellen Fragestellung der Nutzenbewertung D23-01B bei.

Die Studie NSABP B-20 wurde darüber hinaus mit den Publikationen Geyer 2018 und Paik 2006 in den Studienpool für Prognosestudien in D19-01 eingeschlossen und ausführlich dargestellt (siehe Abschnitt 5.1.2 in D19-01). In Geyer 2018 wird als einziger Endpunkt das fernrezidivfreie Überleben berichtet, somit zählt diese Publikation nicht zum RCT-Studienpool – anders als Paik 2006, in der u. a. auch das Gesamtüberleben berichtet wird. Auch bei Geyer 2018 besteht das Problem des hohen Anteils von Tumorproben, die in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

RS 11 bis 25 – TAILORx

Darüber hinaus wurde kritisiert, dass für Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall mit einem RS von 11 bis 25 die Subgruppen RS 11 bis 15, RS 16 bis 20 und RS 21 bis 25 nicht differenziert bewertet wurden. Dieses Vorgehen ergibt sich aus der statistisch nicht signifikanten Heterogenität zwischen den Subgruppen (Tabelle 10 in D18-01). In einem solchen Fall werden keine Aussagen für einzelne Subgruppen getroffen. Die Unterteilung in kleinere RS-Bereiche ist zudem eine Post-hoc-Analyse und fällt somit in den Bereich der hypothesengenerierenden Auswertungen, die ggf. zur Optimierung des diagnostischen Tests hilfreich, aber nicht geeignet für Aussagen zum Nutzen oder Schaden sind. In D18-01 wurde diese Subgruppenanalyse wie auch im aktuellen Bericht nicht für die Ableitung der Beleglage

herangezogen, sondern diene damals ausschließlich als Indiz hinsichtlich der Annahme, die Chemotherapie könnte im noch niedrigeren RS-Bereich von 0 bis 10 keinen relevanten Vorteil für die Patientinnen mehr haben. Der Vorteil der Chemotherapie für Patientinnen ≤ 50 Jahren ohne Lymphknotenbefall mit einem RS von 11 bis 25 wurde auch in D18-01 schon gezeigt.

Darüber hinaus reicht ein statistisch nicht signifikanter Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen der chemoendokrin und der rein endokrin behandelten Gruppe (in der Gesamtgruppe mit einem RS von 11 bis 25 sowie auch in deren Subgruppen) im Rahmen dieser Bewertung nicht aus. Patientinnen, die der Empfehlung eines biomarkerbasierten Tests folgen und auf eine Chemotherapie verzichten, setzen sich einem potenziell erhöhten Risiko z. B. für ein Rezidiv aus im Vergleich zu Patientinnen, die entsprechend einer biomarkerunabhängigen Strategie mit einer Chemotherapie behandelt werden. Dieses Risiko unter einer biomarkerbasierten Behandlungsstrategie sollte nur so geringfügig erhöht sein, dass es durch den Vorteil der vermiedenen Chemotherapie-Nebenwirkungen aufgewogen wird. Methodisch wird diese Anforderung über die Nichtunterlegenheitsfragestellung in Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben bearbeitet. Das heißt, ob ein relevanter Vorteil der chemoendokrinen Behandlung gegenüber der rein endokrinen Behandlung vorliegt (ein Verzicht auf die Chemotherapie also nicht empfohlen werden sollte), wird über eine Nichtunterlegenheitsschwelle bewertet: Ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ist kein Nachweis dafür, dass es keinen relevanten Vorteil einer Chemotherapie gibt. Denn auch wenn das Konfidenzintervall der Effektschätzung den Nulleffekt überdeckt, können auch Werte, die einen relevanten Vorteil der Chemotherapie anzeigen, im Konfidenzintervall liegen. Daher ist es notwendig, zum Nachweis der Nichtunterlegenheit zu prüfen, ob das Konfidenzintervall vollständig unter einer solchen Schwelle liegt, ab der ein relevanter Vorteil der Chemotherapie einhergeht. Hierzu wurde die relevante Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 Prozentpunkten nach 10 Jahren wie auch schon in D18-01 für die Risikodifferenz für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben festgelegt.

Selbst wenn für die Subgruppen RS 11 bis 15, RS 16 bis 20 und RS 21 bis 25 auf Basis der in der Stellungnahme genannten 12-Jahres-Daten die Nichtunterlegenheit geprüft werden würde, ließe sie sich nicht zeigen: Auch in der Gruppe mit einem RS von 11 bis 15 (RD: 1,6; 95 %-KI: [-4,80; 8,00]) liegt die obere KI-Grenze für die Risikodifferenz mit einem Wert von 8 jenseits der relevanten Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 Prozentpunkten.

RS 0 bis 10 – TAILORx

Es liegen keine vergleichenden Daten für die Gruppe der Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall mit einem RS von 0 bis 10 vor. Im Nachgang zur Erörterung wurde durch einen Hersteller ein Wert zum krankheitsfreien Überleben für die nicht randomisierten, mit alleiniger endokriner Therapie behandelten Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 nach 11 Jahren vorgelegt: Dieser Wert liegt mit 82,5 % nahe an dem Wert für das krankheitsfreie

Überleben der randomisierten Patientinnen mit einem RS von 11 bis 15 von 82,3 %, die ebenfalls ausschließlich eine endokrine Therapie erhalten haben. Im RS-Bereich von 11 bis 15 kann ein relevanter Vorteil einer chemoendokrinen Behandlung im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben nicht ausgeschlossen werden, denn die Nichtunterlegenheit kann nicht gezeigt werden. Das lässt die Möglichkeit zu, dass – genau wie für nodalpositive Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2) – auch für nodalnegative Patientinnen mit einem RS von 0 bis 10 ein relevanter Vorteil einer chemoendokrinen Therapie bestehen kann, und somit bleiben erhebliche Zweifel an der in D18-01 getroffenen Annahme (siehe Abschnitt 4.6.2.2). Die Annahme aus D18-01, dass sich der Chemotherapieeffekt bei abnehmendem RS weiter verringern würde, kann nicht mehr begründet werden. Hier wird somit nicht das Ergebnis der nodalpositiven Patientinnen aus RxPONDER auf die nodalnegativen Patientinnen aus TAILORx übertragen, sondern lediglich die damals getroffene Annahme verworfen.

A4.3.2 Rolle der ovariellen Funktionssuppression

In mehreren Stellungnahmen wurde hervorgehoben, dass prämenopausale Patientinnen in den Studien zu einem großen Teil keine Behandlung zur Unterdrückung der Eierstockfunktion, also keine Suppression der Ovarialfunktion (OFS), erhalten haben. Diese sei jedoch relevant, da der beobachtete Vorteil der Chemotherapie bei prämenopausalen Patientinnen nicht primär auf der zytotoxischen Wirkung der Chemotherapie beruhe, sondern auf der chemotherapiebedingten Unterdrückung der Eierstockfunktion und den so induzierten hormonellen Veränderungen.

Die Diskussion im Rahmen der Erörterung ergab keine Hinweise auf vorliegende Subgruppenanalysen nach OFS für die im Bericht eingeschlossenen Studien. Die Relevanz der eingeschlossenen Studien für die Beantwortung der Fragestellungen wurde nicht infrage gestellt. Aus der Erörterung und Betrachtung des Themas generell (siehe Kapitel 5) kann festgehalten werden, dass zum Thema OFS noch einiger Forschungsbedarf besteht und dass sie in der aktuellen Versorgung eine relevante Rolle spielt.

A4.3.3 Rolle des Biomarkers bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie

In einigen Stellungnahmen wurde davon gesprochen, dass über einen biomarkerbasierten Test der Vorteil einer Chemotherapie quantifiziert werden könne. Ein Schwellenwert in Form einer festen Nichtunterlegenheitsschwelle reiche nicht aus, da sich ein allgemeingültiges Maß dafür, welche Relation von potenziellem Chemotherapieeffekt und erwarteter Toxizität für eine Patientin akzeptabel sei, nicht definieren lasse.

Außerdem wurde in einigen Stellungnahmen thematisiert, dass die Entscheidung immer von verschiedenen klinischen und patientenindividuellen Faktoren beeinflusst sei, der

biomarkerbasierte Test also nur 1 Baustein ist, der in die Abwägung einfließt: also auch hier die Forderung nach der Möglichkeit einer individualisierten Entscheidung.

Diese Argumente erscheinen für die Entscheidung im Einzelfall plausibel: Es ist nachvollziehbar, dass der individuellen Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie kein fester Grenzwert zugrunde gelegt wird. Auch ist nachvollziehbar, dass das Testergebnis als Zahl hilfreich ist, um im Einzelfall besonders klar für oder gegen Chemotherapie zu argumentieren.

Für die Bewertung des Nutzens einer biomarkerbasierten Entscheidung ist es jedoch im Sinne der evidenzbasierten Medizin erforderlich, einen Gruppenvergleich heranzuziehen. Für die Bewertung des Nutzens eines Biomarkers in der Frage Chemotherapie „ja oder nein“ ist es erforderlich, dass die mit einer Entscheidung in Kauf genommenen Rezidivraten im Gruppenvergleich einen gewissen Schwellenwert nicht überschreiten. Solche Gruppenvergleiche implizieren stets, dass Nutzen oder Schaden jeweils nur einen Teil der Gruppe betrifft. Zu diesem Vorgehen bestand Konsens in der Erörterung – trotz der Argumente, die sich auf die individuelle Entscheidung beziehen. Aus diesen Argumenten ergibt sich also keine Änderung des Berichts.

A4.3.4 Endpunkte

In einer Stellungnahme wird hinsichtlich der Auswahl der relevanten Endpunkte erläutert, dass das krankheitsfreie Überleben für die Beantwortung der Fragestellung(en) nicht das am besten geeignete Maß sei. Gemäß dem Berichtsplan werden für die Nutzenbewertungen aus der Endpunktkategorie Mortalität und Morbidität folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben (siehe Abschnitt A2.1.3). Dabei wurden die beiden Endpunkte für die Ableitung der Beleglage als gleich relevant betrachtet. Wie im vorliegenden Bericht für jede eingeschlossene Studie dargestellt, umfasst der Endpunkt krankheitsfreies Überleben alle patientenrelevanten Ereignisse, einschließlich Tod und Fernrezidive (Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 7). Somit umfasst dieser Endpunkt neben Fernrezidiven u. a. auch Ereignisse wie zum Beispiel ein zweites invasives Primärkarzinom. Dieses Ereignis stellt ein ebenso lebensbedrohliches Ereignis dar, das durch eine Chemotherapie eventuell verhindert werden kann. Die Nichtunterlegenheitsschwelle wird für alle Ereignisse, die im Endpunkt krankheitsfreies Überleben erfasst werden, in Summe angelegt, denn für die Nutzenbewertungen sind alle diese Ereignisse relevant, nicht nur Tod und Fernrezidive.

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass in den beiden Studien MINDACT und RxPONDER im Studienpool des Projekts D23-01A – Patientinnen mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten unterschiedliche Operationalisierungen für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben vorliegen; diese Unterschiede seien bei der Prüfung der Nichtunterlegenheit nicht

berücksichtigt worden. Es handelt sich bei den Endpunkten invasives krankheitsfreies Überleben (invasive Disease-Free Survival, IDFS) in RxPONDER und krankheitsfreies Überleben einschließlich DCIS (DFS-DCIS) in MINDACT in der Tat um unterschiedliche Endpunkte (Hudis 2007 [67]). Da in der MINDACT-Studie nur 3,3 % aller Ereignisse innerhalb dieses Endpunkts auf ein DCIS zurückgehen (Tabelle S4, Appendix, Piccart 2021), kann davon ausgegangen werden, dass diese keinen nennenswerten Einfluss auf die nicht gezeigte Nichtunterlegenheit haben. Es ergibt sich keine Anpassung der Prüfung auf Nichtunterlegenheit für unterschiedliche Operationalisierungen im Endpunkt krankheitsfreies Überleben und damit ergibt sich auch keine Änderung des Berichts.

A4.3.5 Nichtunterlegenheitsschwelle

In mehreren Stellungnahmen wurde die Nichtunterlegenheitsschwelle von 3 % (Risikodifferenz beim krankheitsfreien Überleben nach 10 Jahren – obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls) als zu niedrig kritisiert. Begründet wurde diese Kritik zum einen mit den Nebenwirkungen der Chemotherapie (die mit in die Abwägung einfließen müssen) und zum anderen mit individuellen Lebenssituationen, die Patientinnen möglicherweise eine höhere Rezidivrate in Kauf nehmen lassen. Außerdem wurde infrage gestellt, dass die Unterschiede linear im Zeitverlauf sind.

Unabhängig davon, ob die Annahme der Linearität angemessen ist, geht es im Folgenden darum, wie hoch die Nichtunterlegenheitsschwelle sein müsste, damit in den Studien dieser Bewertung eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden könnte.

- Projekt D23-01A:
 - Um eine Nichtunterlegenheit des Biomarkers MammaPrint in der Studie MINDACT für die Gesamtpopulation der Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten nach 8 Jahren zu zeigen, müsste die Schwelle bei 9 Prozentpunkten, also höher als die obere Grenze des 95 %-KI für die Risikodifferenz von 8,49 Prozentpunkten, liegen (Tabelle 35). Eine solche Nichtunterlegenheitsschwelle würde bedeuten, dass akzeptiert werden würde, dass innerhalb von 8 Jahren bis zu 90 von 1000 Patientinnen mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben könnten als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.
 - Um eine Nichtunterlegenheit des Biomarkers Oncotype DX in der Studie RxPONDER für die Patientinnen ≤ 50 Jahre mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten nach 5 Jahren zu zeigen, müsste die Schwelle bei 10 Prozentpunkten, also höher als die obere Grenze des 95 %-KI für die Risikodifferenz von 9,14 Prozentpunkten, liegen (Tabelle 36). Eine solche Nichtunterlegenheitsschwelle würde bedeuten, dass akzeptiert werden würde, dass innerhalb von 5 Jahren bis zu 100 von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre

mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben könnten als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.

- Projekt D23-01B:
 - Um eine Nichtunterlegenheit des Biomarkers MammaPrint in der Studie MINDACT für Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall nach 8 Jahren zu zeigen, müsste die Schwelle bei 15 Prozentpunkten, also höher als die obere Grenze des 95 %-KI für die Risikodifferenz von 14,94 Prozentpunkten, liegen (Tabelle 40). Eine solche Nichtunterlegenheitsschwelle würde bedeuten, dass akzeptiert werden würde, dass innerhalb von 8 Jahren bis zu 150 von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben könnten als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.
 - Um eine Nichtunterlegenheit des Biomarkers Oncotype DX in der Studie TAILORx für Patientinnen ≤ 50 Jahre ohne Lymphknotenbefall nach 10 Jahren zu zeigen, müsste die Schwelle bei 9 Prozentpunkten, also höher als die obere Grenze des 95 %-KI für die Risikodifferenz von 8,96 Prozentpunkten, liegen (Tabelle 41). Eine solche Nichtunterlegenheitsschwelle würde bedeuten, dass akzeptiert werden würde, dass innerhalb von 10 Jahren bis zu 90 von 1000 Patientinnen ≤ 50 Jahre mehr ein Rezidiv bekommen oder versterben könnten als bei einer Behandlung mit einer Chemotherapie.

Eine solche Anpassung der Nichtunterlegenheitsschwelle entspricht bezogen auf den 10-Jahres-Zeitpunkt mindestens einer Verdreifachung der in diesem Bericht zugrunde gelegten Nichtunterlegenheitsschwelle. Das erscheint nicht angemessen.

Unabhängig davon handelt es sich bei der dieser Bewertung zugrunde liegenden Nichtunterlegenheitsschwelle um eine im Zuge der Vorgängerprojekte akzeptierte und abgestimmte Schwelle.

A4.3.6 Unterschiede im Design der eingeschlossenen RCTs

In 2 Stellungnahmen wird angemerkt, dass Unterschiede in den Studienergebnissen infolge von unterschiedlichen Studiendesigns bzw. Studienpopulationen bei der Bewertung zu berücksichtigen seien. Der folgende Abschnitt setzt sich mit den konkreten Argumenten im Kontext dieses Themas auseinander.

In einer Stellungnahme wird argumentiert, dass das klinische Ausgangsrisiko der Kohorte von RxPONDER niedriger sei als das von MINDACT. Es sei schwieriger, den Schwellenwert für die Nichtunterlegenheit in einer Kohorte mit höherem klinischen Risiko zu erreichen als in einer Kohorte mit niedrigerem klinischen Risiko. Zumal nach den Stellungnehmenden die Patientinnen mit einem niedrigen klinischen Risiko eher nicht von einer Chemotherapie

profitieren würden. In der Tat liegt der Fokus dieser Bewertung bei der Studie MINDACT auf den Patientinnen mit hohem klinischen Risiko, der C-high/G-low-Population. Bei der Studie RxPONDER wurden in dieser Bewertung zwar alle randomisierten Patientinnen betrachtet, von denen allerdings auch 83 % (eigene Berechnung nach Tabelle 26) ein hohes klinisches Risiko aufwiesen. Daher dürfte der nur dadurch bedingte Unterschied bei der Ereignisrate keine relevante Größenordnung erreichen. Die Frage, ob es überhaupt sinnvoll wäre, die Nichtunterlegenheitsschwelle am klinischen Risiko der Patientinnen zu orientieren, wird weiter unten diskutiert.

In einer anderen Stellungnahme werden Sorgen zu einem Aspekt aus TAILORx in Hinblick auf die klassische Indikationsstellung geäußert. Bei TAILORx seien in allen Gruppen mit einer Einteilung des genomischen Risikos nach dem RS „in einem klinisch relevanten Ausmaß Patientinnen mit diskordanten Ergebnissen (RS low risk/clinical high risk und RS high risk/clinical low risk)“ zu finden. Das hieße, dass „bei der Verwendung des geprüften Algorithmus andere Patientinnen als bei der Verwendung des historischen Standards“ eine Chemotherapie bekommen würden. Die derzeit „korrekteste“ Version der Entscheidungsfindung seien die „prospektiv untersuchten Algorithmen“, wobei hier in Subgruppen durchaus das klinische Risiko und das Alter der Patientin in die individuelle Entscheidungsfindung mit Eingang finden müssten. Nachfolgend wird versucht, die Argumentation aufzuschlüsseln, da in TAILORx keine diskordanten Gruppen definiert wurden.

Per Definition können die in TAILORx randomisierten Patientinnen mit einem genomischen Risiko gemäß RS von 11 bis 25 gemäß der Studienthese auf eine Chemotherapie verzichten. In dieser Gruppe sind sowohl Patientinnen mit klinisch hohem Risiko als auch mit klinisch niedrigem Risiko enthalten. Das bedeutet, dass die Kritik am „geprüften Algorithmus“ darauf abzielt, dass nicht nur Patientinnen mit klinisch hohem Risiko, sondern auch mit klinisch niedrigem Risiko die Entscheidung allein auf Basis der biomarkerbasierten Tests treffen. Die Sorge ist also, dass auf Basis des Studiendesigns zukünftig die Einschätzung des klinischen Risikos nicht mehr in die Entscheidung einfließt. Wie bereits in Abschnitt A4.3.3 erläutert, liegt es in der Natur der Studien, einen Gruppenvergleich zu untersuchen, und zwar so, dass der Effekt der ja/nein-Entscheidung möglichst auf die zu untersuchende Intervention zurückzuführen ist. In der Praxis mag es zwar durchaus vorkommen, dass man auf Basis weiterer klinischer Faktoren dem Ergebnis eines Tests nicht folgt. Sinnvollerweise würde man allerdings in einer solchen Konstellation einen biomarkerbasierten Test gar nicht durchführen.

Dass die Studien nicht exakt die Praxis abbilden, liegt ohne Zweifel auch daran, dass es schwierig ist, die Population, bei der die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unklar ist, also ein biomarkerbasierter Test notwendig ist, eindeutig zu definieren. Daher ist es auch nicht sinnvoll begründet möglich, eine Nichtunterlegenheitsschwelle abhängig vom klinischen Risiko der Studienpopulation festzulegen. Und deshalb wurde weder in den

Einschlusskriterien dieses Berichtes noch in den Studien ein klar definiertes klinisches Mindestrisiko der Patientinnen festgelegt. Die Studie MINDACT teilt die Patientinnen zwar mittels eines an Adjuvant! Online angelehnten Algorithmus in 2 klinische Risikogruppen. Dass dieses Vorgehen dem „historischen Standard“ entspricht, ist zweifelhaft und lässt sich den Leitlinien nicht entnehmen. In der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [13] findet sich lediglich die Angabe, dass nur dann, wenn „die konventionellen Prognoseparameter“ keine eindeutige Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erlauben, ein Multigentest bei der Entscheidung herangezogen werden kann. Es finden sich keine Angaben dazu, welche genauen Konstellationen von klinischen Parametern eine Empfehlung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen (siehe Abschnitt A4.2.2).

A4.3.7 In Stellungnahmen aufgeführte Studien

In allen vorangegangenen Berichten und für alle Teilpopulationen erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis von RCTs. Prognosestudien wurden im Projekt D23-01A ergänzend betrachtet. Da bei dem Projekt D23-01B die mögliche Einschränkung eines Nutzens bereits eingeführter Biomarker überprüft werden sollte, wurden daher nur noch RCTs herangezogen, um einen möglichen Schaden zu beurteilen. Ein möglicher Schaden lässt sich nicht durch Prognosestudien belegen. Insgesamt wurde auf die Analyse von Prognosestudien im Projekt D23-01B verzichtet, da bei Prognosestudien die Vergleichsgruppe fehlt und diese damit nicht geeignet erscheinen, um einen möglichen Schaden zu überprüfen. Ob die biomarkerbasierten Tests auch bei bis zu 3 befallenen Lymphknoten die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie unterstützen können, ist hingegen noch offen, weshalb auch Prognosestudien in die ergänzende Betrachtung im Projekt D23-01A einbezogen werden sollten.

Studie Penault-Llorca 2024

In 2 Stellungnahmen wurde die Publikation Penault-Llorca 2024 [68] thematisiert. Diese Studie entspricht nicht den Kriterien für den Einschluss als Prognosestudie, da keine verwertbaren Angaben zur Prognose der Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko (Testpositive) vorliegen. In der Publikation wird für die Niedrigrisikogruppe nach 60 Monaten eine Rezidivrate von 0 % angegeben. Daher wird die Analyse in den folgenden Ausführungen dennoch dargestellt, um dieses Ergebnis einzuordnen.

In der Analyse wird der biomarkerbasierte Test EndoPredict (bzw. EPclin)-Test bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem primärem Brustkrebs mit überwiegend 1 bis 3 befallenen Lymphknoten untersucht. Die berichteten Ergebnisse stammen aus einer nicht protokolldefinierten explorativen Analyse der randomisierten, später abgebrochenen Studie UNIRAD. In UNIRAD wurden nur Patientinnen mit einem hohen Risiko gemäß EPclin eingeschlossen, denen entweder Everolimus in Kombination mit

adjuvanter endokriner Therapie oder Placebo mit endokriner Therapie zugeteilt wurde. Die überwiegende Mehrheit der in UNIRAD eingeschlossenen Patientinnen erhielt, vermutlich aufgrund ihres hohen Risikos, eine Chemotherapie.

Die explorative Analyse in Penault-Llorca 2024 wurde an allen Patientinnen durchgeführt, die für UNIRAD gescreent wurden und für die ein EPclin-Score vorlag, unabhängig vom Einschluss in die Studie UNIRAD oder von der zugeteilten Therapie. Somit enthält die Analyse auch Patientinnen mit einem niedrigen Risiko gemäß EPclin sowie Patientinnen mit einem hohen Risiko, die entweder nicht in UNIRAD eingeschlossen wurden oder (zum großen Teil) innerhalb der Studie eine Chemotherapie erhalten hatten. Aus letzterem Grund sind die Ergebnisse der Hochrisikogruppe, der Testpositiven, für eine prognostische Aussage nicht verwertbar und die Analyse entspricht damit nicht den Einschlusskriterien dieses Berichtes.

Betrachtet man trotz des fehlenden Abgleichs mit den Testpositiven das Ergebnis der Niedrigrisikogruppe (105 Patientinnen), so lag laut Penault-Llorca 2024 die Rezidivrate (Relapse Rate) nach 60 Monaten bei 0 %. Welcher Endpunkt genau gemeint ist, wird allerdings nicht spezifiziert, und für die beobachteten Rezidivraten werden keine Konfidenzintervalle berichtet.

In der Niedrigrisikogruppe traten nach ca. 67 Monaten die ersten Ereignisse auf. Nach eigener Berechnung ergibt sich für die Niedrigrisikogruppe nach 78 Monaten bei der Risikoschätzung von 4,3 % ein 95 %-KI von [0 %; 10 %]. Zu späteren Zeitpunkten bleibt die Punktschätzung gleich, bei breiteren Konfidenzintervallen aufgrund der wenigen Patientinnen, die zu diesen Zeitpunkten unter Risiko stehen.

Um aus einer Prognosestudie einen Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie ableiten zu können, muss gemäß der in den Berichten D14-01 und D18-01 präspezifizierten Methodik für den Nachbeobachtungszeitpunkt zu 10 Jahren das prognostizierte Rezidivrisiko in der Gruppe mit niedrigem Risiko unter 5 % liegen. Lässt man also die genannten schwerwiegenden Defizite der Analyse außer Acht, könnte diese trotzdem keinen Nutzen des EndoPredict- (bzw. Epclin-)Tests zeigen.

In mehreren Stellungnahmen wurden weitere Studien benannt, die nach Auffassung der Stellungnehmenden in den Bericht hätten eingeschlossen werden sollen. Alle genannten Studien wurden detailliert untersucht und hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts bewertet. Das Ergebnis dieser Bewertung findet sich in Tabelle 43.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehrsseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
BIO Deutschland e. V.			
NSABP B-20 [52]	Oncotype DX	Einschluss als RCT bereits in D14-01 Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Paik 2006 ist im Studienpool des Abschlussberichts D14-01 und des Rapid Reports D19-01 enthalten. Da Paik 2006 keine neuen Informationen zu der aktuellen Fragestellung der Nutzenbewertung D23-01B beiträgt, wird sie im vorliegenden Bericht nicht mehr berücksichtigt. Paik 2006 wird ausführlich in Abschnitt A4.3.1 diskutiert.
NSABP B-20 [66]	Oncotype DX	Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Geyer 2018 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) (in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. [AGO]), Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP) und Bundesverband Deutscher Pathologen e. V., Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG)			
ADAPT [69,70]	Oncotype DX	Ausschluss als RCT in D23-01A und D23-01B: E2 (Prüfintervention); Ausschluss von Nitz 2022 als Prognosestudie in D23-01A: P3 (Endpunkte) Ausschluss von Gluz 2023 als Prognosestudie in D23-01A: P7 (Studiengröße)	In der randomisierten Studie ADAPT werden 2 Chemotherapieregime miteinander verglichen. Dieser Einsatz eines biomarkerbasierten Tests entspricht nicht der Fragestellung des vorliegenden Berichts, denn der Biomarker wird in ADAPT nicht zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt. In den zitierten Referenzen Nitz 2022 und Gluz 2023 ist ersichtlich, dass Patientinnen mit hohem Risiko (RS > 25, Testpositive) und ein Teil der Patientinnen mit mittlerem Risiko (RS 12 bis 25) überwiegend mit adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. In der Prognosefragestellung des Projekts D23-01A werden jedoch nur Ergebnisse von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten dargestellt, die endokrin und ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie behandelt wurden. Da gemäß dem Berichtsplan die patientenrelevanten Endpunkte in Prognosestudien sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant sind und daher vergleichend betrachtet werden, fehlt somit die rein endokrin behandelte Vergleichsgruppe für die Testnegativen.
Buus 2016 [71]	Oncotype DX, EndoPredict/EPclin	Einschluss als Prognosestudie bereits in D14-01	Die zitierte Referenz Buus 2016 ist im Studienpool des Abschlussberichts D14-01 und des Rapid Reports D19-01 enthalten.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehrseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation ^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Constantinidou 2022 [72]	EndoPredict/EPclin	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P7 (Studiengröße)	Bei der zitierten Referenz Constantinidou 2022 ist das Einschlusskriterium Stichprobengröße der relevanten Population von 200 Patientinnen für die relevante Subgruppe (HR+, HER2/neu-, 1 bis 3 befallene Lymphknoten, nach R0-Resektion, mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt) nicht erfüllt: n = 62.
Dubsky 2013 [73]	EndoPredict/EPclin	Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Dubsky 2013 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Filipits 2011 [74]	EndoPredict/EPclin	Einschluss als Prognosestudie bereits in D14-01	Die zitierte Referenz Filipits 2011 ist im Studienpool des Abschlussberichts D14-01 und des Rapid Reports D19-01 enthalten.
GEICAM 9906 [50]	EndoPredict/EPclin	Einschluss als RCT bereits in D14-01 Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	Die zitierte Referenz Martin 2014 ist im Studienpool des Abschlussberichts D14-01 enthalten. In der randomisierten Studie GEICAM 9906 werden 2 Chemotherapieregime miteinander verglichen. Dieser Einsatz eines biomarkerbasierten Tests entspricht nicht der Fragestellung des vorliegenden Berichts, denn der Biomarker wird in GEICAM 9906 nicht zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt. Da diese Publikation daher keine neuen Informationen zu der aktuellen Fragestellung der Nutzenbewertung D23-01A beiträgt, wird sie im vorliegenden Bericht nicht mehr berücksichtigt.
GEICAM 9906 [75]	EndoPredict/EPclin, PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	In der zitierten Referenz Martin 2016 zur randomisierten Studie GEICAM 9906 ist ersichtlich, dass 2 Chemotherapieregime miteinander verglichen werden. In der Prognosefragestellung des Projekts D23-01A werden jedoch nur Ergebnisse von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten dargestellt, die endokrin und ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie behandelt wurden.
Gnant 2014 [40]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Einschluss als Prognosestudie bereits in D14-01	Die zitierte Referenz Gnant 2014 ist im Studienpool des Abschlussberichts D14-01 und des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Jensen 2018 [76]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als RCT und als Prognosestudie in D19-01: E1a bzw. E1b (Population)	Die zitierte Referenz Jensen 2018 wurde bereits in einem vorherigen Biomarker-Bericht ausgeschlossen.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehrseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation ^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Johansson 2022 [77]	MammaPrint	Ausschluss als RCT in D23-01A und D23-01B: E2 (Prüfintervention) Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	In der zitierten Referenz Johansson 2022 zur randomisierten Studie STO-5 ist ersichtlich, dass die Randomisierung auf endokrine Therapien erfolgte, nicht auf eine Chemotherapie. Alle nodalpositiven Patientinnen wurden mit adjuvanter Chemotherapie behandelt. In der Prognosefragestellung des Projekts D23-01A werden jedoch nur Ergebnisse von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten dargestellt, die endokrin und ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie behandelt wurden.
Klein 2024 [78]	EndoPredict/EPclin	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P7 (Studiengröße)	Bei der zitierten Referenz Klein 2024 ist das Einschlusskriterium Stichprobengröße der relevanten Population von 200 Patientinnen für die relevante Subgruppe (HR+, HER2/neu-, 1 bis 3 befallene Lymphknoten, nach R0-Resektion, mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt) nicht erfüllt: n = 88.
Laenkholm 2018 [79]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Laenkholm 2018 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
MINDACT [9]	MammaPrint	Einschluss als RCT bereits in D14-01 Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P3 (Endpunkte)	In der zitierten Referenz Cardoso 2016 ist ersichtlich, dass die nodalpositive C-low/G-high-Population (Testpositive) mit n = 15 Patientinnen zu klein für Subgruppenanalysen ist. Da gemäß dem Berichtsplan die patientenrelevanten Endpunkte in Prognosestudien sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant sind und daher vergleichend betrachtet werden, fehlt somit die Vergleichsgruppe für die Testnegativen (C-high/G-low).
MINDACT [80]	MammaPrint	Ausschluss als RCT in D23-01A und D23-01B: E5 (Studientyp) Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P3 (Endpunkte)	Bei der zitierten Referenz Lopes Cardozo 2022 handelt es sich um eine explorative Analyse der Ultralow-Risk-Patientinnen. Somit erfolgte bei diesen Patientinnen keine randomisierte Zuteilung zu einer Behandlung, wodurch kein Vergleich der Behandlungseffekte möglich ist. Darüber hinaus werden keine Subgruppenanalysen nach Nodalstatus in Kombination mit dem Therapiestatus berichtet. Damit ist diese Publikation auch als Prognosestudie nicht verwertbar.
PlanB [81]	Oncotype DX	Ausschluss als RCT und als Prognosestudie in D19-01: E2a (Prüfintervention) bzw. E1b (Population)	Die zitierte Referenz Nitz 2017 wurde bereits in einem vorherigen Biomarker-Bericht ausgeschlossen.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehrseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Penault-Llorca 2024 [68]	EndoPredict/EPclin	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P2 (Biomarker)	Die zitierte Referenz Penault-Llorca 2024 wird ausführlich in der Einleitung des Abschnitts A4.3.7 diskutiert.
Sestak 2018 [82]	Oncotype DX, Breast Cancer Index, EndoPredict/EPclin, PAM50 ROR Score (Prosigna)	Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Sestak 2018 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Vallon-Christersson 2019 [23]	Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict, PAM50 ROR Score (Prosigna)	Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Vallon-Christersson 2019 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Exact Sciences Deutschland GmbH			
NSABP B-20 [52]	Oncotype DX	Einschluss als RCT bereits in D14-01 Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Paik 2006 ist im Studienpool des Abschlussberichts D14-01 und des Rapid Reports D19-01 enthalten. Da Paik 2006 keine neuen Informationen zu der aktuellen Fragestellung der Nutzenbewertung D23-01B beiträgt, wird sie im vorliegenden Bericht nicht mehr berücksichtigt. Paik 2006 wird ausführlich in Abschnitt A4.3.1 diskutiert.
NSABP B-20 [66]	Oncotype DX	Einschluss als Prognosestudie bereits in D19-01	Die zitierte Referenz Geyer 2018 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Sparano 2021 [83]	RSclin	Ausschluss als RCT in D23-01B: E5 (Studientyp) Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	Diese zitierte Referenz Sparano 2021 ist keine randomisierte Studie, sondern es wird die Entwicklung und Validierung des Tools RSclin berichtet. Darüber hinaus werden nur nodalnegative Patientinnen untersucht.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehreseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Myriad International GmbH			
Klein 2024 [78]	EndoPredict/EPclin	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P7 (Studiengröße)	Bei der zitierten Referenz Klein 2024 ist das Einschlusskriterium Stichprobengröße der relevanten Population von 200 Patientinnen für die relevante Subgruppe (HR+, HER2/neu-, 1 bis 3 befallene Lymphknoten, nach R0-Resektion, mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt) nicht erfüllt: n = 88.
Penault-Llorca 2024 [68]	EndoPredict/EPclin	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P2 (Biomarker)	Die zitierte Referenz Penault-Llorca 2024 wird ausführlich in der Einleitung des Abschnitts A4.3.7 diskutiert.
Schmitt 2022 [84]	EndoPredict/EPclin	Ausschluss: P8 (Vollpublikation)	Bei der zitierten Referenz Schmitt 2022 handelt es sich um ein Abstract über eine Patientenbefragung.
Veracyte, Inc.			
Albain 2010 [85]	Oncotype DX	Ausschluss als RCT und als Prognosestudie in D14-01: E1 (Population)	Die zitierte Referenz Albain 2010 wurde bereits in einem vorherigen Biomarker-Bericht ausgeschlossen.
Bartlett 2016 [86]	Oncotype DX, MammaPrint, PAM50 ROR Score (Prosigna)	Einschluss als Konkordanzstudie bereits in D19-01 Ausschluss als RCT und als Prognosestudie in D19-01: E4a (patientenrelevante Endpunkte) bzw. E3b (Endpunkt)	Die zitierte Referenz Bartlett 2016 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 als Konkordanzstudie enthalten, wurde jedoch als RCT und Prognosestudie ausgeschlossen.
Brown 2023 [87]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss: P8 (Vollpublikation)	Bei der zitierten Referenz Brown 2023 handelt es sich um ein Kongressabstract.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehrseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation ^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Expert 2024 [88]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als RCT in D23-01A und D23-01B: E1 (Population) bzw. E2 (Prüfintervention) Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P4 (Studientyp)	Bei der zitierten Referenz Expert 2024 handelt es sich um einen Studienregistereintrag. In der beschriebenen Studie werden nodalnegative Patientinnen untersucht. Es erfolgt keine Randomisierung auf eine Chemotherapie, somit wird der Biomarker in dieser Studie nicht zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt.
Jensen 2018 [76]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als RCT und als Prognosestudie in D19-01: E1a bzw. E1b (Population)	Die zitierte Referenz Jensen 2018 wurde bereits in einem vorherigen Biomarker-Bericht ausgeschlossen.
Laenkholm 2020 [89]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	In der zitierten Referenz Laenkholm 2020 werden Ergebnisse für die histologischen Subtypen invasives lobuläres Mammakarzinom und invasives duktales Mammakarzinom berichtet. Die Bearbeitung der Fragestellungen des vorliegenden Berichts erfolgt jedoch übergeordnet für die Populationen der Projekte D23-01A und D23-01B, d. h., es wird nicht zwischen einzelnen histologischen Subtypen differenziert. Daher haben die berichteten Auswertungen keine Relevanz für den vorliegenden Bericht.
Liu 2016 [90]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als RCT in D23-01A E2 (Prüfintervention) und D23-01B: E1 (Population) Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	In der zitierten Referenz Liu 2016 ist ersichtlich, dass in der randomisierten Studie CALGB (Alliance) 9741, welche ausschließlich nodalpositive Patientinnen untersucht, 2 Chemotherapie-regime miteinander verglichen werden. Dieser Einsatz eines biomarkerbasierten Tests entspricht nicht der Fragestellung des vorliegenden Berichts, denn der Biomarker wird in dieser Studie nicht zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt. In der Prognosefragestellung des Projekts D23-01A werden nur Ergebnisse von Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten dargestellt, die endokrin und ohne zusätzliche adjuvante Chemotherapie behandelt wurden.

Tabelle 43: In Stellungnahmen aufgeführte RCTs (D23-01A und D23-01B) und Prognosestudien (D23-01A) (mehrseitige Tabelle)

Stellungnehmende Organisation ^a			
Studie (zitierte Referenz)	Biomarker	Einschluss oder Einschlusskriterium nicht erfüllt	Kommentar
Lundgren 2022 [91]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als RCT in D23-01A und D23-01B: E2 (Biomarker) Ausschluss als Prognosestudien: P7 (Studiengröße)	In der zitierten Referenz Lundgren 2022 zur randomisierten SBII:2pre-Studie ist ersichtlich, dass keine Randomisierung auf eine Chemotherapie erfolgte. Somit wird der Biomarker in dieser Studie nicht zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie eingesetzt. Darüber hinaus ist das Einschlusskriterium Stichprobengröße der relevanten Population von 200 Patientinnen für die relevante Subgruppe (HR+, HER2/neu-, 1 bis 3 befallene Lymphknoten, nach R0-Resektion, mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt) nicht erfüllt: n = 69.
Ohnstad 2017 [92]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Einschluss als Prognosestudie in bereits D19-01	Die zitierte Referenz Ohnstad 2017 ist im Studienpool des Rapid Reports D19-01 enthalten.
Ohnstad 2024 [93]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P1 (Population)	Die zitierte Referenz Ohnstad 2024 untersucht nodalnegative Patientinnen. Darüber hinaus werden keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet.
Pu 2020 [94]	PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als Prognosestudie in D23-01A: P2 (Biomarker)	In der zitierten Referenz Pu 2020 werden Ergebnisse zum brustkrebsbezogenen Überleben für die Subgruppe der nodalpositiven Patientinnen berichtet. Dabei bleibt der Anteil der Patientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten jedoch unklar. Darüber hinaus werden diese Überlebenszeitanalysen nicht differenziert nach Risikogruppe, dem intrinsischen molekularen Subtyp (Luminal A bzw. ER+/HER2-) und dem Therapiestatus berichtet. Damit ist diese Publikation als Prognosestudie nicht verwertbar.
Stein 2016 [95]	Oncotype DX, MammaPrint, PAM50 ROR Score (Prosigna)	Ausschluss als RCT und als Prognosestudie in D19-01: E4a (patientenrelevante Endpunkte) bzw. E3b (Endpunkt)	Die zitierte Referenz Stein 2016 wurde bereits in einem vorherigen Biomarker-Bericht ausgeschlossen.
<p>a. Bei den stellungnehmenden Organisationen Agendia NV, Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH) und Westdeutsche Studiengruppe GmbH (WSG) lagen keine in den Stellungnahmen aufgeführten Studien mit Relevanz für diese Tabelle vor.</p> <p>C-high: hohes klinisches Rezidivrisiko; C-low: niedriges klinisches Rezidivrisiko; G-high: hohes genomisches Rezidivrisiko; G-low: niedriges genomisches Rezidivrisiko; HER2/neu-: negativ für den Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; HR+: Hormonrezeptor-positiv; Oncotype DX: Oncotype DX Breast Recurrence Score; PAM50: Prediction Analysis of Microarray 50; R0-Resektion: Resektion eines Tumors im Gesunden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROR: risk of recurrence (Rezidivrisiko); RS: Recurrence Score</p>			

A5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom; Abschlussbericht [online]. 2016 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_abschlussbericht_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
2. 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 [online]. 2018 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d18-01_biomarker-bei-mammakarzinom_addendum-zum-auftrag-d14-01_v1-1.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d19-01_biomarker-bei-mammakarzinom_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2023; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification; Version 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/index.htm>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Kurzversion 4.3 [online]. 2021 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-045Olk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf.
6. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS 2010; 5(6): 463-466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>.
7. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med (Maywood) 2018; 243(3): 213-221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
9. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253>.

10. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(25): 2336-2347.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>.
11. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 111-121.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>.
12. Protocol for: Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;378:111-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710 [online]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1804710/suppl_file/neimoa1804710_protocol.pdf.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
14. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM 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.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904819>.
15. Protocol for: Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in nodepositive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385:2336-47. DOI: 10.1056/NEJMoa2108873 [online]. 2021 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2108873/suppl_file/neimoa2108873_protocol.pdf.
16. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 476-488.
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00007-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00007-3).
17. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(21): 2005-2014.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>.

19. Sparano JA, Crager M, Gray RJ et al. Clinical and Genomic Risk for Late Breast Cancer Recurrence and Survival. *NEJM Evid* 2024; 3(8): EVIDoA2300267. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2300267>.
20. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *J Clin Oncol* 2020; 38(17): 1875-1886. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01866>.
21. Garcia SF, Gray RJ, Sparano JA et al. Fatigue and endocrine symptoms among women with early breast cancer randomized to endocrine versus chemoendocrine therapy: Results from the TAILORx patient-reported outcomes substudy. *Cancer* 2022; 128(3): 536-546. <https://doi.org/10.1002/cncr.33939>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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]. 2020 [Zugriff: 29.02.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6969/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_TrG.pdf.
23. Vallon-Christersson J, Hakkinen J, Hegardt C 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48570-x>.
24. Agendia. MammaPrint and Blueprint Breast Cancer Recurrence and Molecular Subtyping Kit – Package Insert [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: <https://diagnostic-products.agendia.com/wp-content/uploads/2022/03/M-ROW-133-v6-MammaPrintBlueprintBreastCancerRecurrenceMolecularSubtypingKitPackageInsert-updated.pdf>.
25. Veracyte. Packungsbeilage Prosigna-Gensignaturtest für die Brustkrebs-Prognostik [online]. 2022. URL: https://www.prosigna.com/wp-content/uploads/2022/08/Prosigna-Package-Insert-EU-CE-German_2022-05-LB-0033-01_D1.pdf.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer [online]. 2024 [Zugriff: 13.05.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg58/resources/tumour-profiling-tests-to-guide-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-pdf-1053878373061>.
27. Exact Sciences. Was ist der Oncotype DX Test und was macht ihn so einzigartig? [online]. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: <https://www.oncotypeiq.com/de-de/brustkrebs/arzte/oncotype-dx-breast-recurrence-score/uber-den-test>.

28. Francis PA. Role of Ovarian Suppression in Early Premenopausal Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2023; 37(1): 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.08.006>.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation; Abschlussbericht [online]. 2014 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d13-02_abschlussbericht_antigenexpression-bei-mammakarzinom.pdf.
30. 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]. 2019 [Zugriff: 25.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3809/2019-06-20_MVV-RL_Biomarker-Test-prim-Mamma_BAnz.pdf.
31. 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]. 2020 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4524/2020-10-15_MVV-RL_Biomarker-Tests_BAnz.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom; Berichtsplan [online]. 2015 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/d14-01_berichtsplan_biomarker-bei-mammakarzinom.pdf.
33. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
34. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
35. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
36. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.

37. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10(Suppl 1): 25-27. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD201501>.
38. Harris LN, Ismaila N, McShane LM 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. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.2289>.
39. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
40. Gnant M, Filipits M, Greil R 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt494>.
41. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M 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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1845>.
42. Protocol for: Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1602253 [online]. 2016 [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602253/suppl_file/neimoa1602253_protocol.pdf.
43. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Microarray In Node negative and 1 to 3 positive lymph node Disease may Avoid ChemoTherapy. A prospective, randomised study comparing the 70-gene expression signature with common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer with 0 to 3 positive nodes. (EORTC Protocol 10041 – BIG 3-04) [online]. [Zugriff: 02.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31.
44. 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 (MINDACT) [online]. 2022 [Zugriff: 02.02.2024]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433589>.

45. 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]. [Zugriff: 02.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000174-37.
46. National Cancer Institute. Tamoxifen Citrate, Letrozole, Anastrozole, or Exemestane With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Invasive RxPONDER Breast Cancer [online]. 2024 [Zugriff: 02.02.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
47. 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]. [Zugriff: 02.02.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003810-32.
48. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. TAILORx Tissue Bank [online]. 2023 [Zugriff: 02.02.2024]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050750>.
49. 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) (TAILORx) [online]. 2024 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
50. Martin M, Brase JC, Calvo L 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. <https://doi.org/10.1186/bcr3642>.
51. 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.
52. Paik S, Tang G, Shak S 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.
53. 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 0-3 positive nodes; study EORTC-10041; Final analysis report - v. 2.0 [unveröffentlicht]. 2023.
54. Agendia, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Additional MINDACT analyses for consideration in D23-01A/B [unveröffentlicht]. 2024.

55. Exact Sciences. D23-01A/B: Biomarker bei Brustkrebs -Nachlieferung des nicht publizierten Sparano 2024 Datenpunktes IDFS RS 0-10 Oncotype N0 prämenopausal/<50 Jahre [unveröffentlicht]. 2024.
56. Unicancer. Assessment of Genomic Test Impact on Shared Decision of Adjuvant Chemotherapy in ER-positive, Her2-negative Early Breast Cancer (OPTIGEN) [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080428>.
57. University College London. Optimal personalised treatment of early breast cancer using multiparameter analysis [online]. 2024 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN42400492>.
58. Bartlett J, Canney P, Campbell A 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. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.10.005>.
59. Cancer Trials Ireland. 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 with Recurrence Score (RS) of 25 or Less [online]. [Zugriff: 15.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
60. Health Information and Quality Authority. A rapid health technology assessment of gene expression profiling tests for guiding the use of adjuvant chemotherapy in early-stage invasive breast cancer [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-02/HTA%20of%20GEP%20tests%20to%20guide%20treatment%20in%20early%20breast%20cancer_Full%20report.pdf.
61. Lemij AA, Baltussen JC, de Glas NA et al. Gene expression signatures in older patients with breast cancer: A systematic review. Critical Reviews in Oncology-Hematology 2023; 181: 103884. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103884>.
62. Andre F, Ismaila N, Allison KH et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2022; 40(16): 1816-1837. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00069>.
63. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 2024 [Zugriff: 11.06.2024]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/AGO_2024D_Gesamtdatei.pdf.
64. Loibl S, Andre F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024; 35(2): 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.

65. Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C et al. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer* 2021; 124(9): 1503-1512. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01247-Z>.
66. Geyer CE Jr, Tang G, Mamounas EP et al. 21-Gene assay as predictor of chemotherapy benefit in HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2018; 4: 37. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0090-6>.
67. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15): 2127-2132. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.3523>.
68. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S et al. Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *ESMO Open* 2024; 9(5): 103443. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103443>.
69. Nitz UA, Gluz O, Kummel S et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(23): 2557-2567. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02759>.
70. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U et al. Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2-early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial. *Ann Oncol* 2023; 34(6): 531-542. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.002>.
71. Buus R, Sestak I, Kronenwett R 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. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw149>.
72. Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS et al. Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2022; 28(20): 4435-4443. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0619>.
73. Dubsy P, Filipits M, Jakesz 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds334>.
74. Filipits M, Rudas M, Jakesz R 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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0926>.

75. Martin M, Brase JC, Ruiz A et al. Prognostic ability of EndoPredict compared to research-based versions of the PAM50 risk of recurrence (ROR) scores in node-positive, estrogen receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. A GEICAM/9906 sub-study. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156(1): 81-89. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3725-z>.
76. Jensen MB, Laenkholm AV, Nielsen TO 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. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1012-0>.
77. Johansson A, Dar H, van 't Veer LJ et al. Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(35): 4071-4082. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02844>.
78. Klein E, Kiechle M, Josipovic A et al. Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2024; 207(1): 119-127. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07346-2>.
79. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6586>.
80. Lopes Cardozo JMN, Byng D, Drukker CA et al. Outcome without any adjuvant systemic treatment in stage I ER+/HER2- breast cancer patients included in the MINDACT trial. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 310-320. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.014>.
81. Nitz U, Gluz O, Christgen M 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. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4358-6>.
82. Sestak I, Buus R, Cuzick J 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. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5524>.
83. Sparano JA, Crager MR, Tang G et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(6): 557-564. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03007>.

84. Schmitt WD, Jank P, Hoffmann I et al. Abstract P2-03-23: Retrospective evaluation of outcomes in a real-world, prospective cohort using EndoPredict: Results from the Charité registry. *Cancer Res* 2023; 83(5 Suppl): P2-03-23. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P2-03-23>.
85. Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70314-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70314-6).
86. Bartlett JM, Bayani J, Marshall A 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. <https://doi.org/10.1093/inci/djw050>.
87. Brown LC, Luen SJ, Molania R et al. Evaluation of PAM50 intrinsic subtypes and risk of recurrence (ROR) scores in premenopausal women with early-stage HR plus breast cancer: A secondary analysis of the SOFT trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(16 Suppl): Abstract 504. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.504.
88. Breast Cancer Trials, Australia and New Zealand. EXamining PErsonalised Radiation Therapy for Low-risk Early Breast Cancer (EXPERT) [online]. 2024 [Zugriff: 18.07.2024]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02889874>.
89. Lænkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO et al. Population-based Study of Prosigna-PAM50 and Outcome Among Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive and HER2-negative Operable Invasive Lobular or Ductal Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020; 20(4): e423-e432. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.013>.
90. Liu MC, Pitcher BN, Mardis ER et al. PAM50 gene signatures and breast cancer prognosis with adjuvant anthracycline- and taxane-based chemotherapy: correlative analysis of C9741 (Alliance). *NPJ Breast Cancer* 2016; 2: 15023-. <https://doi.org/10.1038/npjbcancer.2015.23>.
91. Lundgren C, Bendahl PO, Church SE et al. PAM50 subtyping and ROR score add long-term prognostic information in premenopausal breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00423-z>.
92. Ohnstad HO, Borgen E, Falk RS 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. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0911-9>.
93. Ohnstad HO, Blix ES, Akslen LA et al. Impact of Prosigna test on adjuvant treatment decision in lymph node-negative early breast cancer-a prospective national multicentre study (EMIT-1). *ESMO Open* 2024; 9(6): 103475. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103475>.

94. Pu M, Messer K, Davies SR et al. Research-based PAM50 signature and long-term breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 179(1): 197-206. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05446-y>.
95. Stein RC, Dunn JA, Bartlett JM 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. <https://doi.org/10.3310/hta20100>.
96. Wong SS, 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.
97. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
98. Parker R, Tougas M, Hayden JA. Validating prognosis search filters using relative recall based on prognosis systematic reviews [unveröffentlicht]. 2013. 21st Cochrane Colloquium; 19.-23.09.2013; Québec, Kanada.
99. 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. <https://doi.org/10.1197/jamia.M1752>.

A6 Ergebnisse aus Prognosestudien im Projekt D23-01A (ergänzende Darstellung)

Ergebnisse aus Prognosestudien, die für die Fragestellung des Projekts D23-01A relevant sind und die bereits für die Berichte D14-01 und D19-01 extrahiert wurden (Auswertungen zur Population mit Befall von 1 bis 3 Lymphknoten), werden im Projekt D23-01A nicht erneut dargestellt.

A6.1 Informationsbeschaffung

A6.1.1 Umfassende Informationsbeschaffung

A6.1.1.1 Primäre Informationsquellen

A6.1.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 4 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach aktuellen Prognosestudien in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss im Projekt D23-01A (siehe Abschnitt A2.4.1). Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.3. Die letzte Suche fand am 18.06.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.3.

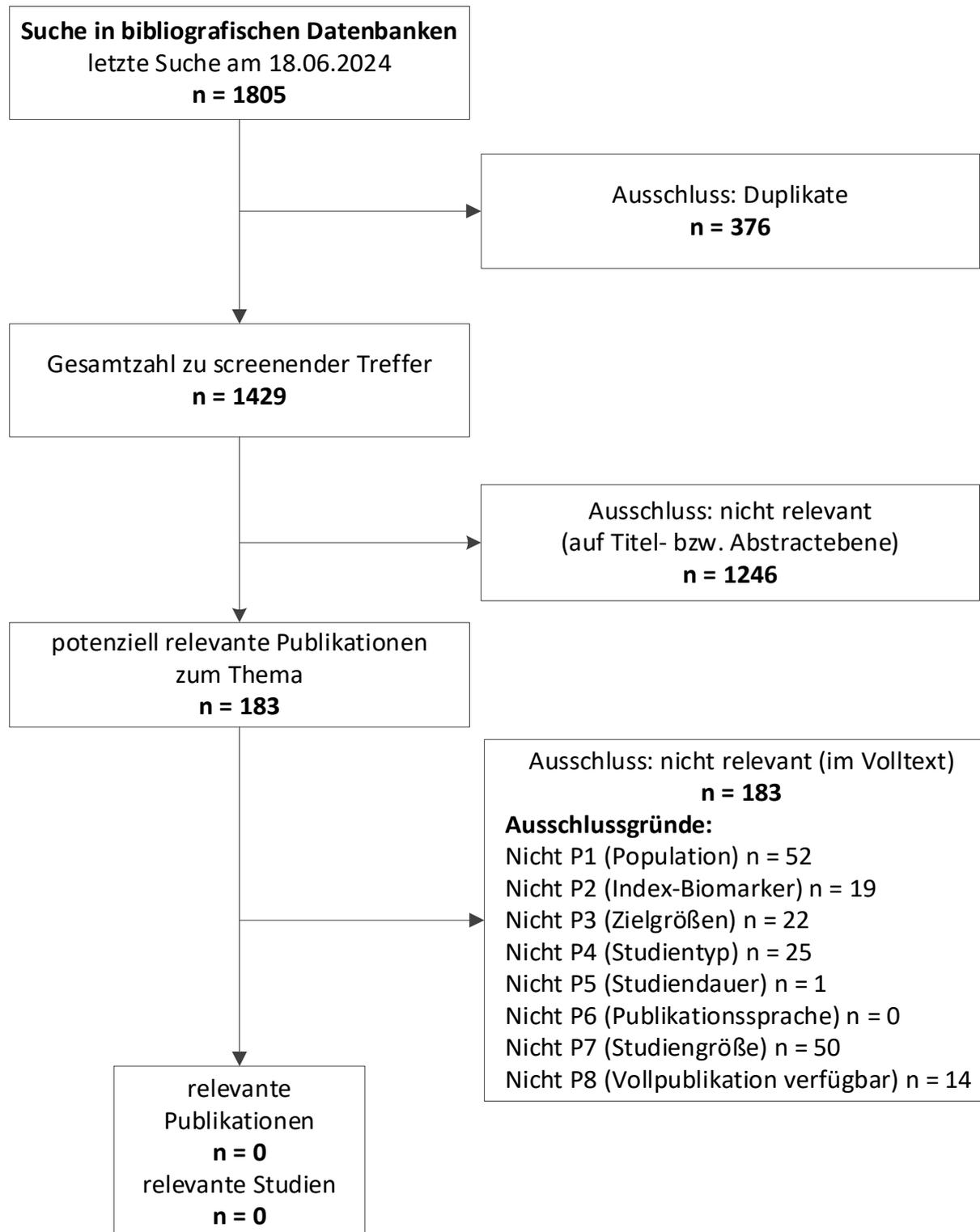


Abbildung 4: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion für Prognosestudien im Projekt D23-01A

A6.1.1.1.2 Studienregister

Da Prognosestudien im Projekt D23-01A von nachrangiger Bedeutung sind, wurde auf eine Suche nach diesem Studientyp in Studienregistern verzichtet (siehe Abschnitt A2.4.2).

A6.1.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A6.1.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A6.1.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A7.1. Aufgrund der nur ergänzenden Darstellung der Prognosestudien im Projekt D23-01A wurden die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten nicht auf Prognosestudien gesichtet.

A6.1.1.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A6.2 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden keine neuen relevanten Prognosestudien identifiziert.

A6.3 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A7 Studienlisten

A7.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment Series 2020; 20(10): 1-234.
2. Andre F, Ismaila N, Allison KH et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2022; 40(16): 1816-1837. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00069>.
3. Harnan S, Tappenden P, Cooper K et al. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2019; 23(30): 1-328. <https://doi.org/10.3310/hta23300>.
4. Health Information and Quality Authority. A rapid health technology assessment of gene expression profiling tests for guiding the use of adjuvant chemotherapy in early-stage invasive breast cancer [online]. 2023 [Zugriff: 05.01.2024]. URL: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2023-02/HTA%20of%20GEP%20tests%20to%20guide%20treatment%20in%20early%20breast%20cancer_Full%20report.pdf.
5. Lemij AA, Baltussen JC, de Glas NA et al. Gene expression signatures in older patients with breast cancer: A systematic review. Critical Reviews in Oncology-Hematology 2023; 181: 103884. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103884>.
6. Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, De la Garza-Ramos C et al. Clinical utility of genomic signatures in young breast cancer patients: a systematic review. NPJ Breast Cancer 2020; 6: 46. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00188-3>.

A7.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E1

1. Fallowfield LJ, Farewell D, Jones H et al. IMPARTER, Phase 1 of an intervention to improve patients' understanding of gene expression profiling tests in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2022; 192(2): 265-271. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06491-2>.
2. Guarneri V, Dieci MV, Griguolo G et al. Trastuzumab-lapatinib as neoadjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Survival analyses of the CHER-Lob trial. Eur J Cancer 2021; 153: 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.018>.
3. Lee S, Park K, Kim GM et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of palbociclib plus endocrine therapy in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. Breast 2022; 62: 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.014>.

4. Schettini F, Palleschi M, Mannozi F et al. CDK4/6-Inhibitors Versus Chemotherapy in Advanced HR+/HER2-Negative Breast Cancer: Results and Correlative Biomarker Analyses of the KENDO Randomized Phase II Trial. *Oncologist* 2024; 29(5): e622-e634. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad337>.

5. Sjostrom M, Chang SL, Fishbane N et al. Comprehensive transcriptomic profiling identifies breast cancer patients who may be spared adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2019; 26(1): 171-182. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-1038>.

6. Speers CW, Symmans WF, Barlow WE et al. Evaluation of the Sensitivity to Endocrine Therapy Index and 21-Gene Breast Recurrence Score in the SWOG S8814 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(10): 1841-1848. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01499>.

Nicht E2

1. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br J Surg* 2021; 108(9): e317-e318. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab224>.

2. Adamo B, Bellet M, Pare L et al. Oral metronomic vinorelbine combined with endocrine therapy in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: SOLTI-1501 VENTANA window of opportunity trial. *Breast Cancer Res* 2019; 21(1): 108. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1195-z>.

3. AlSaleh K, Al Zahwahry H, Boundedjar A et al. Response to Induction Neoadjuvant Hormonal Therapy Using Upfront 21-Gene Breast Recurrence Score Assay-Results From the SAFIA Phase III Trial. *JCO Global Oncology* 2021; 7: 811-819. <https://doi.org/10.1200/go.20.00575>.

4. Alsaleh K, Al Zahwahry H, Boundedjar A et al. Neoadjuvant endocrine therapy with or without palbociclib in low-risk patients: a phase III randomized double-blind SAFIA trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04588-3>.

5. Asleh K, Tu D, Gao D et al. Predictive Significance of an Optimized Panel for Basal-like Breast Cancer: Results from the Canadian Cancer Trials Group MA.5 and MA.12 Phase III Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2021; 27(23): 6570-6579. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-1942>.

6. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019; 30(11): 1776-1783. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz289>.

7. Buechler SA, Gray KP, Gokmen Polar Y et al. Independent validation of EarlyR gene signature in BIG 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2019; 3(4).
<https://doi.org/10.1093/jncics/pkz051>.
8. Buus R, Sestak I, Barron S et al. Validation of the OncoMasTR Risk Score in Estrogen Receptor-Positive/HER2-Negative Patients: A TransATAC study. *Clin Cancer Res* 2020; 26(3): 623-631. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-0712>.
9. Chien AJ, Tripathy D, Albain KS et al. MK-2206 and Standard Neoadjuvant Chemotherapy Improves Response in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and/or Hormone Receptor-Negative Breast Cancers in the I-SPY 2 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(10): 1059-1069. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01027>.
10. De Caluwe A, Buisseret L, Poortmans P et al. Neo-CheckRay: radiation therapy and adenosine pathway blockade to increase benefit of immuno-chemotherapy in early stage luminal B breast cancer, a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 899.
<https://doi.org/10.1186/s12885-021-08601-1>.
11. de Gregorio A, Janni W, Friedl TWP et al. The impact of anthracyclines in intermediate and high-risk HER2-negative early breast cancer-a pooled analysis of the randomised clinical trials PlanB and SUCCESS C. *Br J Cancer* 2022; 126(12): 1715-1724.
<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01690-6>.
12. Delaloge S, Piccart M, Rutgers E et al. Standard Anthracycline Based Versus Docetaxel-Capecitabine in Early High Clinical and/or Genomic Risk Breast Cancer in the EORTC 10041/BIG 3-04 MINDACT Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(11): 1186-1197.
<https://doi.org/10.1200/jco.19.01371>.
13. Du L, Yau C, Brown-Swigart L et al. Predicted sensitivity to endocrine therapy for stage II-III hormone receptor-positive and HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer before chemo-endocrine therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(5): 642-651.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.011>.
14. Dubsy PC, Singer CF, Egle D et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoendocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer* 2020; 134: 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.020>.
15. Fitzal F, Filipits M, Fesl C et al. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br J Surg* 2021; 108(3): 308-314.
<https://doi.org/10.1093/bjs/znaa089>.

16. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U et al. Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2-early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial. *Ann Oncol* 2023; 34(6): 531-542. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.002>.
17. Jensen MB, Laenkholm AV, Balslev E et al. The Prosigna 50-gene profile and responsiveness to adjuvant anthracycline-based chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer* 2020; 6: 7. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-0148-0>.
18. Johansson A, Dar H, van 't Veer LJ et al. Twenty-Year Benefit From Adjuvant Goserelin and Tamoxifen in Premenopausal Patients With Breast Cancer in a Controlled Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(35): 4071-4082. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02844>.
19. Kolberg-Liedtke C, Gluz O, Heinisch F et al. Association of TILs with clinical parameters, Recurrence Score R results, and prognosis in patients with early HER2-negative breast cancer (BC)-a translational analysis of the prospective WSG PlanB trial. *Breast Cancer Res* 2020; 22(1): 47. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01283-w>.
20. Lang JE, Forero-Torres A, Yee D et al. Safety and efficacy of HSP90 inhibitor ganetespib for neoadjuvant treatment of stage II/III breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 128. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00493-z>.
21. Lundgren C, Bendahl PO, Church SE et al. PAM50 subtyping and ROR score add long-term prognostic information in premenopausal breast cancer patients. *npj Breast Cancer* 2022; 8(1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00423-z>.
22. Nanda R, Liu MC, Yau C et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women with Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncology* 2020; 6(5): 676-684. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650>.
23. Noordhoek I, Treuner K, Putter H et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021; 27(1): 311-319. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2737>.
24. Opdam M, van der Noort V, Kleijn M et al. Limiting systemic endocrine overtreatment in postmenopausal breast cancer patients with an ultralow classification of the 70-gene signature. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 194(2): 265-278. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06618-z>.
25. Osdoit M, Yau C, Symmans WF et al. Association of Residual Ductal Carcinoma in Situ with Breast Cancer Recurrence in the Neoadjuvant I-SPY2 Trial. *JAMA Surgery* 2022; 157(11): 1034-1041. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.4118>.

26. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S et al. Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *Esmo Open* 2024; 9(5): 103443. <https://doi.org/10.1016/j.esmooop.2024.103443>.
27. Prat A, Chaudhury A, Solovieff N et al. Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *J Clin Oncol* 2021; 39(13): 1458-1467. <https://doi.org/10.1200/jco.20.02977>.
28. Prat A, Saura C, Pascual T et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(1): 33-43. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30786-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30786-7).
29. Pusztai L, Yau C, Wolf DM et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Cancer Cell* 2021; 39(7): 989-998.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.05.009>.
30. Singer CF, Jahn SW, Rudas M et al. Independent validation of stromal uPA in ABCSG-08: Level 1b evidence for the prognostic value of uPA immunohistochemistry. *Breast* 2022; 64: 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.05.003>.
31. Taylor C, Meisel J, Foreman AJ et al. Using Oncotype DX breast recurrence score R assay to define the role of neoadjuvant endocrine therapy in early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 199(1): 91-98. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06890-7>.
32. Villacampa G, Falato C, Pare L et al. Pre-operative ribociclib plus letrozole versus chemotherapy: Health-related quality of life outcomes from the SOLTI CORALLEEN trial. *Eur J Cancer* 2022; 174: 232-242. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.028>.
33. Yee D, DeMichele AM, Yau C et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2020; 6(9): 1355-1362. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2535>.
34. Zhao J, Ma H, Feng R et al. A Novel Oxidative Stress-Related lncRNA Signature That Predicts the Prognosis and Tumor Immune Microenvironment of Breast Cancer. *J Oncol* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9766954>.

Nicht E3

1. Nitz U, Gluz O, Kreipe HH et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920973130. <https://doi.org/10.1177/1758835920973130>.
2. Northgraves M, Cohen J, Harvey J et al. A randomised controlled trial of Pre-Operative Oncotype DX testing in early-stage breast cancer (PRE-DX study) - Study protocol. *PLoS One* 2024; 19(3): e0300339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300339>.
3. Woodward WA, Barlow WE, Jagsi R et al. Association Between 21-Gene Assay Recurrence Score and Locoregional Recurrence Rates in Patients With Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2020; 6(4): 505-511. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5559>.

Nicht E4

1. Alaeikhanehshir S, Ajayi T, Duijnhoven FH et al. Locoregional Breast Cancer Recurrence in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10041/BIG 03-04 MINDACT Trial: Analysis of Risk Factors Including the 70-Gene Signature. *J Clin Oncol* 2024; 42(10): 1124-1134. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02690>.
2. Albain KS, Gray RJ, Makower DF et al. Race, Ethnicity, and Clinical Outcomes in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Negative Breast Cancer in the Randomized TAILORx Trial. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(4): 390-399. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa148>.
3. Bartlett JMS, Xu K, Wong J et al. Validation of the Prognostic Performance of Breast Cancer Index in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer Patients in the TEAM Trial. *Clin Cancer Res* 2024; 30(8): 1509-1517. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-23-2436>.
4. Jacob L, Witteveen A, Beumer I et al. Controlling technical variation amongst 6693 patient microarrays of the randomized MINDACT trial. *Communications Biology* 2020; 3(1): 397. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1111-1>.
5. Kantor O, King TA, Freedman RA et al. Racial and Ethnic Disparities in Locoregional Recurrence Among Patients With Hormone Receptor-Positive, Node-Negative Breast Cancer: A Post Hoc Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery* 2023; 158(6): 583-591. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.0297>.
6. Pascual T, Fernandez-Martinez A, Agrawal Y et al. Cell-cycle inhibition and immune microenvironment in breast cancer treated with ribociclib and letrozole or chemotherapy. *NPJ Breast Cancer* 2024; 10(1): 20. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00625-7>.

Nicht E5

1. Braun M, Kriegmair A, Szeterlak N et al. Validation of the 21-Gene Recurrence Score Assay in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer and 0 to 3 Positive Lymph Nodes: Risk Pattern and Outcomes on a Community Level. *Breast Care (Basel)* 2022; 17(3): 288-295. <https://doi.org/10.1159/000521096>.
2. Dannehl D, Engler T, Volmer LL et al. Recurrence Score R Result Impacts Treatment Decisions in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Patients with Early Breast Cancer in a Real-World Setting-Results of the IRMA Trial. *Cancers (Basel)* 2022; 14(21). <https://doi.org/10.3390/cancers14215365>.
3. Davey MG, Kerin EP, McLaughlin RP et al. Evaluating the Necessity for Routine Sentinel Lymph Node Biopsy in Postmenopausal Patients Being Treated for Clinically Node Negative Breast Cancer the Era of RxPONDER. *Clin Breast Cancer* 2023; 23(5): 500-507. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.03.011>.
4. Jagsi R, Barlow WE, Woodward WA et al. Radiotherapy Use and Incidence of Locoregional Recurrence in Patients With Favorable-Risk, Node-Positive Breast Cancer Enrolled in the SWOG S1007 Trial. *JAMA Oncology* 2023; 9(8): 1083-1089. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1984>.
5. Lopes Cardozo JMN, Byng D, Drukker CA et al. Outcome without any adjuvant systemic treatment in stage I ER+/HER2- breast cancer patients included in the MINDACT trial. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 310-320. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.014>.
6. Pang H, Zhang G, Yan N et al. Evaluating the Risk of Breast Cancer Recurrence and Metastasis After Adjuvant Tamoxifen Therapy by Integrating Polymorphisms in Cytochrome P450 Genes and Clinicopathological Characteristics. *Front Oncol* 2021; 11: 738222. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.738222>.
7. Pawloski KR, Gonen M, Wen HY et al. Supervised machine learning model to predict oncotype DX risk category in patients over age 50. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 191(2): 423-430. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06443-w>.
8. Pece S, Sestak I, Montani F et al. Comparison of StemPrintER with Oncotype DX Recurrence Score for predicting risk of breast cancer distant recurrence after endocrine therapy. *Eur J Cancer* 2022; 164: 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.003>.
9. Prat A, Tsai YH, Pascual T et al. A Prognostic Model Based on PAM50 and Clinical Variables (PAM50MET) for Metastatic Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(23): 6141-6148. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2793>.
10. Sengupta AK, Gunda A, Malpani S et al. Comparison of breast cancer prognostic tests CanAssist Breast and Oncotype DX. *Cancer Medicine* 2020; 9(21): 7810-7818. <https://doi.org/10.1002/cam4.3495>.

11. Sestak I, Filipits M, Buus R et al. Prognostic Value of EndoPredict in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Invasive Lobular Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(17): 4682-4687. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-0260>.
12. Si S, Li J, Tewara MA et al. Identifying causality, genetic correlation, priority and pathways of large-scale complex exposures of breast and ovarian cancers. *Br J Cancer* 2021; 125(11): 1570-1581. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01576-7>.
13. Sparano JA, Crager MR, Tang G et al. Development and Validation of a Tool Integrating the 21-Gene Recurrence Score and Clinical-Pathological Features to Individualize Prognosis and Prediction of Chemotherapy Benefit in Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(6): 557-564. <https://doi.org/10.1200/jco.20.03007>.
14. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2020; 6(3): 367-374. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4794>.
15. Steyerberg EW, de Wreede LC, van Klaveren D, Bossuyt PMM. Personalized Decision Making on Genomic Testing in Early Breast Cancer: Expanding the MINDACT Trial with Decision-Analytic Modeling. *Med Decis Making* 2021; 41(3): 354-365. <https://doi.org/10.1177/0272989x21991173>.
16. Toi M, Imoto S, Ishida T et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(1): 74-84. <https://doi.org/10.1016/s1470-2045%2820%2930534-9>.
17. Tschodu D, Ulm B, Bendrat K et al. Comparative analysis of molecular signatures reveals a hybrid approach in breast cancer: Combining the Nottingham Prognostic Index with gene expressions into a hybrid signature. *PLoS One* 2022; 17(2 February): e0261035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261035>.
18. Wuerstlein R, Kates R, Gluz O et al. Strong impact of MammaPrint and Blueprint on treatment decisions in luminal early breast cancer: results of the WSG-PRIME study. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 175(2): 389-399. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-05075-x>.

Nicht E8

1. Postmenopausal Women with HR+/HER2- Early Breast Cancer, 1-3 Positive Nodes, and a Low Risk of Recurrence Can Safely Forego Chemotherapy. *Oncologist* 2021; 26(Suppl 2): S11-S12. <https://doi.org/10.1002/onco.13661>.
2. Rutgers EJT, van 't Veer L, Poncet C et al. Updated results of the MINDACT trial: 70-gene signature to guide de-escalation of chemotherapy in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2020; 138(Suppl 1): S14-S15. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(20\)30558-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(20)30558-x).

3. Sit D, Lalani N, Chan E et al. 53 a Retrospective Study of Low-Risk, Node-Positive Patients Eligible for the Canadian Cancer Trial Group Ma.39 (Tailor Rt) Randomized Trial of Regional Nodal Radiotherapy. *Radiother Oncol* 2021; 163(Supplement 1): S25-S26.
<https://doi.org/10.1016/s0167-8140%2821%2908931-3>.

A7.3 Liste der ausgeschlossenen Prognosestudien

Nicht P1

1. Abel MK, Shui AM, Melisko M et al. The incidence of discordant clinical and genomic risk in patients with invasive lobular or ductal carcinoma of the breast: a National Cancer Database Study. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7(1): 156. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00366-x>.
2. Agostinetto E, Rediti M, Fimereli D et al. HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(11).
<https://doi.org/10.3390/cancers13112824>.
3. AlSaleh K, Al Zahwahry H, Bounedjar A et al. Response to induction neoadjuvant hormonal therapy using upfront 21-gene breast recurrence score assay-results from the safia phase iii trial. *JCO Global Oncology* 2021; 7: 811-819. <https://doi.org/10.1200/go.20.00575>.
4. Alsaleh K, Al Zahwahry H, Bounedjar A et al. Neoadjuvant endocrine therapy with or without palbociclib in low-risk patients: a phase III randomized double-blind SAFIA trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04588-3>.
5. Asleh K, Tu D, Gao D et al. Predictive Significance of an Optimized Panel for Basal-like Breast Cancer: Results from the Canadian Cancer Trials Group MA.5 and MA.12 Phase III Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2021; 27(23): 6570-6579. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-1942>.
6. Bae SJ, Ahn SG, Ji JH et al. Application of the 21-Gene Recurrence Score in Patients with Early HR-Positive/HER2-Negative Breast Cancer: Chemotherapy and Survival Rate According to Clinical Risk. *Cancers (Basel)* 2021; 13(16). <https://doi.org/10.3390/cancers13164003>.
7. Bar-Sela G, Samih Y, Yerushalmi R et al. Ethnicity, recurrence score distribution, and clinical outcomes in ER + HER2-negative breast cancer patients in Israel: A registry analysis. *Breast Journal* 2020; 26(10): 2096-2098. <https://doi.org/10.1111/tbj.13870>.
8. Benefield HC, Allott EH, Reeder-Hayes KE et al. Borderline Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers in Black and White Women. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112(7): 728-736.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djz206>.
9. Benefield HC, Reeder-Hayes KE, Nichols HB et al. Outcomes of Hormone-Receptor Positive, HER2-Negative Breast Cancers by Race and Tumor Biological Features. *JNCI Cancer Spectrum* 2021; 5(1). <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa072>.

10. Boughey JC, Hoskin TL, Day CN, Goetz MP. Nodal Pathologic Complete Response Rates in Luminal Breast Cancer Vary by Genomic Risk. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(10): 6254-6264. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12191-y>.
11. Bueno-Fortes S, Berral-Gonzalez A, Sanchez-Santos JM et al. Identification of a gene expression signature associated with breast cancer survival and risk that improves clinical genomic platforms. *Bioinformatics Advance* 2023; 3(1): vbad037. <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad037>.
12. Castresana-Aguirre M, Johansson A, Matikas A et al. Clinically relevant gene signatures provide independent prognostic information in older breast cancer patients. *medRxiv* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.02.14.23285920>.
13. Castresana-Aguirre M, Johansson A, Matikas A et al. Clinically relevant gene signatures provide independent prognostic information in older breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2024; 26(1): 38. <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01797-7>.
14. Chen M, Chen W, Liu D et al. Prognostic values of clinical and molecular features in HER2 low-breast cancer with hormonal receptor overexpression: features of HER2-low breast cancer. *Breast Cancer* 2022; 29(5): 844-853. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01364-y>.
15. Chien AJ, Tripathy D, Albain KS et al. MK-2206 and Standard Neoadjuvant Chemotherapy Improves Response in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and/or Hormone Receptor-Negative Breast Cancers in the I-SPY 2 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(10): 1059-1069. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01027>.
16. Chitalia R, Miliotis M, Jahani N et al. Radiomic tumor phenotypes augment molecular profiling in predicting recurrence free survival after breast neoadjuvant chemotherapy. *Communication medicale* 2023; 3(1): 46. <https://doi.org/10.1038/s43856-023-00273-1>.
17. Clark AS, Yau C, Wolf DM et al. Neoadjuvant T-DM1/pertuzumab and paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab for HER2+ breast cancer in the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Nature Communications* 2021; 12(1): 6428. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26019-y>.
18. Du L, Yau C, Brown-Swigart L et al. Predicted sensitivity to endocrine therapy for stage II-III hormone receptor-positive and HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer before chemo-endocrine therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(5): 642-651. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.011>.
19. Gulbahce HE, Downs-Kelly E, Herget KA, Stoddard GJ. The 21-Gene Recurrence Score in Special Histologic Subtypes of Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146(4): 478-484. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0837-OA>.

20. Gulbahce HE, White S, Herget KA et al. 21-gene recurrence score testing utilization among older women from different races: A population-based study. *J Geriatr Oncol* 2021; 12(2): 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2020.06.004>.
21. Hoskins KF, Danciu OC, Ko NY, Calip GS. Association of Race/Ethnicity and the 21-Gene Recurrence Score With Breast Cancer-Specific Mortality Among US Women. *JAMA Oncology* 2021; 7(3): 370-378. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7320>.
22. Ibraheem A, Olopade OI, Huo D. Propensity score analysis of the prognostic value of genomic assays for breast cancer in diverse populations using the National Cancer Data Base. *Cancer* 2020; 126(17): 4013-4022. <https://doi.org/10.1002/cncr.32956>.
23. Iles K, Roberson ML, Spanheimer P et al. The impact of age and nodal status on variations in oncotype DX testing and adjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 27. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00394-1>.
24. Jayasekera J, Sparano JA, O'Neill S et al. Development and Validation of a Simulation Model-Based Clinical Decision Tool: Identifying Patients Where 21-Gene Recurrence Score Testing May Change Decisions. *J Clin Oncol* 2021; 39(26): 2893-2902. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00651>.
25. Kantor O, King TA, Shak S et al. Expanding Criteria for Prognostic Stage IA in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113(12): 1744-1750. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab095>.
26. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO et al. Population-based Study of Prosigna-PAM50 and Outcome Among Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-positive and HER2-negative Operable Invasive Lobular or Ductal Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2020; 20(4): e423-e432. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.013>.
27. Lang JE, Forero-Torres A, Yee D et al. Safety and efficacy of HSP90 inhibitor ganetespib for neoadjuvant treatment of stage II/III breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 128. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00493-z>.
28. Lashen AG, Toss M, Miligy I et al. Nottingham prognostic x (NPx): a risk stratification tool in ER-positive HER2-negative breast cancer: a validation study. *Histopathology* 2024. <https://doi.org/10.1111/his.15234>.
29. Li GQ, Xie SJ, Wu SG, He ZY. Impact of the 21-gene expression assay on treatment decisions and clinical outcomes in breast cancer with one to three positive lymph nodes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1103949. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1103949>.

30. Llera AS, Abdelhay E, Artagaveytia N et al. The Transcriptomic Portrait of Locally Advanced Breast Cancer and Its Prognostic Value in a Multi-Country Cohort of Latin American Patients. *Front Oncol* 2022; 12: 835626. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.835626>.
31. Lynch SM, Russell NM, Barron S et al. Prognostic value of the 6-gene OncoMasTR test in hormone receptor-positive HER2-negative early-stage breast cancer: Comparative analysis with standard clinicopathological factors. *Eur J Cancer* 2021; 152: 78-89. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.016>.
32. Mondol RK, Millar EKA, Graham PH et al. hist2RNA: An Efficient Deep Learning Architecture to Predict Gene Expression from Breast Cancer Histopathology Images. *Cancers (Basel)* 2023; 15(9). <https://doi.org/10.3390/cancers15092569>.
33. Nanda R, Liu MC, Yau C et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women with Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncology* 2020; 6(5): 676-684. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650>.
34. Oesterreich S, Nasrazadani A, Zou J et al. Clinicopathological Features and Outcomes Comparing Patients with Invasive Ductal and Lobular Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114(11): 1511-1522. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac157>.
35. Osdoit M, Yau C, Symmans WF et al. Association of Residual Ductal Carcinoma in Situ with Breast Cancer Recurrence in the Neoadjuvant I-SPY2 Trial. *JAMA Surgery* 2022; 157(11): 1034-1041. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.4118>.
36. Picado O, Kwon D, Rojas K et al. Impact of genomic assays on treatment and outcomes in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 194(2): 433-447. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06625-0>.
37. Pusztai L, Yau C, Wolf DM et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Cancer Cell* 2021; 39(7): 989-998.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.05.009>.
38. Semba R, Horimoto Y, Sakata-Matsuzawa M et al. Possible correlation of apical localization of MUC1 glycoprotein with luminal A-like status of breast cancer. *Sci Rep* 2023; 13(1): 5281. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32579-4>.
39. Sestak I, Filipits M, Buus R et al. Prognostic Value of EndoPredict in Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Invasive Lobular Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(17): 4682-4687. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-0260>.

40. Sibia US, Sanders TJ, Mylander C et al. Recurrence Score Testing Does not Appear to Benefit Patients With Grade 1, Progesterone Receptor-Positive Breast Cancers: An Opportunity to Eliminate Overtreatment and Decrease Testing Costs. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2022; 15(1): 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2021.05.005>.
41. Staaf J, Hakkinen J, Hegardt C et al. RNA sequencing-based single sample predictors of molecular subtype and risk of recurrence for clinical assessment of early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 94. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00465-3>.
42. Vannier AGL, Dhungana A, Zhao F et al. Validation of the RSclin risk calculator in the National Cancer Data Base. *Cancer* 2024; 130(8): 1210-1220. <https://doi.org/10.1002/cncr.35163>.
43. Wang C, Xu Y, Lin Y et al. Comparison of CTS5 risk model and 21-gene recurrence score assay in large-scale breast cancer population and combination of CTS5 and recurrence score to develop a novel nomogram for prognosis prediction. *Breast* 2022; 63: 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.007>.
44. Wang F, Reid S, Zheng W et al. Sex Disparity Observed for Oncotype DX Breast Recurrence Score in Predicting Mortality Among Patients with Early Stage ER-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(1): 101-109. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-2424>.
45. Wang M, Zhang M, Chen H. The Added Prognostic Value of Oncotype Recurrence Score to AJCC Prognostic Staging System in Stage III ER+/HER2- Breast Cancer. *Adv Ther* 2023. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02566-2>.
46. Watanabe A, Tsunashima R, Kato C et al. Investigation of recurrence prediction ability of EndoPredict R using microarray data from fresh frozen tissues in ER-positive, HER2-negative breast cancer and indication expansion of EndoPredict R from microarray data from fresh-frozen to FFPE tissues. *Breast Cancer* 2024. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01573-7>.
47. Weiser R, Haque W, Polychronopoulou E et al. The 21-gene recurrence score in node-positive, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a cautionary tale from an NCDB analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 185(3): 667-676. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05971-1>.
48. Yaghi M, Bilani N, Dominguez B et al. Efficacy of chemotherapy in patients with HR+/HER2-Invasive lobular breast cancer. *Cancer Treatment And Research Communications* 2023; 34: 100666. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100666>.
49. Yang ZJ, Liu YX, Huang Y et al. The regrouping of Luminal B (HER2 negative), a better discriminator of outcome and recurrence score. *Cancer Medicine* 2023; 12(3): 2493-2504. <https://doi.org/10.1002/cam4.5089>.

50. Yee D, DeMichele AM, Yau C et al. Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2020; 6(9): 1355-1362.

<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2535>.

51. Zeng Y, Gao W, Chen X, Shen K. Association of 21-gene recurrence score and locoregional recurrence in early breast cancer patients. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers* 2022; 35(1): 111-118. <https://doi.org/10.3233/cbm-210274>.

52. Zhang L, Hsieh MC, Petkov V et al. Trend and survival benefit of Oncotype DX use among female hormone receptor-positive breast cancer patients in 17 SEER registries, 2004-2015. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 180(2): 491-501. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05557-x>.

Nicht P2

1. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br J Surg* 2021; 108(9): e317-e318. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab224>.

2. Alaeikhaneshshir S, Ajayi T, Duijnhoven FH et al. Locoregional Breast Cancer Recurrence in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 10041/BIG 03-04 MINDACT Trial: Analysis of Risk Factors Including the 70-Gene Signature. *J Clin Oncol* 2024; 42(10): 1124-1134. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02690>.

3. Amgad M, Hodge JM, Elsebaie MAT et al. A population-level digital histologic biomarker for enhanced prognosis of invasive breast cancer. *Nat Med* 2024; 30(1): 85-97. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02643-7>.

4. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019; 30(11): 1776-1783. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz289>.

5. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K et al. Breast Cancer Index Is a Predictive Biomarker of Treatment Benefit and Outcome from Extended Tamoxifen Therapy: Final Analysis of the Trans-aTTom Study. *Clin Cancer Res* 2022; 28(9): 1871-1880. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-3385>.

6. Bernet L, Hardisson D, Rodrigo M et al. OSNA Total Tumor Load for the Prediction of Axillary Involvement in Breast Cancer Patients: Should We use Different Thresholds According to the Intrinsic Molecular Subtype? MOTTO Study. *Clinical Pathology* 2023; 16: 2632010X231183693. <https://doi.org/10.1177/2632010x231183693>.

7. Fitzal F, Filipits M, Fesl C et al. PAM-50 predicts local recurrence after breast cancer surgery in postmenopausal patients with ER+/HER2- disease: results from 1204 patients in the randomized ABCSG-8 trial. *Br J Surg* 2021; 108(3): 308-314. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa089>.
8. Halftack GG, Polychronopoulou YE, Haque W et al. De-escalation of Post-mastectomy Irradiation in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer with One to Three Positive Nodes. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(13): 8335-8343. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-14155-2>.
9. Jagsi R, Barlow WE, Woodward WA et al. Radiotherapy Use and Incidence of Locoregional Recurrence in Patients With Favorable-Risk, Node-Positive Breast Cancer Enrolled in the SWOG S1007 Trial. *JAMA Oncology* 2023. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.1984>.
10. Lee MK, Montagna G, Pilewskie ML et al. Axillary Staging Is Not Justified in Postmenopausal Clinically Node-Negative Women Based on Nodal Disease Burden. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(1): 92-97. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12203-x>.
11. Lee SJ, Go J, Ahn BS et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in breast cancer irrespective of axillary node metastasis and molecular subtypes. *Front Oncol* 2023; 13: 1269971. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1269971>.
12. Li L, Yu J, Shen K, Chen X. The 21-Gene Recurrence Score Assay Improved Multidisciplinary Treatment Compliance in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer Patients: An Analysis of 2,323 Patients. *J Breast Cancer* 2024. <https://doi.org/10.4048/jbc.2023.0248>.
13. Mamounas EP, Bandos H, Rastogi P et al. Breast Cancer Index and Prediction of Extended Aromatase Inhibitor Therapy Benefit in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer from the NRG Oncology/NSABP B-42 Trial. *Clin Cancer Res* 2024; 30(9): 1984-1991. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-23-1977>.
14. Noordhoek I, Treuner K, Putter H et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR+ Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy. *Clin Cancer Res* 2021; 27(1): 311-319. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2737>.
15. Paul ED, Huraiova B, Valkova N et al. Multiplexed RNA-FISH-guided Laser Capture Microdissection RNA Sequencing Improves Breast Cancer Molecular Subtyping, Prognostic Classification, and Predicts Response to Antibody Drug Conjugates. *MedRxiv : the Preprint Server for Health Sciences* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.12.05.23299341>.
16. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S et al. Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *Esmo Open* 2024; 9(5): 103443. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103443>.

17. Roy AM, Jiang C, Perimbeti S et al. Oncotype Dx Score, HER2 Low Expression, and Clinical Outcomes in Early-Stage Breast Cancer: A National Cancer Database Analysis. *Cancers (Basel)* 2023; 15(17). <https://doi.org/10.3390/cancers15174264>.

18. Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y et al. Correlative studies of the Breast Cancer Index (HOXB13/IL17BR) and ER, PR, AR, AR/ER ratio and Ki67 for prediction of extended endocrine therapy benefit: a Trans-aTTom study. *Breast Cancer Res* 2022; 24(1): 90. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01589-x>.

19. Xie SJ, Wang RJ, Wu SG, Zhang FX. 21-gene recurrence score in predicting the outcome of postoperative radiotherapy in T1-2N1 luminal breast cancer after breast-conserving surgery. *Breast* 2024; 74: 103679. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103679>.

Nicht P3

1. Abel MK, Shui AM, Chien AJ et al. The 21-Gene Recurrence Score in Clinically High-Risk Lobular and Ductal Breast Cancer: A National Cancer Database Study. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(12): 7739-7747. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12065-3>.

2. Albain KS, Yau C, Petricoin EF et al. Neoadjuvant Trebananib plus Paclitaxel-based Chemotherapy for Stage II/III Breast Cancer in the Adaptively Randomized I-SPY2 Trial- Efficacy and Biomarker Discovery. *Clin Cancer Res* 2024; 30(4): 729-740. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-22-2256>.

3. Braun M, Kriegmair A, Szeterlak N et al. Validation of the 21-Gene Recurrence Score Assay in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer and 0 to 3 Positive Lymph Nodes: Risk Pattern and Outcomes on a Community Level. *Breast Care (Basel)* 2022; 17(3): 288-295. <https://doi.org/10.1159/000521096>.

4. Buechler SA, Gray KP, Gokmen Polar Y et al. Independent validation of EarlyR gene signature in BIG 1-98: a randomized, double-blind, phase III trial comparing letrozole and tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, early breast cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2019; 3(4). <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz051>.

5. Christgen M, Gluz O, Harbeck N et al. Differential impact of prognostic parameters in hormone receptor-positive lobular breast cancer. *Cancer* 2020; 126(22): 4847-4858. <https://doi.org/10.1002/cncr.33104>.

6. Drapalik LM, Miller ME, Rock L et al. Using MammaPrint on core needle biopsy to guide the need for axillary staging during breast surgery. *Surgery* 2024; 175(3): 579-586. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.08.037>.

7. Jenkins JA, Marmor S, Hui JYC et al. The 70-gene signature test as a prognostic and predictive biomarker in patients with invasive lobular breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 191(2): 401-407. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06429-8>.

8. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(25): 2336-2347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>.
9. Lei L, Wang XJ, Mo YY et al. DGM-CM6: A New Model to Predict Distant Recurrence Risk in Operable Endocrine-Responsive Breast Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 783. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00783>.
10. Lopes Cardozo JMN, Drukker CA, Rutgers EJT et al. Outcome of Patients With an Ultralow-Risk 70-Gene Signature in the MINDACT Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(12): 1335-1345. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02019>.
11. Ma SJ, Serra LM, Yu B et al. Evaluation of risk stratification using gene expression assays in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 189(3): 737-745. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06269-6>.
12. Makower D, Qin J, Lin J et al. The 21-gene recurrence score in early non-ductal breast cancer: a National Cancer Database analysis. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 4. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00368-9>.
13. Mazo C, Barron S, Mooney C, Gallagher WM. Multi-Gene Prognostic Signatures and Prediction of Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in ER-positive, HER2-negative Breast Cancer Patients. *Cancers (Basel)* 2020; 12(5). <https://doi.org/10.3390/cancers12051133>.
14. Nash AL, Ren Y, Plichta JK et al. Survival Benefit of Chemotherapy According to 21-Gene Recurrence Score in Young Women with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2023; 30(4): 2130-2139. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12699-3>.
15. Nitz UA, Gluz O, Kummel S et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(23): 2557-2567. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02759>.
16. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 476-488. <https://doi.org/10.1016/s1470-2045%2821%2900007-3>.
17. Soliman H, Wagner S, Flake DD 2nd et al. Evaluation of the 12-Gene Molecular Score and the 21-Gene Recurrence Score as Predictors of Response to Neo-adjuvant Chemotherapy in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(3): 765-771. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08039-7>.

18. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S et al. Clinical outcomes in ER+ HER2-node-positive breast cancer patients who were treated according to the Recurrence Score results: evidence from a large prospectively designed registry. NPJ Breast Cancer 2017; 3(1): 32.

<https://doi.org/10.1038/s41523-017-0033-7>.

19. Weiser R, Polychronopoulou E, Hatch SS et al. Adjuvant chemotherapy in patients with invasive lobular carcinoma and use of the 21-gene recurrence score: A National Cancer Database analysis. Cancer 2022; 128(9): 1738-1747. <https://doi.org/10.1002/cncr.34127>.

20. Whitworth P, Beitsch PD, Pellicane JV et al. Age-Independent Preoperative Chemosensitivity and 5-Year Outcome Determined by Combined 70- and 80-Gene Signature in a Prospective Trial in Early-Stage Breast Cancer. Ann Surg Oncol 2022; 29(7): 4141-4152. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11666-2>.

21. Whitworth PW, Beitsch PD, Pellicane JV et al. Distinct Neoadjuvant Chemotherapy Response and 5-Year Outcome in Patients with Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Tumors That Reclassify as Basal-Type by the 80-Gene Signature. JCO Precision Oncology 2022; 6(1). <https://doi.org/10.1200/po.21.00463>.

22. Woodward WA, Barlow WE, Jagsi R et al. Association Between 21-Gene Assay Recurrence Score and Locoregional Recurrence Rates in Patients With Node-Positive Breast Cancer. JAMA Oncology 2020; 6(4): 505-511. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5559>.

Nicht P4

1. Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment. Ontario Health Technology Assessment Series 2020; 20(10): 1-234.

2. Alexandre M, Maran-Gonzalez A, Viala M et al. Decision of adjuvant systemic treatment in HR+ HER2-early invasive breast cancer: Which biomarkers could help? Cancer Manag Res 2019; 11: 10353-10373. <https://doi.org/10.2147/cmar.S221676>.

3. Andre F, Ismaila N, Allison KH et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2022; 34: JCO.22.00069. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00069>.

4. Bartlett JMS, Bayani J, Kornaga E et al. Comparative survival analysis of multiparametric tests-when molecular tests disagree-A TEAM Pathology study. NPJ Breast Cancer 2021; 7(1): 90. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00297-7>.

5. Bartlett JMS, Xu K, Wong J et al. Validation of the Prognostic Performance of Breast Cancer Index in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer Patients in the TEAM Trial. Clin Cancer Res 2024; 30(8): 1509-1517. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-23-2436>.

6. Battisti NML, De Glas N, Soto-Perez-de-Celis E et al. Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: An International Society of Geriatric Oncology systematic review. *Eur J Cancer* 2022; 172: 158-170. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.05.039>.
7. Bilani N, Patel R, Crowley F, Tiersten A. Outcomes in Premenopausal Patients with HR+/HER2- Breast Cancer and Lymph Node Micrometastasis Based on the 21-Gene Recurrence Score. *Oncologist* 2023; 28(12): 1049-1054. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad234>.
8. Blanchette P, Sivajohanathan D, Bartlett J et al. Clinical Utility of Multigene Profiling Assays in Early-Stage Invasive Breast Cancer: An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline. *Curr Oncol* 2022; 29(4): 2599-2615. <https://doi.org/10.3390/curroncol29040213>.
9. Boland MR, Al-Maksoud A, Ryan EJ et al. Value of a 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg* 2021; 108(1): 24-31. <https://doi.org/10.1093/bjs/znaa048>.
10. Canino F, Piacentini F, Omarini C et al. Role of Intrinsic Subtype Analysis with PAM50 in Hormone Receptors Positive HER2 Negative Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23(13): 7079. <https://doi.org/10.3390/ijms23137079>.
11. Chen X, Gao Y, Zhang G et al. Bevacizumab Plays a double-edged role in Neoadjuvant Therapy for Non-metastatic Breast Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Cancer* 2021; 12(9): 2643-2653. <https://doi.org/10.7150/jca.53303>.
12. Chung C, Yeung VTY, Wong KCW. Prognostic and predictive biomarkers with therapeutic targets in breast cancer: A 2022 update on current developments, evidence, and recommendations. *J Oncol Pharm Pract* 2022: 10781552221119797. <https://doi.org/10.1177/10781552221119797>.
13. Davey MG, Cleere EF, O'Donnell JP et al. Value of the 21-gene expression assay in predicting locoregional recurrence rates in estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 193(3): 535-544. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06580-w>.
14. Davey MG, Richard V, Lowery AJ, Kerin MJ. OncotypeDX® Recurrence Score in BRCA mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2021; 154: 209-216. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.032>.
15. Davey MG, Ryan EJ, Boland MR et al. Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021; 58: 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.04.010>.

16. Ding W, Ye D, Zhu H et al. Survival Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Node-Positive Breast Cancer With a 21-Gene Recurrence Score of 14 to 25: A Real-World Study Based on the Inverse Probability of Treatment Weighting Method. *Clin Breast Cancer* 2023; 23(7): e441-e450. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.07.004>.
17. Giorgi Rossi P, Lebeau A, Canelo-Aybar C et al. Recommendations from the European Commission Initiative on Breast Cancer for multigene testing to guide the use of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer, hormone receptor positive, HER-2 negative. *Br J Cancer* 2021; 124(9): 1503-1512. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01247-z>.
18. Iorgulescu JB, Freedman RA, Lester SC et al. 21-Gene Recurrence Score Adds Significant Value for Grade 3 Breast Cancers: Results From a National Cohort. *JCO Precision Oncology* 2019. <https://doi.org/10.1200/po.19.00029>.
19. Jacobson A. Benefits of Adjuvant Chemotherapy Differ by Menopausal Status in Women with HR+/HER2-Early Breast Cancer, 1-3 Positive Nodes, and a Low Recurrence Score. *Oncologist* 2022; 27(Supplement 1): S15-S16. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac012>.
20. Lemij AA, Baltussen JC, de Glas NA et al. Gene expression signatures in older patients with breast cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023; 181: 103884. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103884>.
21. Rahimi F, Zeinalian M, Rezayatmand R. Rapid Health Technology Assessment of Oncotype DX in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Iranian Journal of Breast Diseases* 2022; 14(4): 75-93. <https://doi.org/10.30699/ijbd.14.4.75>.
22. Surendra A, Rostinawati T, Amalia R. Development of Imaging and Liquid Biomarker Analysis for Breast Cancer Screening: A Review. *Pharmaceutical Sciences* 2022; 28(1): 15-26. <https://doi.org/10.34172/ps.2021.36>.
23. Villarreal-Garza C, Ferrigno AS, De la Garza-Ramos C et al. Clinical utility of genomic signatures in young breast cancer patients: a systematic review. *npj Breast Cancer* 2020; 6(1): 46. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00188-3>.
24. Voith von Voithenberg L, Crocetti E, Martos C et al. Cancer registries - guardians of breast cancer biomarker information: A systematic review. *Int J Biol Markers* 2019; 34(2): 194-199. <https://doi.org/10.1177/1724600819836097>.
25. Weiser R, Polychronopoulou E, Haque W et al. Prognosis and Chemotherapy Use in Breast Cancer Patients with Multiple Lymphatic Micrometastases: An NCDDB Analysis. *Ann Surg Oncol* 2021; 28(13): 8717-8727. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10374-7>.

Nicht P5

1. Kantor O, Weiss A, Burstein HJ et al. Sentinel Lymph Node Biopsy Alone is Adequate for Chemotherapy Decisions in Postmenopausal Early-Stage Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer with One to Three Positive Sentinel Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(12): 7674-7682. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12032-y>.

Nicht P7

1. Berger NF, Zimmerman BS, Tharakan S et al. Secondary Invasive Breast Events among Patients with Hormone-Positive Breast Cancer and High-Risk Oncotype DX Recurrence Scores 26-30 and ≥ 31 . *Oncology* 2021; 99(11): 699-702. <https://doi.org/10.1159/000517843>.

2. Buus R, Sestak I, Barron S et al. Validation of the OncoMasTR Risk Score in Estrogen Receptor-Positive/HER2-Negative Patients: A TransATAC study. *Clin Cancer Res* 2020; 26(3): 623-631. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-19-0712>.

3. Buus R, Sestak I, Kronenwett R et al. Molecular Drivers of Oncotype DX, Prosigna, EndoPredict, and the Breast Cancer Index: A TransATAC Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(2): 126-135. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00853>.

4. Cho SY, Lee JH, Ryu JM et al. Deep learning from HE slides predicts the clinical benefit from adjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive breast cancer patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 17363. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96855-x>.

5. Constantinidou A, Marcou Y, Toss MS et al. Clinical Validation of EndoPredict in Pre-Menopausal Women with ER-Positive, HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2022; 28(20): 4435-4443. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-22-0619>.

6. Davey MG, Kerin EP, McLaughlin RP et al. Evaluating the Necessity for Routine Sentinel Lymph Node Biopsy in Postmenopausal Patients Being Treated for Clinically Node Negative Breast Cancer the Era of RxPONDER. *Clin Breast Cancer* 2023; 23(5): 500-507. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.03.011>.

7. Davey MG, Ryan EJ, Burke D et al. Evaluating the Clinical Utility of Routine Sentinel Lymph Node Biopsy and the Value of Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients Diagnosed With Oestrogen Receptor Positive, Clinically Node Negative Breast Cancer. *Breast Cancer* 2021; 15: 11782234211022203. <https://doi.org/10.1177/11782234211022203>.

8. Dubsky P, Van't Veer L, Gnant M et al. A clinical validation study of MammaPrint in hormone receptor-positive breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 (ABCSG-8) biomarker cohort. *Esmo Open* 2021; 6(1): 100006. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2020.100006>.

9. Dubsy PC, Singer CF, Egle D et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoadjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer* 2020; 134: 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.020>.
10. Ettl J, Anders SI, Hapfelmeier A et al. First prospective outcome data for the second-generation multigene test Endopredict in ER-positive/HER2-negative breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302(6): 1461-1467. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05771-4>.
11. Fernandez G, Prastawa M, Madduri AS et al. Development and validation of an AI-enabled digital breast cancer assay to predict early-stage breast cancer recurrence within 6 years. *Breast Cancer Res* 2022; 24(1): 93. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01592-2>.
12. Foldi J, Tsagianni A, Salganik M et al. Persistence to extended adjuvant endocrine therapy following Breast Cancer Index (BCI) testing in women with early-stage hormone receptor-positive (HR +) breast cancer. *BMC Cancer* 2023; 23(1): 606. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11104-w>.
13. Gao W, Lin L, Fei X et al. Decision-making of Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Patients with Discordant Risk Classifications between Clinical-Pathological Factors and 21-gene Recurrence Score. *J Cancer* 2020; 11(9): 2509-2517. <https://doi.org/10.7150/jca.38976>.
14. Gluz O, Kuemmel S, Nitz U et al. Nab-paclitaxel weekly versus dose-dense solvent-based paclitaxel followed by dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide in high-risk HR+/HER2-early breast cancer: results from the neoadjuvant part of the WSG-ADAPT-HR+/HER2- trial. *Ann Oncol* 2023; 34(6): 531-542. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.002>.
15. Goker E, Hendriks MP, van Tilburg M et al. Treatment response and 5-year distant metastasis-free survival outcome in breast cancer patients after the use of MammaPrint and BluePrint to guide preoperative systemic treatment decisions. *Eur J Cancer* 2022; 167: 92-102. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.003>.
16. Huang TT, Lei L, Chen CA et al. A new clinical-genomic model to predict 10-year recurrence risk in primary operable breast cancer patients. *Sci Rep* 2020; 10(1): 4861. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61535-9>.
17. Hwang YS, Kim HJ, Kim J et al. Validation study of a nomogram for predicting probability of low risk of MammaPrint results in women with clinically high-risk breast cancer. *Discover Oncology* 2022; 13(1): 141. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00604-z>.
18. Hyung J, Lee SB, Kim J et al. 21-gene expression assay and clinical outcomes of premenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Int J Cancer* 2024; 154(4): 748-756. <https://doi.org/10.1002/ijc.34728>.

19. Ingebriktzen LM, Svanoe AA, Saele AKM et al. Age-related clusters and favorable immune phenotypes in breast cancer of the young. *Mod Pathol* 2024; 100529. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100529>.
20. Jung W, Kim K, Moon BI. Treatment Outcomes according to the EndoPredict Score in ER-Positive, HER2-Negative Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2022; 17(6): 561-566. <https://doi.org/10.1159/000525838>.
21. Klein E, Kiechle M, Josipovic A et al. Long-term prospective outcome data using EndoPredict as risk stratification and chemotherapy decision biomarker in hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2024. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07346-2>.
22. Koh M, Jung J, Kim SS et al. Prognostic value of the 21-gene recurrence score for regional recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 188(3): 583-592. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06228-1>.
23. Kuhn EP, Pirruccello J, Boothe JT et al. Preventing metastatic recurrence in low-risk ER/PR + breast cancer patients-a retrospective clinical study exploring the evolving challenge of persistence with adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 198(1): 31-41. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06849-0>.
24. Lashen A, Toss MS, Fadhil W et al. Evaluation oncotype DX R 21-gene recurrence score and clinicopathological parameters: a single institutional experience. *Histopathology* 2023; 82(5): 755-766. <https://doi.org/10.1111/his.14863>.
25. Layman RM, Lin H, Gutierrez Barrera AM et al. Clinical outcomes and Oncotype DX Breast Recurrence Score R in early-stage BRCA-associated hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Medicine* 2022; 11(6): 1474-1483. <https://doi.org/10.1002/cam4.4566>.
26. Lee HB, Lee SB, Kim M et al. Development and Validation of a Next-Generation Sequencing-Based Multigene Assay to Predict the Prognosis of Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020; 26(24): 6513-6522. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-2107>.
27. Lopes Cardozo JMN, Andrulis IL, Bojesen SE et al. Associations of a Breast Cancer Polygenic Risk Score With Tumor Characteristics and Survival. *J Clin Oncol* 2023; 41(10): 1849-1863. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01978>.
28. Lu Y, Tong Y, Huang J et al. Diverse Distribution and Gene Expression on the 21-Gene Recurrence Assay in Breast Cancer Patients with Locoregional Recurrence Versus Distant Metastasis. *Cancer Manag Res* 2021; 13: 6279-6289. <https://doi.org/10.2147/cmar.S314461>.
29. Lundgren C, Bendahl PO, Church SE et al. PAM50 subtyping and ROR score add long-term prognostic information in premenopausal breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8(1): 61. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00423-z>.

30. Lundgren C, Tutzauer J, Church SE et al. Tamoxifen-predictive value of gene expression signatures in premenopausal breast cancer: data from the randomized SBII: 2 trial. *Breast Cancer Res* 2023; 25(1): 110. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01719-z>.
31. Munir A, Holt S, Huws AM et al. A 10 year service evaluation of the survival of 439 patients with early oestrogen receptor positive breast cancer who underwent initial OncotypeDX R testing to guide adjuvant chemotherapy decisions. *Cancer Treatment And Research Communications* 2023; 34: 100671. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100671>.
32. Mutai R, Barkan T, Moore A et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *Breast* 2021; 60: 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.016>.
33. Myburgh EJ, de Jager JJ, Murray E et al. The cost impact of unselective vs selective MammaPrint testing in early-stage breast cancer in Southern Africa. *Breast* 2021; 59: 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.05.010>.
34. Nitz U, Gluz O, Kreipe HH et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12. <https://doi.org/10.1177/1758835920973130>.
35. Noordhoek I, Bastiaannet E, de Glas NA et al. Validation of the 70-gene signature test (MammaPrint) to identify patients with breast cancer aged ≥ 70 years with ultralow risk of distant recurrence: A population-based cohort study. *J Geriatr Oncol* 2022; 13(8): 1172-1177. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.07.006>.
36. Nunes R, Sella T, Treuner K et al. Prognostic Utility of Breast Cancer Index to Stratify Distant Recurrence Risk in Invasive Lobular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27(20): 5688-5696. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-0733>.
37. Pece S, Sestak I, Montani F et al. Comparison of StemPrintER with Oncotype DX Recurrence Score for predicting risk of breast cancer distant recurrence after endocrine therapy. *Eur J Cancer* 2022; 164: 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.003>.
38. Poorvu PD, Gelber SI, Rosenberg SM et al. Prognostic Impact of the 21-Gene Recurrence Score Assay Among Young Women With Node-Negative and Node-Positive ER-Positive/HER2-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(7): 725-733. <https://doi.org/10.1200/jco.19.01959>.
39. Singer CF, Jahn SW, Rudas M et al. Independent validation of stromal uPA in ABCSG-08: Level 1b evidence for the prognostic value of uPA immunohistochemistry. *Breast* 2022; 64: 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.05.003>.

40. Somashekhar SP, Zaveri S, Vijay DG et al. Individualized Chemotherapy Benefit Prediction by EndoPredict in Patients With Early Breast Cancer in an Indian Cohort. *JCO Global Oncology* 2020; 6: 1363-1369. <https://doi.org/10.1200/go.20.00250>.
41. Speers CW, Symmans WF, Barlow WE et al. Evaluation of the Sensitivity to Endocrine Therapy Index and 21-Gene Breast Recurrence Score in the SWOG S8814 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(10): 1841-1848. <https://doi.org/10.1200/jco.22.01499>.
42. Sun M, Liu X, Xia L et al. A nine-lncRNA signature predicts distant relapse-free survival of HER2-negative breast cancer patients receiving taxane and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Biochem Pharmacol* 2021; 189: 114285. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114285>.
43. Taylor C, Meisel J, Foreman AJ et al. Using Oncotype DX breast recurrence score R assay to define the role of neoadjuvant endocrine therapy in early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023; 199(1): 91-98. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06890-7>.
44. Tsuchida Y, Niikura N, Chishima T et al. Correlation between postoperative treatment selection and prognosis determined using the Oncotype DX R test data: a retrospective multicenter study in Japan. *Breast Cancer* 2024; 31(3): 401-408. <https://doi.org/10.1007/s12282-024-01548-8>.
45. Unal C, Ozmen T, Ordu C et al. Survival results according to Oncotype Dx recurrence score in patients with hormone receptor positive HER-2 negative early-stage breast cancer: first multicenter Oncotype Dx recurrence score survival data of Turkey. *Front Oncol* 2023; 13(no pagination): 1151733. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1151733>.
46. Wu J, Ding S, Lin L et al. Comparison of the Distribution Pattern of 21-Gene Recurrence Score between Mucinous Breast Cancer and Infiltrating Ductal Carcinoma in Chinese Population: A Retrospective Single-Center Study. *Cancer Res Treat* 2020; 52(3): 671-679. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.387>.
47. Wu J, Gao W, Chen X et al. Prognostic value of the 21-gene recurrence score in ER-positive, HER2-negative, node-positive breast cancer was similar in node-negative diseases: a single-center study of 800 patients. *Fronteras en Medicina* 2021; 15(4): 621-628. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0738-0>.
48. Yariv O, Mutai R, Rotem O et al. The Impact of Exogenous Estrogen Exposure on the Characteristics and Outcome of Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Early-Stage Breast Cancer. *Oncology* 2021; 99(11): 713-721. <https://doi.org/10.1159/000518183>.

49. Yu J, Lin C, Huang J et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy stratified by age and the 21-gene recurrence score in estrogen receptor-positive breast cancer. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 707. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08461-9>.

50. Zhu Y, Wang T, Tong Y et al. 21-Gene Recurrence Assay Associated With Favorable Metabolic Profiles in HR-Positive, HER2-Negative Early-Stage Breast Cancer Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 725161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.725161>.

Nicht P8

1. Ahn SG, Lee JH, Park JT et al. Standardize uptake value of 18F-FDG-PET-CT is in accordance with the 21-gene recurrence score (Oncotype Dx) in ER-positive and HER2-negative breast cancer patients. *Ann Oncol* 2015; 26(Supplement 3): iii15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv117.35>.

2. Cunquero Tomas A, Avila Andrade C, Fernandez Diaz AB et al. 70-gene signature, an encouraging prognostic tool to guide adjuvant therapy in early breast cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(Supplement 10): x23-x24. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx655.029>.

3. Dieci MV, Guarneri V, Mion M et al. First prospective multicenter Italian study on the impact of the 21-gene recurrence score (RS) in adjuvant clinical decisions for ER + /HER2-early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.31>.

4. Ellappalayam A, Kuilman M, Mittempergher L et al. BluePrint molecular subtyping recognizes single and dual subtype tumors with consequences for therapeutic guidance. *Eur J Cancer* 2020; 138(Supplement 1): S106-S107. <https://doi.org/10.1016/s0959-8049%2820%2930821-2>.

5. Garcia-Estevez L, Hernandez E, Acosta D et al. Use of Oncotype DX Recurrence Score (RS) reduces chemotherapy (CT) beyond treatment decisions using Ki67-based determinations of luminal A and B breast cancer subtypes: a retrospective study in the Spanish population. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.36>.

6. Gnant M, Filipits M, Dubsy P et al. Predicting Risk for Late Metastasis: the PAM50 Risk of Recurrence (ROR) Score After 5 Years of Endocrine Therapy in Postmenopausal Women with Hr+ Early Breast Cancer: a Study On 1,478 Patients from the AbcsG-8 Trial. *Ann Oncol* 2013; 24(Supplement 3): iii29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt084.1>.

7. Jahn B, Rochau U, Kurzthaler C et al. Evaluation of Breast Cancer Test-Treatment Strategies Using Decision-Analytic Modeling - Preliminary Results for the 21-Gene Assay Recurrence Score. *Ann Oncol* 2013; 24(Supplement 3): iii29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt084.6>.

8. Lee S. A nomogram for predicting the Oncotype DX recurrence score in women with T1-3N0-1miM0 hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2 (HER2)-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi53.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.35>.
9. Miller DP, Roberts M, Petkov VI et al. Breast cancer-specific survival in >4,600 patients with lymph node-positive (LN+) hormone receptor-positive (HR+) invasive breast cancer (BC) and 21-gene recurrence score (RS) results in the SEER registries. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi45. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.07>.
10. Petrakova K, Petruzela L, Holanek M et al. The impact of the 21-gene assay in the Czech Republic on adjuvant chemotherapy (CT) recommendations and costs in estrogen receptor positive (ER+) early stage breast cancer (ESBC) patients with grade 2 tumors and risk factors. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.33>.
11. Shak S, Miller DP, Howlader N et al. Outcome disparities by age and 21-gene recurrence score (RS) result in hormone receptor positive (HR+) breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi43. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.03>.
12. Stemmer SM, Steiner M, Rizel S et al. First prospectively-designed outcome study in estrogen receptor (ER)+ breast cancer (BC) patients (pts) with N1mi or 1-3 positive nodes in whom treatment decisions in clinical practice incorporated the 21-gene recurrence score (RS) result. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi44.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.04>.
13. Torres S, Trudeau M, Gandhi S et al. Prospective evaluation of the impact of the 21-gene recurrence score assay on adjuvant treatment decisions for women with node-positive breast cancer in Ontario, Canada. *Ann Oncol* 2016; 27(Supplement 6): vi54.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdw364.39>.
14. Tsuchida Y, Hayashi N, Omata F et al. Prediction model of low risk recurrence distinguished by 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive invasive breast cancer: A validation study. *Ann Oncol* 2017; 28(Supplement 10): x18-x19.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdx655.010>.

A8 Suchstrategien bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A) und keinem Lymphknotenbefall (Projekt D23-01B)

A8.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 21, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [96] – 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	(Randex 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	and/20,23,27
29	28 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
30	29 and 201906:3000.(dt).

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	Gene Expression Profiling[mh]
2	(gene* AND expression* AND (signature* OR profil*))
3	immunohistochemi* AND (marker* OR biomarker* OR test* OR assay*)
4	Urokinase-Type Plasminogen Activator[mh]
5	Plasminogen Activator Inhibitor 1[mh]
6	urokinase AND plasminogen activat*
7	plasminogen activator inhibitor*
8	upa OR pai-1
9	Mammaprint*
10	gene* AND (signatur* or profil*)
11	Oncotype* OR "21 gene*" OR "recurrence score"
12	Endopredict*
13	Breast Cancer Index*
14	pam50 OR "pam 50" OR "50 gene*" OR "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*"
15	76 gene* AND signatur*
16	Randox OR "Breast Cancer Array"
17	(gene* OR genomic*) AND grade index
18	Mammostrat*
19	(Nottingham prognostic index OR NPI) AND plus
20	#19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
21	Breast Neoplasms[mh]
22	breast AND cancer*
23	#22 OR #21
24	#23 AND #20
25	(*) FROM 2019 TO 2023
26	#25 AND #24

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 13, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [97] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-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	blueprint*.mp.
16	("80" adj1 gene*).mp.
17	adna?test*.mp.
18	or/4-17
19	Randomized Controlled Trial.pt.
20	Controlled Clinical Trial.pt.
21	(randomized or placebo or randomly).ab.
22	Clinical Trials as Topic/
23	trial.ti.
24	or/19-23
25	exp Animals/ not Humans/
26	24 not 25
27	and/3,18,26
28	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
29	hi.fs. or case report.mp.
30	or/28-29
31	27 not 30
32	31 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
33	32 and 20190815:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 June 13

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [96] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Breast cancer/
2	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
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	blueprint*.mp.
16	("80" adj1 gene*).mp.
17	adna?test*.mp.
18	or/4-17
19	(random* or double-blind*).tw.
20	placebo*.mp.
21	or/19-20
22	and/3,18,21
23	22 not medline.cr.
24	23 not (exp animal/ not exp human/)
25	24 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
26	25 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
27	26 and 20190815:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2024

#	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	blueprint*:ti,ab
#16	("80" NEXT gene*):ti,ab
#17	adna?test*:ti,ab
#18	#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 or #17
#19	#3 and #18
#20	#19 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#21	#20 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#22	#21 with Publication Year from 2019 to 2024, in Trials

A8.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator OR plasminogen activator inhibitor OR upa OR pai-1 OR mammaprint OR EXPAND[Concept] "70 gene" OR oncotype OR EXPAND[Concept] "21 gene" OR EXPAND[Concept] "recurrence score" OR endopredict OR EXPAND[Concept] "breast cancer index" OR pam50 OR EXPAND[Concept] "pam 50" OR EXPAND[Concept] "breast cancer prognostic gene signature" OR prosigna OR blueprint OR EXPAND[Concept] "80 gene" OR adnatest) AND AREA[ConditionSearch] breast cancer

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 blueprint OR "80 gene" OR "80-gene" OR adna*)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard 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* OR prosigna OR blueprint OR 80 gene OR 80-gene OR adna* OR adnatest)

A8.3 Suchstrategien bei Mammakarzinompatientinnen mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten (Projekt D23-01A) für Prognosestudien

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 17, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Prognosestudien: Parker [98] – 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	blueprint*.mp.
16	("80" adj1 gene*).mp.
17	adna?test*.mp.
18	or/4-17
19	(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.
20	and/3,18-19
21	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
22	hi.fs. or case report.mp.
23	or/21-22
24	20 not 23
25	24 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
26	25 and 20190815:3000.(dt).

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 June 17

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Prognosestudien: Wilczynski [99] – Best sensitivity

#	Searches
1	exp Breast cancer/
2	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
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	blueprint*.mp.
16	("80" adj1 gene*).mp.
17	adna?test*.mp.
18	or/4-17
19	exp Disease course/
20	(risk* or diagnos* or follow-up).mp.
21	ep.fs.
22	outcome.tw.
23	or/19-22
24	and/3,18,23
25	24 not medline.cr.
26	25 not (exp animal/ not exp human/)
27	26 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
28	27 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
29	28 and 20190815:3000.(dc).

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2024

#	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	blueprint*:ti,ab
#16	("80" NEXT gene*):ti,ab
#17	adna?test*:ti,ab
#18	#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 or #17
#19	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"):ab,ti
#20	#3 and #18 and #19
#21	#20 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#22	#21 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#23	#22 with Publication Year from 2019 to 2024, in Trials